

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390581 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.26(22) Дата подачи заявки
2021.09.09(51) Int. Cl. A61K 31/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/22 (2006.01)(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
БРОМОДОМЕНА СВР/ЕР300

(31) 202041038913

(32) 2020.09.09

(33) IN

(86) PCT/IB2021/058201

(87) WO 2022/053967 2022.03.17

(71) Заявитель:
ОРИДЖЕН ОНКОЛОДЖИ
ЛИМИТЕД (IN)

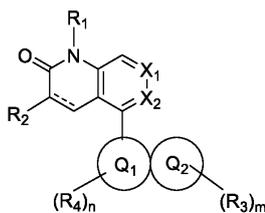
(72) Изобретатель:

Аббинени Чандрасекхар, Самадждар
Сусанта, С. Сенайар Рамеш, Аггунда
Ренукаппа Гириш, Мухерджи
Субхенду, Татьянахоб Горэ Сураджд
(IN), Вольфарт Герд, Мюллюмяки
Микко (FI)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении предусматриваются гетероциклические соединения формулы (I), которые являются терапевтически пригодными в качестве ингибиторов СВР/ЕР300. Такие соединения являются пригодными в лечении и/или предотвращении заболеваний или нарушений, опосредованных СВР и/или ЕР300, у индивидуума. В настоящем изобретении также предусматривается получение соединений и фармацевтических композиций, содержащих по меньшей мере одно из соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, или стереоизомер, или таутомер, N-оксид или сложный эфир.



A1

202390581

202390581

A1

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ БРОМОДОМЕНА СВР/EP300

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет преимущество предварительной заявки Индии под
5 номером 202041038913, поданной 09 сентября 2020 г.; описание которой включено в
данный документ посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) в качестве
ингибиторов бромодомена СВР и/или EP300. Настоящее изобретение также относится
10 к фармацевтическим композициям, содержащим указанное соединение формулы (I),
его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный
эфир. Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения СВР и/или
EP300-опосредованных заболеваний или нарушений с применением соединений по
настоящему изобретению и фармацевтических композиций, содержащих указанные
15 соединения или их фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-
оксид или сложный эфир.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Генетические и эпигенетические модификации играют ключевую роль на всех
стадиях прогрессирования ракового заболевания, и показали, что эпигенетическое
20 подавление экспрессии генов является важным в процессе неправильной регуляции
генов, присутствующем во всех отличительных чертах рака (Jones, P. A. et al., Cell,
2007, том 128, сс. 683—692). Лежащие в основе эпигенетические модификации,
опосредующие регуляцию, включают метилирование ДНК и посттрансляционную
модификацию гистонов. Последняя включает метилирование, ацетилирование и
25 убиквитинирование. Была показана противоопухолевая активность ДНК-
деметилирующих средств и ингибиторов гистондеацетилазы, и был одобрен ряд
средств для применения в лечении гематологических злокачественных опухолей.
Ферменты, опосредующие модификацию гистонов, в том числе
гистонацетилтрансферазы (НАТ), которые ацетируют гистоновые и негистоновые

белки, представляют собой волну мишеней второго поколения для воздействия с помощью низкомолекулярных лекарственных средств.

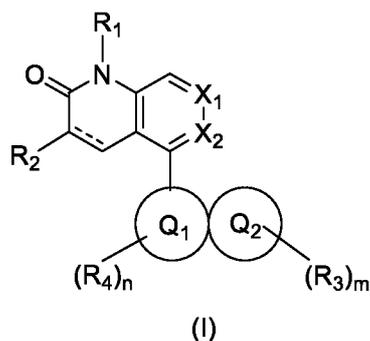
Белок, связывающий CREB (белок, связывающий ответный элемент циклического-АМР) (СВР, также известный как КАТ3А) и р300 (ЕР300, также известный как КАТ3В) представляют собой лизинацетилтрансферазы (КАТ), выполняющие функцию коактиватора транскрипции в клетках человека, которые катализируют присоединение ацетильной группы к боковой цепи лизина в гистонах и других белковых субстратах. р300 представляет собой белок со множеством доменов, которые связываются с различными белками, в том числе со многими ДНК-связывающими факторами транскрипции. Оба из СВР и р300 содержат один бромодомен (BRD) и КАТ, вовлеченные в посттрансляционную модификацию и рекрутирование гистоновых и негистоновых белков. Существует высокая степень сходства между последовательностями СВР и р300 в консервативных функциональных доменах (Duncan A. Hay et al, JACS 2014, 135, 9308—9319). СВР/р300-катализируемое ацетилирование гистонов и других белков играет ключевую роль в активации генов. Наблюдали повышенную экспрессию и уровни активности р300 при прогрессирующих формах рака человека, таких как рак предстательной железы, и в образцах первичного рака молочной железы человека.

Следовательно, модуляция активности СВР представляет собой многообещающий путь к лечению определенных видов рака. Соответственно, соединения, способные модулировать, например, ингибировать, активность р300 и/или СВР, представляют интерес в терапии рака.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предусматриваются гетероциклические соединения и фармацевтические композиции на их основе, применяемые для лечения заболеваний или нарушений, опосредованных СВР и/или ЕР300.

В одном аспекте настоящего изобретения предусматриваются соединения формулы (I):



или их фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где

==== представляет собой одинарную связь или двойную связь;

5 X_1 - X_2 представляет собой CR_{X1} - CR_{X2} , $N-CR_{X2}$ или $CR_{X1}-N$;

R_{X1} и R_{X2} независимо представляют собой водород, $-OR_a$, алкил, алкинил-ОН, $-N(\text{алкил})_2$, циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил; где циклоалкил, гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила, ацила, галогена, $-CN$, оксо, $-NH_2$, $-OH$, $-NHCO$ -алкила, $-SO_2NH_2$ и $-CONH$ -алкила;

10

R_a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, алкокси, (гетероциклоалкил)алкил-, гетероциклоалкил, гетероарил, (гетероарил)алкил-; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-OH$, $-COOH$, $-COO$ -алкила, алкокси, $-NH(\text{алкила})_2$, $-CONH-O$ -алкила и гетероциклоалкила, и где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из алкила, оксо и ацила;

15

Q_1 представляет собой 5—7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

Q_2 представляет собой конденсированное 5—6-членное гетероарильное кольцо или конденсированное бензо-кольцо;

20 R_1 представляет собой водород, алкил или галогеналкил;

R_2 представляет собой водород, алкил или $-NH_2$;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, алкил, алкокси, галогеналкил, $-CHO$, ацил, $-CONH$ -алкил, $-COO$ -алкил, $-COOH$, $-OH$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -алкил, $-SO_2N(\text{алкил})_2$, $-SO_2NH$ -арил, $-SO$ -алкил, $-SO_2$ -алкил, -

SO₂NHCO-алкил, -SO₂NHCO-галогеналкил, -S(O)(NH)-алкил, -NHSO₂-алкил, -NHCO-алкил, -N(алкил)CO-алкил, гетероарил, гетероциклоалкил, карбоциклил или циклоалкил; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A}; гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B}; и гетероциклоалкил
5 необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C};

R_{3A} в каждом случае независимо представляет собой алкокси, -ОН, -CONHOH или -NHCO-алкил;

R_{3B} в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, -ОН, -COOH, оксо, -COO-алкил, -CONH-алкил или -CONH-OH;

10 R_{3C} в каждом случае независимо представляет собой алкил, -CN, -ОН, -NH₂, -N(алкил)₂, ацил, оксо, -CONH-алкил, -NHCO-алкил или -CONH-алкил-OH;

R₄ в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, ацил, -CONH-алкил, оксо, -SO₂-алкил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил; где алкил, арил, гетероарил и гетероциклоалкил
15 необязательно замещены 1—3 вариантами R_{4A};

R_{4A} в каждом случае независимо представляет собой алкокси, -COOCH₂CH₃, -COOH или -CONH-алкил;

m представляет собой 1, 2, 3 или 4; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4.

20 В еще одном аспекте настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (такое как фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель).

25 В другом аспекте настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция для лечения заболеваний или состояний, которые зависят от ингибирования активности СВР и/или EP300.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к получению соединений формулы (I).

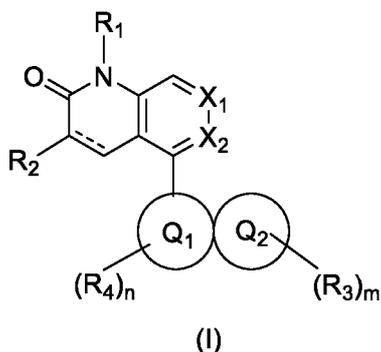
В другом аспекте настоящего изобретения предусматриваются способы лечения СВР и/или EP300-опосредованных заболеваний или нарушений путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера, N-оксида или сложного эфира индивидууму, например, человеку, нуждающемуся в этом.

Еще в одном аспекте настоящего изобретения предусматриваются способы лечения опосредованных СВР и/или EP300 заболеваний или нарушений, где опосредованные СВР и/или EP300 заболевания или нарушения представляют собой рак, путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера, N-оксида или сложного эфира индивидууму, например, человеку, нуждающемуся в этом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к гетероциклическим соединениям, выполняющим функцию ингибиторов СВР и/или EP300, и к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения. Настоящее изобретение также относится к применению указанных соединений и композиции, содержащей указанные соединения, для лечения и/или профилактики различных опосредованных СВР и/или EP300 заболеваний или нарушений.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматриваются соединения формулы (I):



или их фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где

==== представляет собой одинарную связь или двойную связь;

X₁-X₂ представляет собой CR_{X1}-CR_{X2}, N-CR_{X2} или CR_{X1}-N;

R_{X1} и R_{X2} независимо представляют собой водород, $-OR_a$, алкил, алкинил-ОН, $-N(\text{алкил})_2$, циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил; где циклоалкил, гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила, ацила, галогена, $-CN$, оксо, $-NH_2$, $-OH$, $-NHCO$ -алкила, $-SO_2NH_2$ и $-CONH$ -алкила;

R_a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, алкокси, (гетероциклоалкил)алкил-, гетероциклоалкил, гетероарил, (гетероарил)алкил-; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-OH$, $-COOH$, $-COO$ -алкила, алкокси, $-NH(\text{алкила})_2$, $-CONH-O$ -алкила и гетероциклоалкила, и где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из алкила, оксо и ацила;

Q_1 представляет собой 5—7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

Q_2 представляет собой конденсированное 5—6-членное гетероарильное кольцо или конденсированное бензо-кольцо;

R_1 представляет собой водород, алкил или галогеналкил;

R_2 представляет собой водород, алкил или $-NH_2$;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, алкил, алкокси, галогеналкил, $-CHO$, ацил, $-CONH$ -алкил, $-COO$ -алкил, $-COOH$, $-OH$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -алкил, $-SO_2N(\text{алкил})_2$, $-SO_2NH$ -арил, $-SO$ -алкил, $-SO_2$ -алкил, $-SO_2NHCO$ -алкил, $-SO_2NHCO$ -галогеналкил, $-S(O)(NH)$ -алкил, $-NHSO_2$ -алкил, $-NHCO$ -алкил, $-N(\text{алкил})CO$ -алкил, гетероарил, гетероциклоалкил, карбоцикл или циклоалкил; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A} ; гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} ; и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C} ;

R_{3A} в каждом случае независимо представляет собой алкокси, $-OH$, $-CONHOH$ или $-NHCO$ -алкил;

R_{3B} в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, $-OH$, $-COOH$, оксо, $-COO$ -алкил, $-CONH$ -алкил или $-CONH-OH$;

R_{3C} в каждом случае независимо представляет собой алкил, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-N(\text{алкил})_2$, ацил, оксо, $-CONH$ -алкил, $-NHCO$ -алкил или $-CONH$ -алкил-ОН;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, ацил, -CONH-алкил, оксо, -SO₂-алкил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил; где алкил, арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1—3 вариантами R_{4A} ;

5 R_{4A} в каждом случае независимо представляет собой алкокси, -COOCH₂CH₃, -COOH или -CONH-алкил;

m представляет собой 1, 2, 3 или 4; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4.

10 В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде N-оксидов, которые определяются тем, что по меньшей мере один азот в соединениях по настоящему изобретению является окисленным. Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

15 В одном варианте осуществления X_1 - X_2 представляет собой CR_{X1}-CR_{X2}. В одном варианте осуществления X_1 - X_2 представляет собой N-CR_{X2}. В одном варианте осуществления X_1 - X_2 представляет собой CR_{X1}-N. В одном варианте осуществления X_1 - X_2 представляет собой CR_{X1}-CH. В одном варианте осуществления X_1 и X_2 выбраны из (i), (ii) и (iii):

i) X_1 представляет собой CR_{X1}; и X_2 представляет собой CR_{X2};

ii) X_1 представляет собой N; и X_2 представляет собой CR_{X2}; или

20 iii) X_1 представляет собой CR_{X1}; и X_2 представляет собой N.

В одном варианте осуществления ----- представляет собой необязательную связь. В одном варианте осуществления ===== представляет собой одинарную связь. В одном варианте осуществления ===== представляет собой двойную связь.

25 В одном варианте осуществления R_1 представляет собой водород или алкил. В одном варианте осуществления R_1 представляет собой водород или -CH₃. В одном варианте осуществления R_2 представляет собой водород или алкил. В одном варианте осуществления оба из R_1 и R_2 представляют собой алкил. В одном варианте осуществления оба из R_1 и R_2 представляют собой -CH₃. В одном варианте осуществления оба из R_1 и R_2 представляют собой водород. В одном варианте

осуществления R_1 представляет собой алкил или галогеналкил; и R_2 представляет собой алкил или амино.

В одном варианте осуществления R_{X1} представляет собой водород, $-OR_a$, $-N(\text{алкил})_2$, циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил; где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила, ацила, галогена, $-CN$, оксо, $-NH_2$, $-OH$, $-NHCO$ -алкила, $-SO_2NH_2$ и $-CONH$ -алкила.

В одном варианте осуществления R_{X1} представляет собой водород, $-OR_a$, $-CH_3$, $-C\equiv CCH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, азетидинил, фуранил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиранил, дигидропиранил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазолил или изооксазоллил, где каждая циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-CH_3$, $-COCH_3$, $-F$, $-CN$, оксо, $-NH_2$, $-OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$ и $-CONHCH_3$.

В одном варианте осуществления R_{X1} представляет собой водород или $-OR_a$. В одном варианте осуществления R_a представляет собой алкил, галогеналкил, алкокси, (гетероциклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, гетероарил или (гетероарил)алкил; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 заместителями, независимо выбранными из гетероциклоалкила, $-COOH$, алкокси, $-NH(\text{алкила})_2$ и $-CONH-O$ -алкила; и где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила и ацила.

В одном варианте осуществления R_a представляет собой алкил, (гетероциклоалкил)алкил- или (гетероарил)алкил-; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 заместителями, выбранными из гетероциклоалкила, $-COOH$, алкокси, $-NH(\text{алкила})_2$ и $-CONH-O$ -алкила.

В одном варианте осуществления R_a представляет собой (гетероциклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, гетероарил или (гетероарил)алкил-; где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила и ацила.

В одном варианте осуществления R_{X1} представляет собой $-OR_a$; где R_a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, алкокси, (гетероциклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, гетероарил, (гетероарил)алкил-; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 заместителями, выбранными из гетероциклоалкила, —
5 $COOH$, $-COO$ -алкила, алкокси, $-NH(алкил)_2$ и $-CONH-O$ -алкила; и где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила и ацила.

В одном варианте осуществления R_{X1} представляет собой $-OR_a$; где R_a представляет собой алкил, (гетероциклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, гетероарил
10 или (гетероарил)алкил-; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 заместителями, выбранными из гетероциклоалкила, $-COOH$ и алкокси-; и где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила и ацила.

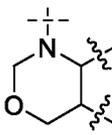
В одном варианте осуществления R_{X1} представляет собой $-OR_a$; где R_a
15 представляет собой алкил, необязательно замещенный гетероциклоалкилом.

В одном варианте осуществления R_a представляет собой $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-$
 $COOC(CH_3)_3$, $-CH_2$ -пиперидинил(CH_3), $-CH_2-CH_2$ -морфолин, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-$
 $CH_2-N(CH_3)_2$, азетидинил, $-CH_2$ -оксазол, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-$
пиперизинил($COCH_3$), $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CONH(OCH_3)$, $-CHF_2$ или $-CH_2-CHF_2$.

В определенном варианте осуществления R_{X2} представляет собой водород или
20 алкил.

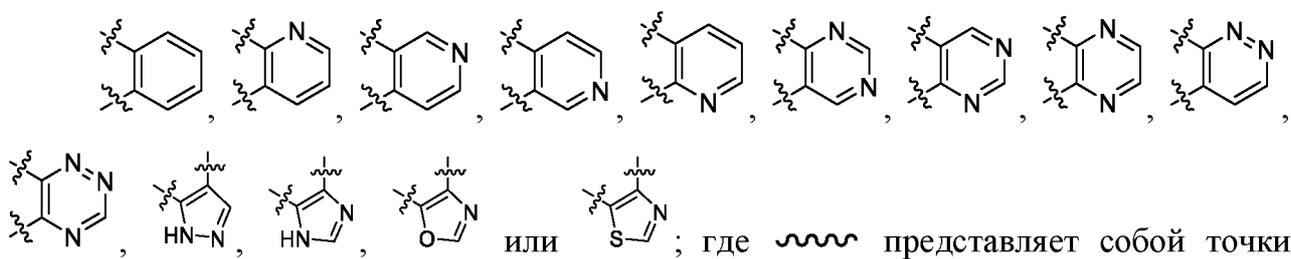
В одном варианте осуществления Q_1 представляет собой 5—7-членное
гетероциклоалкильное кольцо. В одном варианте осуществления Q_1 представляет
собой 5—6-членное гетероциклоалкильное кольцо. В одном варианте осуществления
25 Q_1 представляет собой 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.



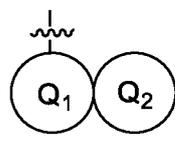
или ; где ----- представляет собой точку присоединения к кольцу, содержащему X_1 и X_2 ; и  представляет собой точки сочленения с Q_2 .

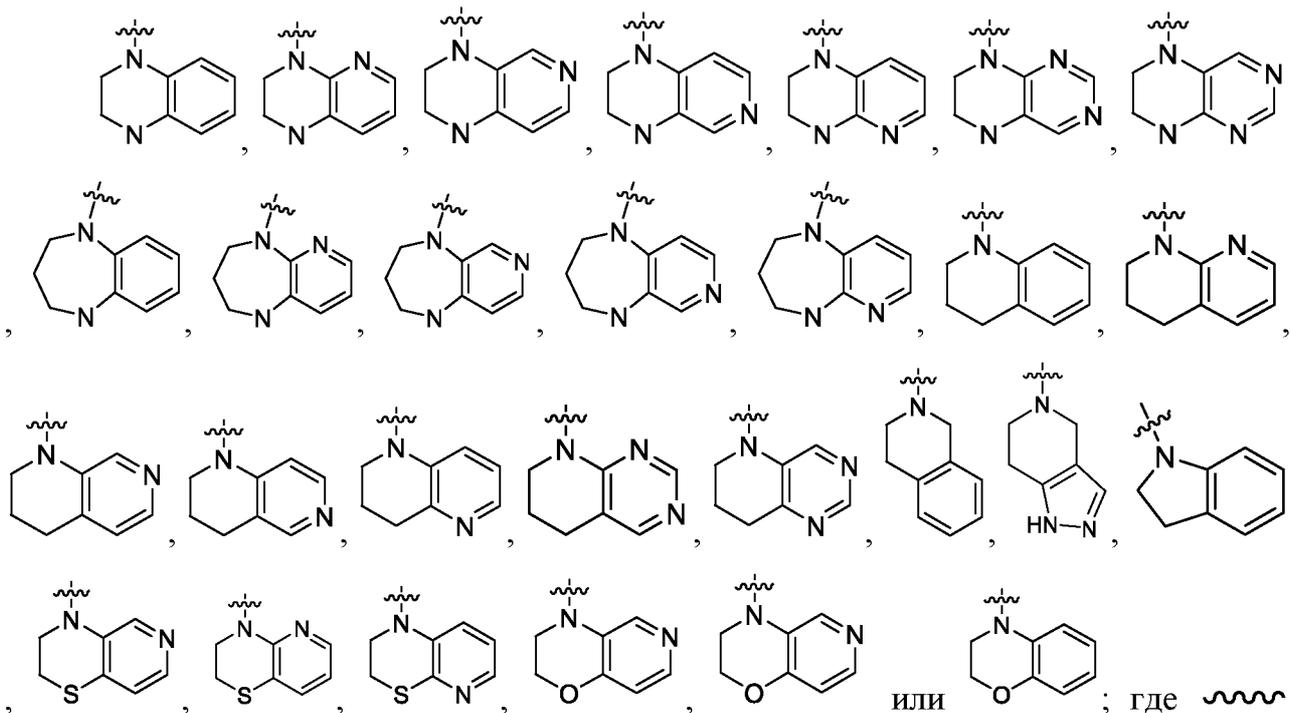
В одном варианте осуществления Q_2 представляет собой конденсированное 5—6-членное гетероарильное кольцо. В одном варианте осуществления Q_2 представляет собой конденсированное 6-членное гетероарильное кольцо. В одном варианте осуществления Q_2 представляет собой конденсированное бензо-кольцо.

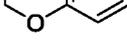
В одном варианте осуществления Q_2 представляет собой

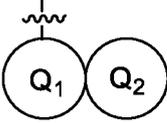


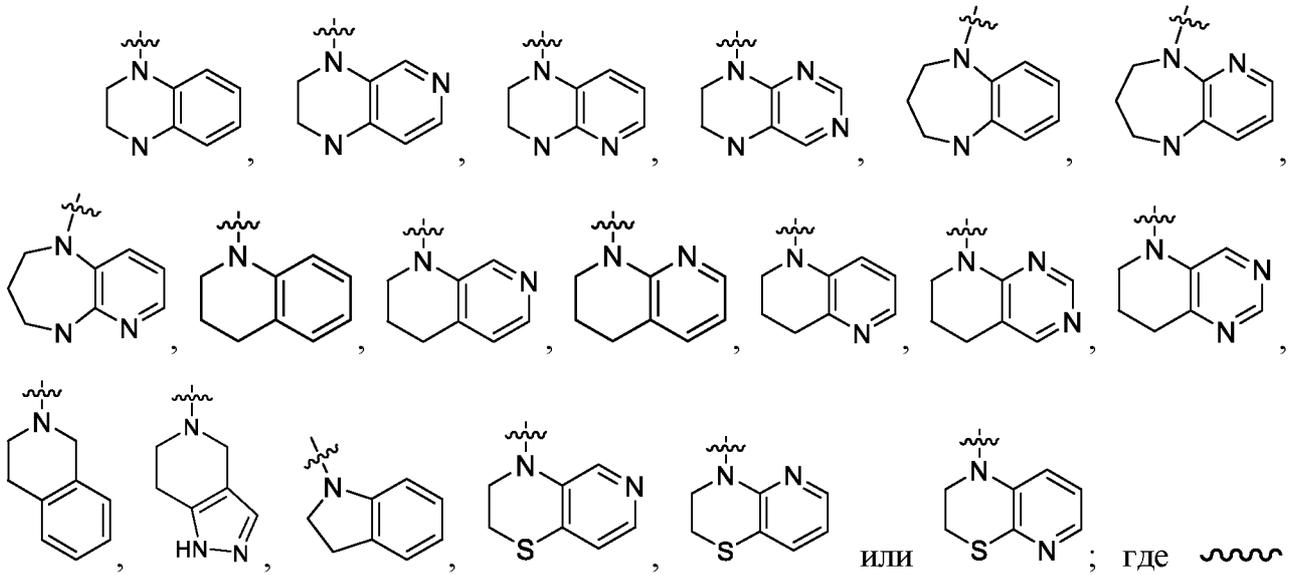
10 сочленения с Q_1 .

В одном варианте осуществления  представляет собой

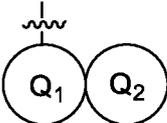


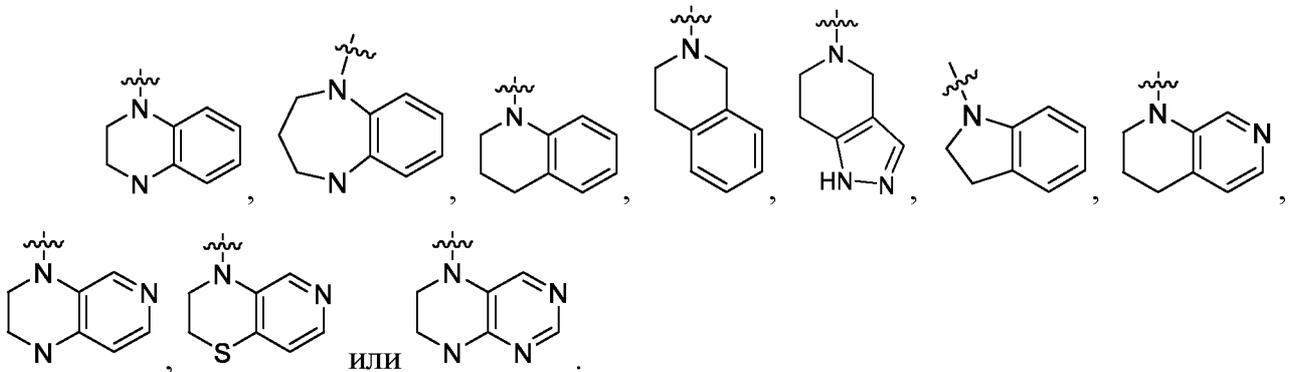
15 , или ; где  представляет собой точку присоединения к кольцу, содержащему X_1 и X_2 .

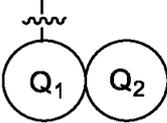
В одном варианте осуществления  представляет собой

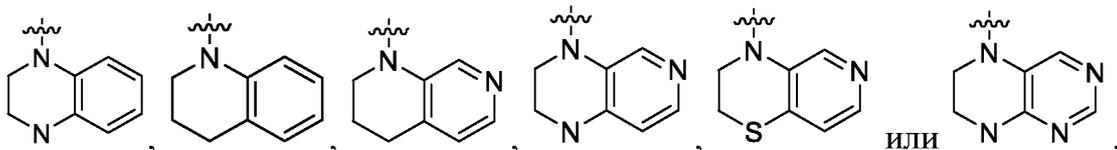


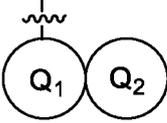
5 представляет собой точку присоединения к кольцу, содержащему X_1 и X_2 .

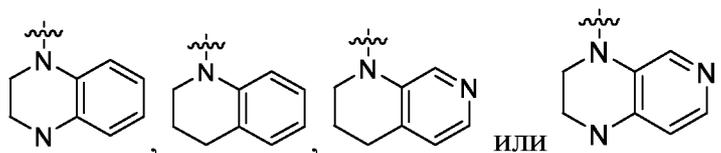
В одном варианте осуществления  представляет собой



В одном варианте осуществления  представляет собой



В одном варианте осуществления  представляет собой



В одном варианте осуществления R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-\text{CN}$, алкил, алкокси, галогеналкил, $-\text{CHO}$, ацил, $-\text{CONH}$ -алкил, $-\text{COO}$ -алкил, $-\text{COOH}$, оксо, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -алкил, $-\text{SO}_2\text{N}$ (алкил) $_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -арил, $-\text{SO}$ -алкил, $-\text{SO}_2$ -алкил, $-\text{SO}_2\text{NHCO}$ -алкил, $-\text{SO}_2\text{NHCO}$ -галогеналкил, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})$ -алкил, $-\text{NHSO}_2$ -алкил, $-\text{NHCO}$ -алкил, $-\text{N}$ (алкил) CO -алкил, гетероарил, гетероциклоалкил, карбоциклил или циклоалкил; где алкил и арил в каждом случае необязательно замещены 1—3 вариантами R_{3A} ; гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} ; и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C} .

В одном варианте осуществления R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-\text{CN}$, алкил, алкокси, галогеналкил, $-\text{CHO}$, $-\text{CONH}$ -алкил, $-\text{COO}$ -алкил, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -алкил, $-\text{SO}_2\text{N}$ (алкил) $_2$, $-\text{SO}_2$ -алкил, $-\text{SO}_2\text{NHCO}$ -алкил, $-\text{SO}_2\text{NHCO}$ -галогеналкил, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})$ -алкил, $-\text{NHSO}_2$ -алкил, $-\text{NHCO}$ -алкил, гетероарил, гетероциклоалкил, карбоциклил или циклоалкил; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A} ; гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} , и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C} .

В одном варианте осуществления R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-\text{CN}$, алкил, алкокси, галогеналкил, $-\text{CHO}$, $-\text{CONH}$ -алкил, $-\text{COO}$ -алкил, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -алкил, $-\text{SO}_2\text{N}$ (алкил) $_2$, $-\text{SO}_2$ -алкил, $-\text{SO}_2\text{NHCO}$ -алкил, $-\text{SO}_2\text{NHCO}$ -галогеналкил, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})$ -алкил, $-\text{NHSO}_2$ -алкил, $-\text{NHCO}$ -алкил, гетероарил или гетероциклоалкил, где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A} ; гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} ; и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C} .

В одном варианте осуществления R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHO}$, ацил, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOH}$, оксо, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}$ (фенил), $-\text{SOCH}_3$, -

SO₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂NHCOCH₃, -SO₂NHCOCF₃, -S(O)(NH)CH₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CH₂CH₃, -NHSO₂CH(CH₃)₃, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, пиразолил, пиридил, тетразолил, тиенил, 2Н-пиридил, дигидропиридил, дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил, азетидинил, циклопентенил или циклопропил, где алкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3А}; пиразолил, пиридил, тетразолил и тиенил необязательно замещены 1—3 вариантами R_{3В}; и 2Н-пиридил, дигидропиридил, дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил и азетидинил необязательно замещены 1—3 вариантами R_{3С}.

10 В одном варианте осуществления R₃ в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, -F, -CN, -OCH₃, -CHF₂, -CF₃, -CHO, ацил, -CONHCH₃, -COOCH₃, -COOH, оксо, -OH, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NH(фенил), -SOCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂NHCOCH₃, -SO₂NHCOCF₃, -S(O)(NH)CH₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CH₂CH₃, -NHSO₂CH(CH₃)₃, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, пиразолил, пиридил, тетразолил или тиенил; где алкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3А}; и пиразолил, пиридил, тетразолил и тиенил необязательно замещены 1—3 вариантами R_{3В}.

20 В одном варианте осуществления R_{3А} в каждом случае независимо представляет собой алкокси, -ОН, -CONHOH или -NHCO-CH₃. В одном варианте осуществления R_{3А} в каждом случае независимо представляет собой -ОН, -CONHOH или -NHCO-CH₃.

В одном варианте осуществления R_{3В} в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, -ОН, -COOH, оксо, -COO-алкил, -CONH-алкил или -CONH-OH. В одном варианте осуществления R_{3В} в каждом случае независимо представляет собой алкил, -ОН, оксо, -CONH-алкил или -CONH-OH. В одном варианте осуществления R_{3В} в каждом случае независимо представляет собой -CH₃, -ОН, -CONHCH₃ или оксо.

30 В одном варианте осуществления R₃ в каждом случае независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂CONHOH, -F, -CN, -OCH₃, -CHF₂, -CF₃, -CHO, ацил, -CONHCH₃, -COOCH₃, -COOH, оксо, -OH, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NH(фенил), -SOCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂NHCOCH₃, -SO₂NHCOCF₃, -S(O)(NH)CH₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CH₂CH₃, -NHSO₂CH(CH₃)₃, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, пиразолил, пиридил, тетразолил или тиенил; где пиразолил, пиридил,

тетразолил и тиенил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, оксо, $-\text{COO}$ -алкила, $-\text{CONH}$ -алкила и $-\text{CONH-OH}$.

В одном варианте осуществления R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CONHOH}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHO}$, ацил, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOH}$, оксо, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{фенил})$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHCOCF}_3$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, пиразолил, пиридил, тетразолил или тиенил; где пиразолил, пиридил, тетразолил и тиенил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CONHCH}_3$ и оксо.

В одном варианте осуществления R_3 в каждом случае независимо представляет собой 2Н-пиридил, дигидропиридил, дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил или азетидинил; где 2Н-пиридил, дигидропиридил, дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил и азетидинил необязательно замещены 1—3 заместителями R_{3C} .

В одном варианте осуществления R_{3C} в каждом случае независимо представляет собой алкил, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{алкил})_2$, ацил, оксо, $-\text{CONH}$ -алкил, $-\text{NHCO}$ -алкил или $-\text{CONH}$ -алкил-ОН. В одном варианте осуществления R_{3C} в каждом случае независимо представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COCH}_3$, оксо, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$ или $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. В одном варианте осуществления R_{3C} в каждом случае независимо представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CONHCH}_3$ или $-\text{NHCOCH}_3$.

В одном варианте осуществления R_3 в каждом случае независимо представляет собой дигидропиридил, дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил или азетидинил; где дигидропиридил, дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил и азетидинил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COCH}_3$, оксо, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$ и $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В одном варианте осуществления R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, ацил, $-\text{CONH}$ -алкил, оксо, $-\text{SO}_2$ -алкил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил; где алкил, арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1—3 вариантами R_{4A} .

5 В одном варианте осуществления R_{4A} в каждом случае независимо представляет собой алкокси, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOH}$ или $-\text{CONH}$ -алкил. В одном варианте осуществления R_{4A} в каждом случае независимо представляет собой $-\text{OCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOH}$ или $-\text{CONHCH}_3$.

10 В дополнительных вариантах осуществления R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2(p\text{-}(\text{OCH}_3)\text{фенил})$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_3$, оксо, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, морфолинил, пиранил или циклопропил; где морфолинил, пиранил и циклопропил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из $-\text{OCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOH}$ и $-\text{CONHCH}_3$.

15 В одном варианте осуществления m представляет собой 1, 2 или 3. В одном варианте осуществления m представляет собой 1 или 2.

В одном варианте осуществления n представляет собой 1, 2 или 3. В одном варианте осуществления n представляет собой 1 или 2.

20 В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где

==== представляет собой одинарную связь или двойную связь;

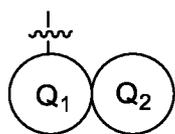
$X_1\text{-}X_2$ представляет собой $\text{CR}_{X1}\text{-CR}_{X2}$, N-CR_{X2} или $\text{CR}_{X1}\text{-N}$;

25 R_{X1} представляет собой водород, $-\text{OR}_a$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, азетидинил, фуранил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиранил, дигидропиранил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазолил или изоксазолил, где каждая
30 циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, независимо

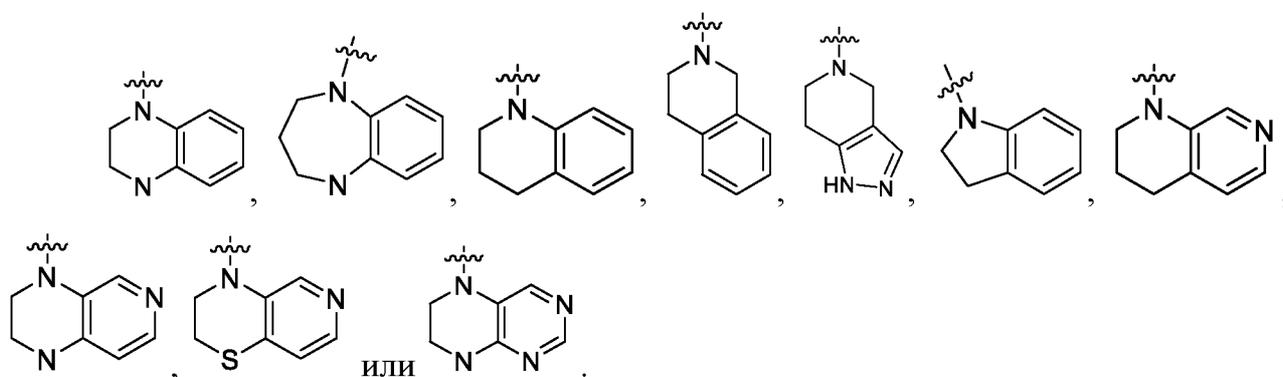
выбранными из $-\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ и $-\text{CONHCH}_3$.

R_{X2} представляет собой водород или $-\text{CH}_3$;

R_{a} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2$ -
 5 пиперидинил(CH_3), $-\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -морфолин, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$,
 азетидинил, $-\text{CH}_2$ -оксазол, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -пиперизинил(COCH_3), $-\text{CH}_2$ -
 COOH , $-\text{CH}_2\text{-CONH}(\text{OCH}_3)$, $-\text{CHF}_2$ или $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$;



представляет собой

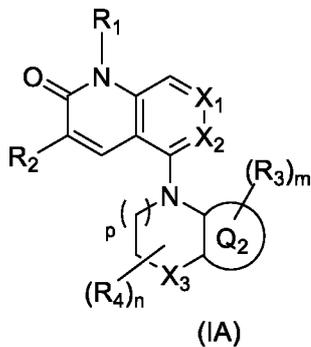


10

R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CONHOH}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHO}$, ацил, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOH}$, оксо, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{фенил})$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHCOCF}_3$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$,
 15 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, пиразолил, пиридил,
 тетразолил, тиенил, 2H-пиридил, дигидропиридил, дигидрооксазолил,
 тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил или
 азетидинил; где пиразолил, пиридил, тетразолил и тиенил необязательно замещены 1—
 3 заместителями, выбранными из метила, этила, метокси, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, оксо, $-\text{COO}$ -
 20 алкила, $-\text{CONH}$ -алкила или $-\text{CONH-OH}$; и 2H-пиридил, дигидропиридил,
 дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил,
 пиперидинил и азетидинил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными
 из $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COCH}_3$, оксо, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$ и $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

R₄ в каждом случае независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂COOH, -CH₂(*p*-(OCH₃)фенил), -CHF₂, -COCH₃, -CH₂COOCH₂CH₃, -CH₂CONHCH₃, -CONHCH₃, оксо, -SO₂CH₂CH₃, морфолинил, пиранил или циклопропил.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается
5 соединение формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир;

где

10 X₃ представляет собой N, O, S или C; p представляет собой 0, 1 или 2, и Q₂, R₁, X₁, X₂, R₃, R₄, m и n определены для соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления соединения формулы (IA) X₃ представляет собой N, S или C. В одном варианте осуществления X₃ представляет собой N или C.

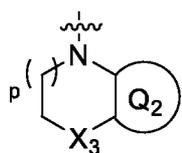
В одном варианте осуществления соединения формулы (IA) p представляет
15 собой 1.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IA) R₁ и R₂ независимо представляют собой водород или алкил. В одном варианте осуществления R₁ и R₂ независимо представляют собой водород или -CH₃.

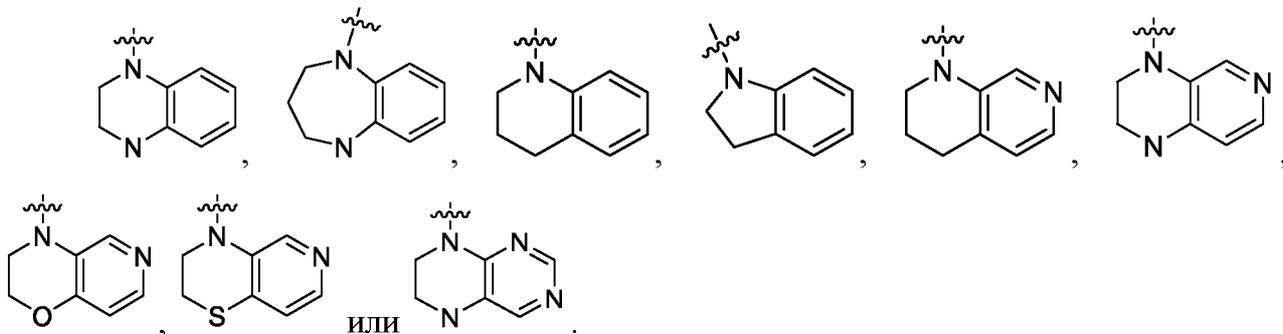
В одном варианте осуществления соединения формулы (IA) X₁-X₂ представляет
20 собой CR_{X1}-CH. В одном варианте осуществления соединения формулы (IA) X₁-X₂ представляет собой CR_{X1}-N.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IA) Q₂ представляет собой конденсированное 5—6-членное гетероарильное кольцо или конденсированное бензо-кольцо.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IA) формула



представляет собой



- 5 В одном варианте осуществления соединения формулы (IA) R₃ в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, -F, -CN, -OCH₃, -CHF₂, -CF₃, -CHO, ацил, -CONHCH₃, -COOCH₃, -COOH, оксо, -OH, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NH(фенил), -SOCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂NHCOCH₃, -SO₂NHCOCF₃, -S(O)(NH)CH₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CH₂CH₃, -NHSO₂CH(CH₃)₃, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, пиразолил, пиридил, тетразолил, тиенил, 2Н-пиридил, дигидропиридил, дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил, азетидинил, циклопентенил или циклопропил, где алкил
- 10 обязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A}; пиразолил, пиридил, тетразолил и тиенил обязательно замещены 1—3 вариантами R_{3B}; и 2Н-пиридил, дигидропиридил, дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил и азетидинил обязательно замещены 1—3 вариантами R_{3C}.

В одном варианте осуществления соединения формулы R₄ в каждом случае независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂COOH, -CH₂(*p*-(OCH₃)фенил), -CHF₂, -COCH₃, -CH₂COOCH₂CH₃, -CH₂CONHCH₃, -CONHCH₃, оксо, -SO₂CH₂CH₃, морфолинил, пиранил или циклопропил; где морфолинил, пиранил и циклопропил обязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из -OCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOH и -CONHCH₃.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где

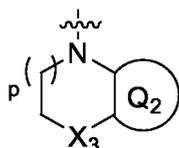
R_1 и R_2 независимо представляют собой водород или $-CH_3$;

X_1-X_2 представляет собой $CR_{X1}-CH$ или $CR_{X1}-N$;

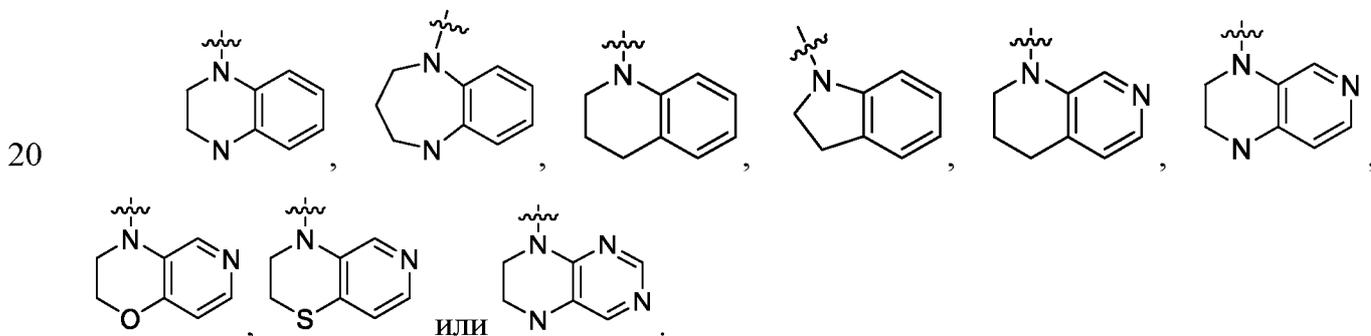
R_{X1} представляет собой водород, $-OR_a$, $-CH_3$, $-C\equiv CCH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, азетидинил, фуранил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, 5 пиранил, дигидропиранил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазолил или изооксазолил, где каждая циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, независимо 10 выбранными из $-CH_3$, $-COCH_3$, $-F$, $-CN$, оксо, $-NH_2$, $-OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$ и $-CONHCH_3$;

R_{X2} представляет собой водород или алкил;

R_a представляет собой алкил, галогеналкил, алкокси, (гетероциклоалкил)алкил-, гетероциклоалкил, гетероарил или (гетероарил)алкил-; где алкил в каждом случае 15 необязательно замещен 1—3 заместителями, независимо выбранными из гетероциклоалкила, $-COOH$, алкокси, $-NH(алкила)_2$ и $-CONH-O-алкила$; и где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из алкила и ацила;



представляет собой



R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CONHOH$, $-F$, $-CN$, $-OCH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHO$, ацил, $-CONHCH_3$, $-COOCH_3$, $-COOH$, оксо, $-OH$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(фенил)$, $-SOCH_3$, $-$

SO₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂NHCOCH₃, -SO₂NHCOCF₃, -S(O)(NH)CH₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CH₂CH₃, -NHSO₂CH(CH₃)₃, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, пиразолил, пиридил, тетразолил, тиенил, 2Н-пиридил, дигидропиридил, дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил или азетидинил; где пиразолил, пиридил, тетразолил и тиенил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, -ОН, -COOH, оксо, -COO-алкила, -CONH-алкила и -CONH-ОН; и 2Н-пиридил, дигидропиридил, дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил и азетидинил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из -CH₃, -CN, -ОН, -NH₂, -N(CH₃)₂, -COCH₃, оксо, -CONHCH₃, -NHCOCH₃ и -CONHCH₂CH₂ОН;

R₄ в каждом случае независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂COOH, -CH₂(*p*-(OCH₃)фенил), -CHF₂, -COCH₃, -CH₂COOCH₂CH₃, -CH₂CONHCH₃, -CONHCH₃, оксо, -SO₂CH₂CH₃, морфолинил, пиранил или циклопропил; и

n представляет собой 1, 2 или 3.

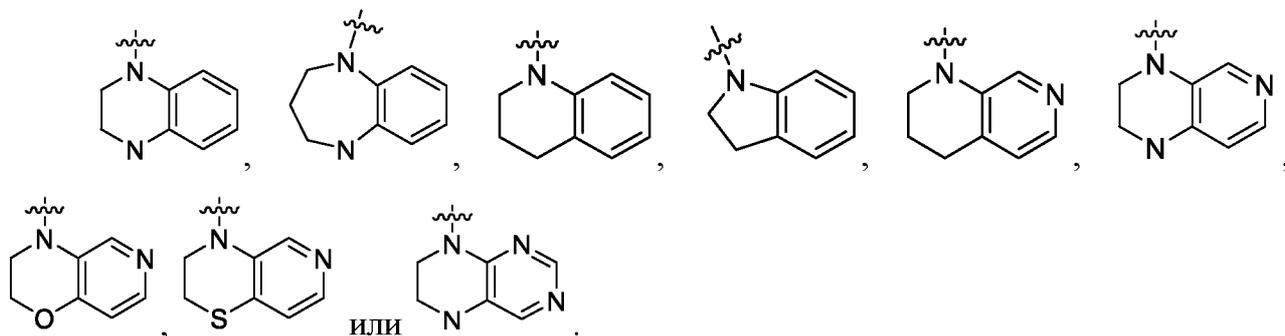
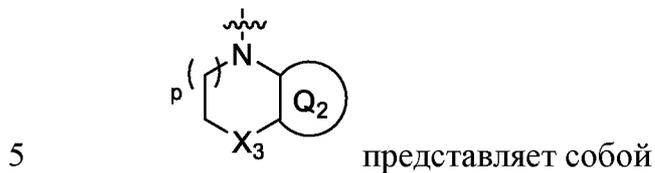
В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где

X₁-X₂ представляет собой CR_{X1}-CH или CR_{X1}-N;

R_{X1} представляет собой водород, -OR_a, -CH₃, -C≡CCH₂OH, -N(CH₃)₂, азетидинил, фуранил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиранил, дигидропиранил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазолил или изоксазолил, где каждая циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, независимо выбранными из -CH₃, -COCH₃, -F, -CN, оксо, -NH₂, -ОН, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂ и -CONHCH₃.

R_{X2} представляет собой водород или алкил;

R_a представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2$ -пиперидинил(CH_3), $-\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -морфолин, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, азетидинил, $-\text{CH}_2$ -оксазол, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -пиперизинил(COCH_3), $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-CONH}(\text{OCH}_3)$, $-\text{CHF}_2$ или $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$;

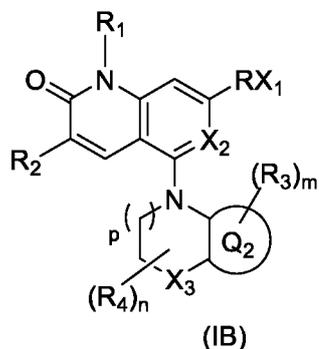


R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CONHOH}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHO}$, ацил, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOH}$, оксо, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{фенил})$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHCOCF}_3$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, пиразолил, пиридил, тетразолил, тиенил, 2H-пиридил, дигидропиридил, дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил или азетидинил; где пиразолил, пиридил, тетразолил и тиенил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, оксо, $-\text{COO}$ -алкила, $-\text{CONH}$ -алкила и $-\text{CONH-OH}$; и 2H-пиридил, дигидропиридил, дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил и азетидинил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COCH}_3$, оксо, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$ и $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2(p\text{-}(\text{OCH}_3)\text{фенил})$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_3$, оксо, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, морфолинил, пиранил или циклопропил и

n представляет собой 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (IB):



5 или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где X_2 , X_3 , Q_2 , R_{X1} , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m , n и p определены для соединения формулы (IA).

В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) X_2 представляет собой CH или N.

10 В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) R_{X1} представляет собой водород, $-OR_a$, $-CH_3$, $-C\equiv CCH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, азетидинил, фуранил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиранил, дигидропиранил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазол или изоксазол; где каждая циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-CH_3$, $-COCH_3$, $-F$, $-CN$, оксо, $-NH_2$, $-OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$ и $-CONHCH_3$.

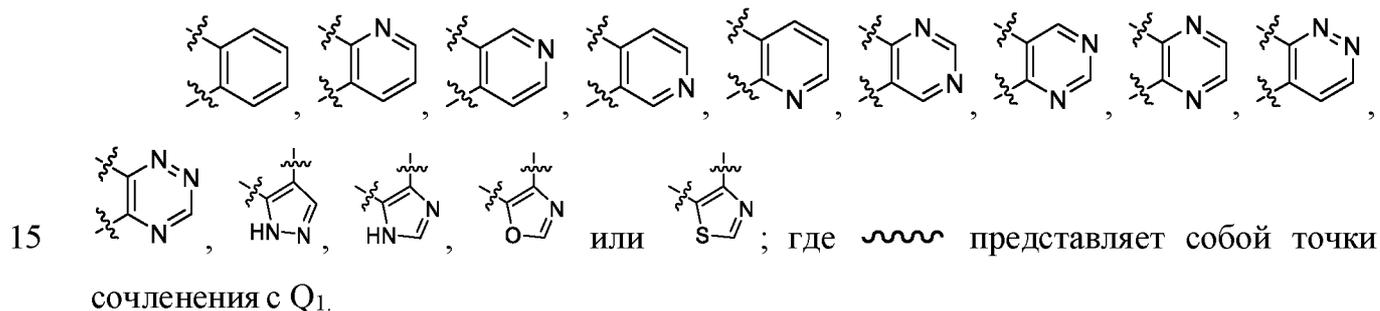
20 В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) R_a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, алкокси, (гетероциклоалкил)алкил-, гетероциклоалкил, гетероарил, (гетероарил)алкил-; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 заместителями, выбранными из гетероциклоалкила, $-OH$, $-COOH$, $-COO$ -алкила, алкокси, $-NH$ (алкила) $_2$ и $-CONH$ -O-алкила; и где

гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила и ацила.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) R_a представляет собой $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-COOC(CH_3)_3$, $-CH_2$ -пиперидинил(CH_3), $-CH_2-CH_2$ -морфолин, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, азетидинил, $-CH_2$ -оксазол, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2$ -пиперизинил($COCH_3$), $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CONH(OCH_3)$, $-CHF_2$ или $-CH_2-CHF_2$.

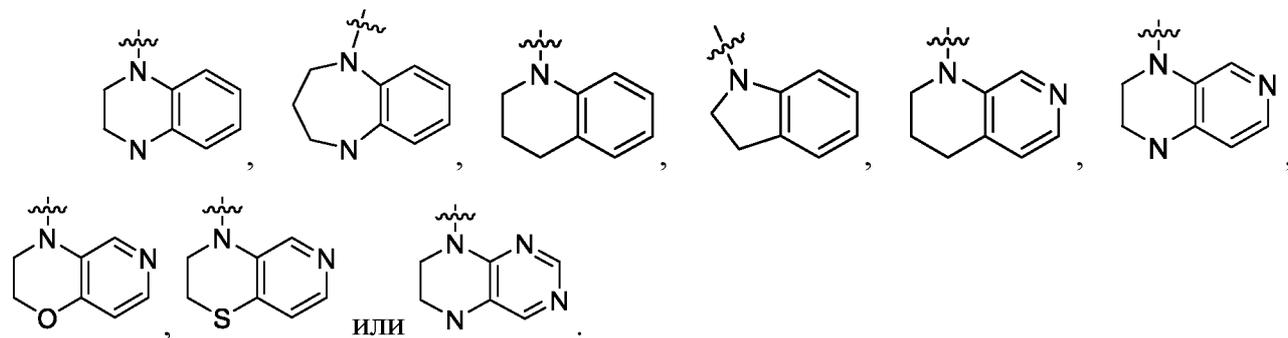
В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) Q_2 представляет собой конденсированное 5—6-членное гетероарильное кольцо. В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) Q_2 представляет собой конденсированное бензо-кольцо.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) Q_2 представляет собой



В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) Q_2 представляет собой X_3 , представляющий собой N, O, S или C.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) формула



В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) R₃ в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, алкокси, галогеналкил, -CHO, ацил, -CONH-алкил, -COO-алкил, -COOH, оксо, -OH, -SO₂NH₂, -SO₂NH-алкил, -SO₂N(алкил)₂, -SO₂NH-арил, -SO-алкил, -SO₂-алкил, -SO₂NHCO-алкил, -SO₂NHCO-галогеналкил, -S(O)(NH)-алкил, -NHSO₂-алкил, -NHCO-алкил, -N(алкил)CO-алкил, гетероарил, гетероциклоалкил, карбоцикллил или циклоалкил; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A}; гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B}; и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C}.

10 В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) R₃ в каждом случае независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂CONHOH, -F, -CN, -OCH₃, -CHF₂, -CF₃, -CHO, ацил, -CONHCH₃, -COOCH₃, -COOH, оксо, -OH, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NH(фенил), -SOCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂NHCOCH₃, -SO₂NHCOCF₃, -S(O)(NH)CH₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CH₂CH₃, -NHSO₂CH(CH₃)₃, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, пиразолил, пиридил, тетразолил или тиенил; где пиразолил, пиридил, тетразолил и тиенил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, -OH, -COOH, оксо, -COO-алкила, -CONH-алкила и -CONH-OH.

20 В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) R₄ в каждом случае независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂COOH, -CH₂(*p*-(OCH₃)фенил), -CHF₂, -COCH₃, -CH₂COOCH₂CH₃, -CH₂CONHCH₃, -CONHCH₃, оксо, -SO₂CH₂CH₃, морфолинил, пиранил или циклопропил; где морфолинил, пиранил и циклопропил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из -OCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOH и -CONHCH₃.

25 В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) m представляет собой 1, 2 или 3. В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) m представляет собой 1 или 2.

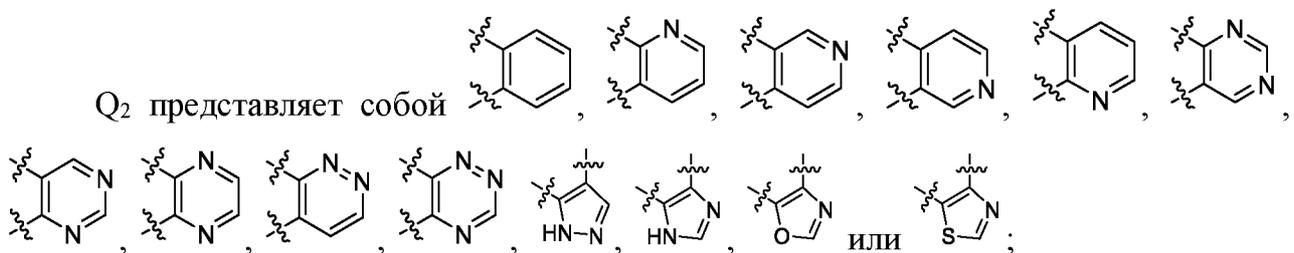
30 В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) n представляет собой 1, 2 или 3. В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) n представляет собой 1 или 2.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается соединение формулы (IV), его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где

X_2 представляет собой CH или N.

5 R_{X1} представляет собой водород, $-OR_a$, $-CH_3$, $-C\equiv CCH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, азетидинил, фуранил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиранил, дигидропиранил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазолил или изооксазолил, каждый
10 необязательно замещен 1—3 заместителями, выбранными из $-CH_3$, $-COCH_3$, $-F$, $-CN$, оксо, $-NH_2$, $-OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$ и $-CONHCH_3$;

R_a представляет собой $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-COOC(CH_3)_3$, $-CH_2$ -пиперидинил(CH_3), $-CH_2-CH_2$ -морфолин, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$,
15 азетидинил, $-CH_2$ -оксазол, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2$ -пиперизинил($COCH_3$), $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CONH(OCH_3)$, $-CHF_2$ или $-CH_2-CHF_2$;



R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CONHOH$, $-F$, $-CN$, $-OCH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHO$, ацил, $-CONHCH_3$, $-COOCH_3$, $-COOH$, оксо, $-OH$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH$ (фенил), $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_3$, $-SO_2NHCOCF_3$, $-S(O)(NH)CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_2CH_3$, $-NHSO_2CH(CH_3)_3$, $-NHCOCH_3$, $-N(CH_3)COCH_3$, пиразолил, пиридил, тетразолил или тиенил; где пиразолил, пиридил, тетразолил и тиенил
20 необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, $-OH$, $-COOH$, оксо, $-COO$ -алкила, $-CONH$ -алкила и $-CONH-OH$;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2COOH$, $-CH_2(p-(OCH_3)фенил)$, $-CHF_2$, $-COCH_3$, $-CH_2COOCH_2CH_3$, $-CH_2CONHCH_3$,

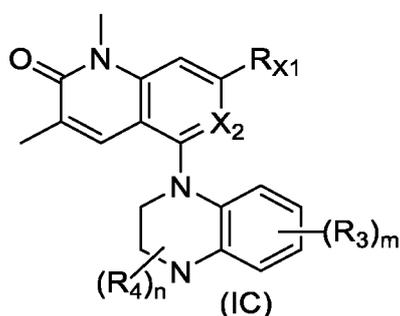
-CONHCH₃, оксо, -SO₂CH₂CH₃, морфолинил, пиранил или циклопропил; где морфолинил, пиранил и циклопропил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из -OCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOH и -CONHCH₃;

X₃ представляет собой N, O, S или C;

5 р представляет собой 0, 1 или 2; и

п представляет собой 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (IC):



10 или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где X₂, R_{X1}, R₃, R₄, m и n определены для соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления соединения формулы (IC) R_{X1} представляет собой водород, -OR_a, -CH₃, -C≡CCH₂OH, -N(CH₃)₂, азетидинил, фуранил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиранил, дигидропиранил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазол или изооксазол, каждый из которых необязательно замещен 1—3 заместителями, независимо выбранными из -

15

20 CH₃, -COCH₃, -F, -CN, оксо, -NH₂, -OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂ и -CONHCH₃.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IC) R_a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, алкокси, (гетероциклоалкил)алкил-, гетероциклоалкил, гетероарил, (гетероарил)алкил-; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 заместителями, выбранными из гетероциклоалкила, -OH,

25 -COOH, -COO-алкила, алкокси, -NH(алкила)₂ и -CONH-O-алкила; и где

гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен 1—3 заместителями, выбранными из алкила и ацила.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IC) R_a представляет собой -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-COOC(CH₃)₃, -CH₂-пиперидинил(CH₃), -CH₂-CH₂-морфолин, -CH₂-CH₂-OCH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, азетидинил, -CH₂-оксазол, -CH₂-CH₂-ОН, -CH₂-CH₂-пиперизинил(COCH₃), -CH₂-COOH, -CH₂-CONH(OCH₃), -CHF₂ или -CH₂-CHF₂.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IC) R₃ в каждом случае независимо представляет собой гало, -CN, алкил, алкокси, галогеналкил, -CHO, ацил, -CONH-алкил, -COO-алкил, -COOH, оксо, -OH, -SO₂NH₂, -SO₂NH-алкил, -SO₂N(алкил)₂, -SO₂NH-арил, -SO-алкил, -SO₂-алкил, -SO₂NHCO-алкил, -SO₂NHCO-галогеналкил, -S(O)(NH)-алкил, -NHSO₂-алкил, -NHCO-алкил, -N(алкил)CO-алкил, гетероарил, гетероциклоалкил, карбоцикллил или циклоалкил; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A}; гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C}.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IC) R₃ в каждом случае независимо представляет собой -CH₃, -CH₂OH, -CH₂CONHOH, -F, -CN, -OCH₃, -CHF₂, -CF₃, -CHO, ацил, -CONHCH₃, -COOCH₃, -COOH, оксо, -OH, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NH(фенил), -SOCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂NHCOCH₃, -SO₂NHCOCF₃, -S(O)(NH)CH₃, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CH₂CH₃, -NHSO₂CH(CH₃)₃, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, пиразолил, пиридил, тетразолил или тиенил; где пиразолил, пиридил, тетразолил или тиенил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, -OH, -COOH, оксо, -COO-алкила, -CONH-алкила и -CONH-OH.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IC) R₄ в каждом случае независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂COOH, -CH₂(*p*-(OCH₃)фенил), -CHF₂, -COCH₃, -CH₂COOCH₂CH₃, -CH₂CONHCH₃, -CONHCH₃, оксо, -SO₂CH₂CH₃, морфолинил, пиранил или циклопропил; где морфолинил, пиранил и циклопропил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из -OCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOH и -CONHCH₃.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IC) *m* представляет собой 1, 2 или 3. В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) *m* представляет собой 1 или 2.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается соединение формулы (IC), его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где

X₂ представляет собой CH или N;

R_{X1} представляет собой водород, -OR_a, -CH₃, -C≡CCH₂OH, -N(CH₃)₂, азетидинил, фуранил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиранил, дигидропиранил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазол или изоксазол, где каждая циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, независимо выбранными из -CH₃, -COCH₃, -F, -CN, оксо, -NH₂, -OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂ и -CONHCH₃;

R_a представляет собой -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-COOC(CH₃)₃, -CH₂-пиперидинил(CH₃), -CH₂-CH₂-морфолин, -CH₂-CH₂-OCH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, азетидинил, -CH₂-оксазол, -CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-пиперизинил(COCH₃), -CH₂-COOH, -CH₂-CONH(OCH₃), -CHF₂ или -CH₂-CHF₂;

R₃ в каждом случае независимо представляет собой -CH₃, -CH₂OH, -CH₂CONHOH, -F, -CN, -OCH₃, -CHF₂, -CF₃, -CHO, ацил, -CONHCH₃, -COOCH₃, -COOH, оксо, -OH, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂NH(фенил), -SOCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂NHCOCH₃, -SO₂NHCOCF₃, -S(O)(NH)CH₃, -NHCOCH₃, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, пиразолил, пиридил, тетразолил или тиенил; где пиразолил, пиридил, тетразолил или тиенил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, -OH, -COOH, оксо, -COO-алкила, -CONH-алкила и -CONH-OH;

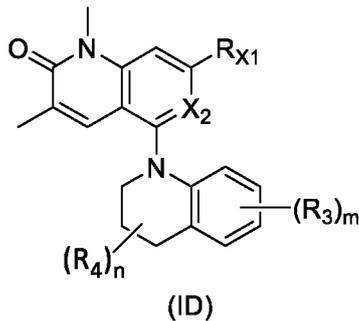
R₄ в каждом случае независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂COOH, -CH₂(*p*-(OCH₃)фенил), -CHF₂, -COCH₃, -CH₂COOCH₂CH₃, -CH₂CONHCH₃, -CONHCH₃, оксо, -SO₂CH₂CH₃, морфолинил, пиранил или циклопропил; где

морфолинил, пиранил и циклопропил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-\text{OCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOH}$ и $-\text{CONHCH}_3$;

m представляет собой 1, 2 или 3;

n представляет собой 1, 2 или 3.

- 5 В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (ID):



или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где X_2 , R_{X1} , R_3 , R_4 , m и n определены для соединения формулы (I).

- 10 В одном варианте осуществления соединения формулы (ID) X_2 представляет собой CH или N .

- В одном варианте осуществления соединения формулы (ID) R_{X1} представляет собой водород, $-\text{OR}_a$, $-\text{CH}_3$, азетидинил, фуранил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, пиранил, дигидропиранил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-6-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазолил или изоксазолил; где каждая циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, выбранными из $-\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ и $-\text{CONHCH}_3$.
- 15

- 20 В одном варианте осуществления соединения формулы (ID) R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-\text{CN}$, алкил, алкокси, галогеналкил, $-\text{OH}$, гетероарил или гетероциклоалкил, где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A} ; гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} ; и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C} .

В одном варианте осуществления соединения формулы (ID) R₃ в каждом случае независимо представляет собой водород, алкокси, галогеналкил, -ОН, гетероарил или гетероциклоалкил, где гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3В}; и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3С}.

5 В одном варианте осуществления соединения формулы (ID) R_{3А} в каждом случае независимо представляет собой алкокси, -ОН, -CONHOH или -NHCO-алкил.

В одном варианте осуществления соединения формулы (ID) R_{3В} в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, -ОН, -COOH, оксо, -COO-алкил, -CONH-алкил или -CONH-ОН.

10 В одном варианте осуществления соединения формулы (ID) R_{3С} в каждом случае независимо представляет собой алкил, -CN, -ОН, -NH₂, -N(алкил)₂, ацил, оксо, -CONH-алкил, -NHCO-алкил или -CONH-алкил-ОН.

15 В одном варианте осуществления соединения формулы (ID) R_{3С} в каждом случае независимо представляет собой -CH₃, -N(алкил)₂, ацил, -CONH-алкил или -NHCO-алкил.

В одном варианте осуществления соединения формулы (ID) R_{3С} в каждом случае независимо представляет собой -CH₃, ацил, -CONH-алкил или -NHCO-алкил.

20 В одном варианте осуществления соединения формулы (ID) R₄ в каждом случае независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂COOH, -CH₂(*p*-(OCH₃)фенил), -CHF₂, -COCH₃, -CH₂COOCH₂CH₃, -CH₂CONHCH₃, -CONHCH₃, оксо или -SO₂CH₂CH₃.

В одном варианте осуществления соединения формулы (ID) R₄ в каждом случае независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂COOH, -CH₂(*p*-(OCH₃)фенил), -CHF₂ или -COCH₃.

25 В одном варианте осуществления соединения формулы (ID) R₄ в каждом случае независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH₂COOH.

В одном варианте осуществления соединения формулы (ID) *m* представляет собой 1, 2 или 3.

30 В одном варианте осуществления соединения формулы (ID) *n* представляет собой 1 или 2.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где

X_2 представляет собой CH или N;

5 R_{X1} представляет собой водород, $-OR_a$, $-CH_3$, азетидинил, фуранил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, пиранил, дигидропиранил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-6-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил или 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, где каждый необязательно замещен 1—3 заместителями, 10 выбранными из $-CH_3$, $-COCH_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-SO_2NH_2$ и $-CONHCH_3$;

R_a представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-COOC(CH_3)_3$, $-CH_2$ -пиперидинил(CH_3), $-CH_2-CH_2$ -морфолин, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, азетидинил, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2$ -пиперизинил($COCH_3$) или $-CH_2-COOH$;

15 R_3 в каждом случае независимо представляет собой алкил, галогеналкил, ацил, оксо, $-OH$, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил, где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A} ; гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} ; и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C} ;

R_{3A} в каждом случае независимо представляет собой алкокси, $-OH$, $-CONHOH$ или $-NHCO$ -алкил;

20 R_{3B} в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, $-OH$, $-COOH$, оксо, $-COO$ -алкил, $-CONH$ -алкил или $-CONH-OH$;

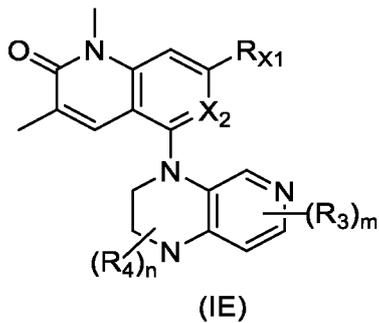
R_{3C} в каждом случае независимо представляет собой алкил, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-N$ (алкил) $_2$, ацил, оксо, $-CONH$ -алкил, $-NHCO$ -алкил или $-CONH$ -алкил- $-OH$;

25 R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2COOH$, $-CH_2(p-(OCH_3)фенил)$, $-CHF_2$, $-COCH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CONHCH_3$;

m представляет собой 1, 2 или 3;

n представляет собой 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (IE):



или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где R_{X1} , R_3 , m и n определены для соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) X_2 представляет собой CH или N.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R_{X1} представляет собой водород, $-OR_a$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C\equiv CCH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, азетидинил, фуранил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиранил, дигидропиранил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазол или изоксазол; каждая циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-CH_3$, $-COCH_3$, $-F$, $-CN$, оксо, $-NH_2$, $-OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$ и $-CONHCH_3$.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R_{X1} представляет собой водород, $-OR_a$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C\equiv CCH_2OH$, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазол или изоксазол; где каждая циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-CH_3$, $-COCH_3$, $-F$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NHCOCH_3$ и $-CONHCH_3$.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R_{X1} представляет собой водород, $-OR_a$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C\equiv CCH_2OH$, пиперидинил, морфолинил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-

азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазолил или изоксазолил; каждая циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$ и $-\text{OH}$.

5 В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R_a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, алкокси, (гетероциклоалкил)алкил-, гетероциклоалкил, гетероарил, (гетероарил)алкил-; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 заместителями, выбранными из гетероциклоалкила, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO-алкила}$, алкокси, $-\text{NH(алкила)}_2$ и $-\text{CONH-O-алкила}$; и где
10 гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила и ацила.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R_a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, (гетероциклоалкил)алкил- или гетероциклоалкил; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 заместителями, выбранными
15 из гетероциклоалкила, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO-алкила}$, алкокси- и $-\text{NH(алкила)}_2$; и где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила и ацила.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R_a представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2$ -пиперидинил(CH_3), $-\text{CH}_2$ -
20 CH_2 -морфолин, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, азетидинил, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -пиперизинил(COCH_3) или $-\text{CH}_2-\text{COOH}$.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-\text{CN}$, алкил, алкокси, галогеналкил, $-\text{CHO}$, ацил, $-\text{CONH-алкил}$, $-\text{COO-алкил}$, $-\text{COOH}$, оксо, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH-алкил}$, $-\text{SO}_2\text{N(алкил)}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH-арил}$, $-\text{SO-алкил}$, $-\text{SO}_2\text{-алкил}$, $-\text{SO}_2\text{NHCO-алкил}$, $-\text{SO}_2\text{NHCO-галогеналкил}$, $-\text{S(O)(NH)-алкил}$, $-\text{NHSO}_2\text{-алкил}$, $-\text{NHCO-алкил}$, $-\text{N(алкил)CO-алкил}$, гетероарил, гетероциклоалкил, карбоцикллил или циклоалкил; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A} ; гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} ; и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3
30 вариантами R_{3C} .

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R₃ в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, ацил, оксо, -ОН, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил, где алкил в каждом случае обязательно замещен 1—3 вариантами R_{3А}; гетероарил обязательно замещен 1—3 вариантами R_{3В} и гетероциклоалкил обязательно замещен 1—3 вариантами R_{3С}.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R_{3А} в каждом случае независимо представляет собой алкокси, -ОН, -CONHOH или -NHCO-алкил.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R_{3В} в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, -ОН, -COOH, оксо, -COO-алкил, -CONH-алкил или -CONH-OH.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R_{3С} в каждом случае независимо представляет собой алкил, -CN, -ОН, -NH₂, -N(алкил)₂, ацил, оксо, -CONH-алкил, -NHCO-алкил или -CONH-алкил-OH.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R₃ в каждом случае независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂CONHOH, -CHF₂, -CF₃, ацил, оксо, -ОН, -SO₂NH₂, пиразолил, пиридил, тетразолил, тиенил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил или морфолинил; где пиразолил, пиридил, тетразолил, тиенил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил и морфолинил обязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, -ОН, -COOH, оксо, -COO-алкила -CONH-алкила и -CONH-OH.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R₄ в каждом случае независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂COOH, -CH₂(*p*-(OCH₃)фенил), -CHF₂, -COCH₃, -CH₂COOCH₂CH₃, -CH₂CONHCH₃, -CONHCH₃, оксо, -SO₂CH₂CH₃, морфолинил, пиранил или циклопропил; где морфолинил, пиранил и циклопропил обязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из -OCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOH и -CONHCH₃.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R₄ в каждом случае независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂COOH, -CH₂(*p*-(OCH₃)фенил), -CHF₂, -COCH₃, -CH₂CONHCH₃, -CONHCH₃.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) m представляет собой 1, 2 или 3. В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) m представляет собой 1 или 2.

5 В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) n представляет собой 1 или 2.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается соединение формулы (IE), его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где

X_2 представляет собой CH или N;

10 R_{X1} представляет собой водород, $-OR_a$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C\equiv CCH_2OH$, пиперидинил, морфолинил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазолил или изооксазолил, каждый из
15 которых необязательно замещен 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-CH_3$, $-CN$, $-NH_2$ и $-OH$;

R_a представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-COOC(CH_3)_3$, $-CH_2$ -пиперидинил(CH_3), $-CH_2-CH_2$ -морфолин, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, азетидинил, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2$ -пиперизинил($COCH_3$) или $-CH_2-COOH$;

20 R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, ацил, оксо, $-OH$, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил, где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A} ; гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} , и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C} ;

25 R_{3A} в каждом случае независимо представляет собой алкокси, $-OH$, $-CONHOH$ или $-NHCO$ -алкил;

R_{3B} в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, $-OH$, $-COOH$, оксо, $-COO$ -алкил, $-CONH$ -алкил или $-CONH-OH$;

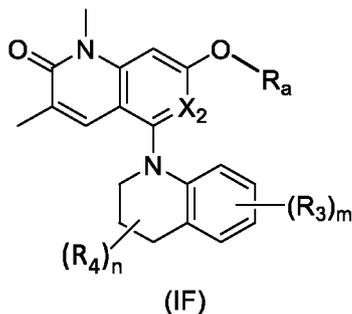
30 R_{3C} в каждом случае независимо представляет собой алкил, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $N(алкил)_2$, ацил, оксо, $-CONH$ -алкил, $-NHCO$ -алкил или $-CONH$ -алкил- $-OH$;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2COOH$, $-CH_2(p-(OCH_3)\text{фенил})$, $-CHF_2$, $-COCH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CONHCH_3$.

m представляет собой 1, 2 или 3;

n представляет собой 1 или 2.

5 В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (IF):



или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где R_a , R_3 , R_4 , m и n определены для соединения формулы (I).

10 В одном варианте осуществления соединения формулы (IF) X_2 представляет собой CH или N .

В одном варианте осуществления соединения формулы (IF) R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, алкил, алкокси, галогеналкил, $-OH$, гетероарил или гетероциклоалкил, где алкил в каждом случае обязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A} ; гетероарил обязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} ; и гетероциклоалкил обязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C} .

В одном варианте осуществления соединения формулы (IF) R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкокси, галогеналкил, $-OH$, гетероарил или гетероциклоалкил, где гетероарил обязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} ; и гетероциклоалкил обязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C} .

В одном варианте осуществления соединения формулы (IF) R_{3A} представляет собой алкокси, $-OH$, $-CONHOH$ или $-NHCO$ -алкил.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IF) R_{3B} представляет собой алкил, алкокси, $-OH$, $-COOH$, оксо, $-COO$ -алкил, $-CONH$ -алкил или $-CONH-OH$.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IF) R_{3C} в каждом случае независимо представляет собой алкил, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-N(\text{алкил})_2$, ацил, оксо, $-CONH$ -алкил, $-NHCO$ -алкил или $-CONH$ -алкил- OH .

5 В одном варианте осуществления соединения формулы (IF) R_{3C} в каждом случае независимо представляет собой $-CH_3$, $-N(\text{алкил})_2$, ацил, $-CONH$ -алкил или $-NHCO$ -алкил.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IF) R_{3C} в каждом случае независимо представляет собой $-CH_3$, ацил, $-CONH$ -алкил или $-NHCO$ -алкил.

10 В одном варианте осуществления соединения формулы (IF) R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2COOH$, $-CH_2(p$ - (OCH_3) фенил), $-CHF_2$, $-COCH_3$, $-CH_2COOCH_2CH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CONHCH_3$, оксо или $-SO_2CH_2CH_3$.

15 В одном варианте осуществления соединения формулы (IF) R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2COOH$, $-CH_2(p$ - (OCH_3) фенил), $-CHF_2$ или $-COCH_3$.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IF) R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH_2COOH$.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IF) m представляет собой 1, 2 или 3.

20 В одном варианте осуществления соединения формулы (IF) n представляет собой 1 или 2.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается соединение формулы (IF) или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N -оксид или сложный эфир; где

25 X_2 представляет собой CH или N ;

R_a представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2COOC(CH_3)_3$, $-CH_2$ -пиперидинил(CH_3), $-CH_2-CH_2$ -морфолин, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, азетидинил, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2$ -пиперизинил($COCH_3$) или $-CH_2-COOH$;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой алкокси, галогеналкил, -ОН, гетероарил или гетероциклоалкил, где гетероарил обязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} ; и гетероциклоалкил обязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C} ;

R_{3B} в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, -ОН, -COOH, оксо, -COO-алкил, -CONH-алкил или -CONH-ОН.

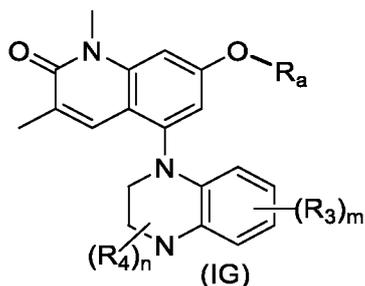
R_{3C} в каждом случае независимо представляет собой -CH₃, ацил, -CONH-алкил или -NHCO-алкил;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH₂COOH.

10 m представляет собой 1, 2 или 3;

n представляет собой 1 или 2.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (IG):



15 или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где R_a , R_3 , R_4 , m и n определены для соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления соединения формулы (IG) R_a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, алкокси, (гетероциклоалкил)алкил-, гетероциклоалкил, гетероарил, (гетероарил)алкил-; где алкил в каждом случае
20 обязательно замещен 1—3 заместителями, независимо выбранными из гетероциклоалкила, -ОН, -COOH, -COO-алкила, алкокси, -NH(алкила)₂ и -CONH-О-алкила; и где гетероциклоалкил и гетероарил обязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила и ацила.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IG) R_a представляет
25 собой -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-COOC(CH₃)₃, -CH₂-пиперидинил(CH₃), -CH₂-CH₂-

морфолин, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$, азетидинил, $-\text{CH}_2\text{-оксазол}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-пиперизинил(COCH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-CONH(OCH}_3)$, $-\text{CHF}_2$ или $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IG) R_3 в каждом случае независимо представляет собой гало, $-\text{CN}$, алкил, алкокси, галогеналкил, $-\text{CHO}$, ацил, $-\text{CONH-алкил}$, $-\text{COO-алкил}$, $-\text{COOH}$, оксо, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH-алкил}$, $-\text{SO}_2\text{N(алкил)}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH-арил}$, $-\text{SO-алкил}$, $-\text{SO}_2\text{-алкил}$, $-\text{SO}_2\text{NHCO-алкил}$, $-\text{SO}_2\text{NHCO-галогеналкил}$, $-\text{S(O)(NH)-алкил}$, $-\text{NHSO}_2\text{-алкил}$, $-\text{NHCO-алкил}$, $-\text{N(алкил)CO-алкил}$, гетероарил, гетероциклоалкил, карбоцикллил или циклоалкил; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A} ; гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C} .

В одном варианте осуществления соединения формулы (IG) R_3 в каждом случае независимо представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CONHOH}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHO}$, ацил, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOH}$, оксо, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N(CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH(фенил)}$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH(CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHCOCF}_3$, $-\text{S(O)(NH)CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH(CH}_3)_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N(CH}_3)\text{COCH}_3$, пиразолил, пиридил, тетразолил или тиенил; где пиразолил, пиридил, тетразолил и тиенил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, оксо, $-\text{COO-алкила}$, $-\text{CONH-алкила}$ и $-\text{CONH-OH}$.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IG) R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2(p\text{-OCH}_3)\text{фенил}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_3$, оксо, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, морфолинил, пиранил или циклопропил; где морфолинил, пиранил и циклопропил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-\text{OCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOH}$ и $-\text{CONHCH}_3$.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IG) m представляет собой 1, 2 или 3. В одном варианте осуществления соединения формулы (IG) m представляет собой 1 или 2.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается соединение формулы (IG), его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где

5 R_a представляет собой $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-COOC(CH_3)_3$, $-CH_2$ -пиперидинил(CH_3), $-CH_2-CH_2$ -морфолин, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, азетидинил, $-CH_2$ -оксазол, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2$ -пиперизинил($COCH_3$), $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CONH(OCH_3)$, $-CHF_2$ или $-CH_2-CHF_2$;

10 R_3 в каждом случае независимо представляет собой $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CONHOH$, $-F$, $-CN$, $-OCH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHO$, ацил, $-CONHCH_3$, $-COOCH_3$, $-COOH$, оксо, $-OH$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH$ (фенил), $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_3$, $-SO_2NHCOCF_3$, $-S(O)(NH)CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_2CH_3$, $-NHSO_2CH(CH_3)_3$, $-NHCOCH_3$, $-N(CH_3)COCH_3$, пиразолил, пиридил, тетразолил или тиенил; где пиразолил, пиридил, тетразолил и тиенил необязательно
15 замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила, алкокси, $-OH$, $-COOH$, оксо, $-COO$ -алкила, $-CONH$ -алкила и $-CONH-OH$;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2COOH$, $-CH_2(p-(OCH_3)фенил)$, $-CHF_2$, $-COCH_3$, $-CH_2COOCH_2CH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CONHCH_3$, оксо, $-SO_2CH_2CH_3$, морфолинил, пиранил или циклопропил; где морфолинил, пиранил и циклопропил необязательно замещены 1—3 заместителями,
20 выбранными из $-OCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-COOH$ и $-CONHCH_3$;

m представляет собой 1, 2 или 3;

n представляет собой 1 или 2.

Способ лечения

25 В одном варианте осуществления ингибитор бромодомена СВР/ЕР300 по настоящему изобретению связывается с СВР и/или ЕР300 в основном (например, исключительно) посредством контактов и/или взаимодействий с бромодоменом СВР и/или бромодоменом ЕР300. В одном варианте осуществления ингибитор бромодомена СВР/ЕР300 по настоящему изобретению связывается с СВР и/или ЕР300 посредством контактов и/или взаимодействий с бромодоменом СВР и/или бромодоменом ЕР300, а
30 также с дополнительными остатками и/или доменами СВР и/или ЕР300. В одном

варианте осуществления ингибитор бромодомена СВР/ЕР300 по настоящему изобретению существенно или полностью ингибирует биологическую активность СВР и/или ЕР300. В одном варианте осуществления биологическая активность представляет собой связывание бромодомена СВР и/или ЕР300 с хроматином (например, гистонами, связанными с ДНК) и/или другим ацетилированным белком. В одном варианте осуществления ингибитор бромодомена СВР/ЕР300 по настоящему изобретению блокирует активность СВР/ЕР300 таким образом, чтобы восстановить функциональный ответ Т-клеток (например, пролиферацию, продуцирование цитокинов, уничтожение клеток-мишеней) из дисфункционального состояния на стимуляцию антигеном. В одном варианте осуществления ингибитор бромодомена СВР/ЕР300 по настоящему изобретению связывается с бромодоменом СВР и/или ингибирует его. В одном варианте осуществления ингибитор бромодомена СВР/ЕР300 по настоящему изобретению связывается с бромодоменом ЕР300 и/или ингибирует его.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для лечения заболеваний или нарушений, опосредованных бромодоменом СВР/ЕР300, у индивидуума.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) и (IG) или его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера, N-оксида или сложного эфира для ингибирования бромодомена СВР/ЕР300 (*in vitro* или *in vivo*) (например, *in vitro* или *in vivo* ингибирование бромодомена СВР/ЕР300).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается способ повышения эффективности лечения рака, предусматривающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера, N-оксида или сложного эфира.

«Опосредованное СВР и/или ЕР300 заболевание или нарушение» характеризуется участием бромодоменов СВР и/или ЕР300 при возникновении, проявлении одного или более симптомов или маркеров заболевания, тяжести или прогрессирования заболевания или нарушения.

В одном варианте осуществления предусмотренные в данном документе способы являются пригодными в лечении опосредованного СВР и/или EP300 заболевания или нарушения, включающего фиброз. В одном варианте осуществления опосредованное СВР и/или EP300 заболевание или нарушение представляет собой фиброзное заболевание. В одном варианте осуществления фиброзные заболевания включают фиброз легких, силикоз, муковисцидоз, ренальный фиброз, фиброз печени, цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз, эндомиокардиальный фиброз, медиастиальный фиброз, миелофиброз, ретроперитонеальный фиброз, массивный прогрессивный фиброз, нефрогенный системный фиброз, болезнь Крона, келоид, инфаркт миокарда, системный склероз или артрофиброз.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается способ лечения опосредованного СВР и/или EP300 заболевания или нарушения, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) и (IG) или его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера, N-оксида или сложного эфира.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) и (IG) или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир для применения в лечении опосредованного СВР и/или EP300 заболевания или нарушения у индивидуума.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается применение соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) и (IG) или его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера, N-оксида или сложного эфира в изготовлении лекарственного препарата для лечения опосредованного СВР и/или EP300 заболевания или нарушения у индивидуума.

В одном варианте осуществления опосредованное бромодоменом СВР и/или EP300 заболевание или нарушение выбрано из рака, фиброза, воспаления или воспалительного заболевания и нарушения.

В одном варианте осуществления опосредованное бромодоменом СВР и/или EP300 заболевание или нарушение представляет собой фиброзную болезнь легкого, выбранную из фиброза легких, идиопатического фиброза легких, фиброзного интерстициального заболевания легкого, ренального фиброза, интерстициальной пневмонии, фиброзного варианта неспецифической интерстициальной пневмонии, муковисцидоза, фиброза легкого, хронической обструктивной болезни легких (COPD), цирроза легкого и легочной артериальной гипертензии. В одном варианте осуществления опосредованное бромодоменом СВР и/или EP300 заболевание или нарушение представляет собой фиброзное интерстициальное заболевание легкого. В одном варианте осуществления опосредованное бромодоменом СВР и/или EP300 заболевание или нарушение представляет собой интерстициальную пневмонию. В одном варианте осуществления опосредованное бромодоменом СВР и/или EP300 заболевание или нарушение представляет собой фиброзный вариант неспецифической интерстициальной пневмонии. В одном варианте осуществления опосредованное бромодоменом СВР и/или EP300 заболевание или нарушение представляет собой муковисцидоз. В одном варианте осуществления опосредованное бромодоменом СВР и/или EP300 заболевание или нарушение представляет собой фиброз легкого. В одном варианте осуществления опосредованное бромодоменом СВР и/или EP300 заболевание или нарушение представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких (COPD). В одном варианте осуществления опосредованное бромодоменом СВР и/или EP300 заболевание или нарушение представляет собой легочную артериальную гипертензию.

В одном варианте осуществления опосредованное бромодоменом СВР и/или EP300 заболевание или нарушение представляет собой рак. В одном варианте осуществления опосредованное бромодоменом СВР и/или EP300 заболевание или нарушение представляет собой рак, выбранный из невромы слухового нерва, острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза (моноцитарного, миелобластного, аденокарциномы, ангиосаркомы, астроцитомы, миеломоноцитарного и промиелоцитарного), острого Т-клеточного лейкоза, базальноклеточной карциномы, карциномы желчного протока, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, бронхогенной карциномы, рака шейки матки, хондросаркомы, хордомы, хориокарциномы, хронического лейкоза,

хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, цистаденокарциномы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, диспролиферативных изменений (дисплазий и метаплазий), эмбриональной карциномы, рака эндометрия, эндотелиосаркомы, эпендимомы, эпителиальной карциномы, эритролейкоза, рака пищевода, эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы, эссенциальной тромбоцитемии, опухоли Юинга, фибросаркомы, фолликулярной лимфомы, герминогенного рака яичка, глиомы, глиобластомы, глиосаркомы, болезни тяжелых цепей, гемангиобластомы, гепатомы, печеночноклеточного рака, гормононечувствительного рака предстательной железы, лейомиосаркомы, лейкоза, мутантного по NPM1c лейкоза, липосаркомы, рака легкого, лимфангиоэндотелиосаркомы, лимфангиосаркомы, лимфобластного лейкоза, лимфомы (ходжкинской и неходжкинской), карциномы из клеток Меркеля, злокачественных опухолей и гиперпролиферативных заболеваний или нарушений мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, легкого, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и матки, лимфоидных злокачественных опухолей Т- или В-клеточного происхождения, медуллярной карциномы, медуллобластомы, меланомы, менингиомы, мезотелиомы, множественной миеломы, миелогенного лейкоза, миеломы, миксосаркомы, нейробластомы, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку (NMC), немелкоклеточного рака легкого, олигодендроглиомы, рака ротовой полости, остеогенной саркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, видов папиллярной аденокарциномы, папиллярной карциномы, пинеаломы, истинной полицитемии, рака предстательной железы, ректального рака, почечноклеточной карциномы, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, саркомы, карциномы сальной железы, семиномы, рака кожи, мелкоклеточной карциномы легкого, солидных опухолей (видов карциномы и саркомы), мелкоклеточного рака легкого, рака желудка, плоскоклеточной карциномы, синовиомы, карциномы потовых желез, рака щитовидной железы, макроглобулинемии Вальденстрема, опухолей яичка, рака матки и опухоли Вильмса.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак легкого, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, колоректальный рак и/или меланому. В

одном варианте осуществления рак представляет собой рак легкого. В одном варианте осуществления рак представляет собой NSCLC, т. е. немелкоклеточный рак легкого. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой меланому.

5 В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается способ лечения лимфомы, лейкоза или рака предстательной железы у индивидуума, предусматривающий введение индивидууму эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера, N-оксида или сложного эфира.

10 В одном варианте осуществления опосредованные СВР и/или EP300 заболевания или нарушения также включают воспалительные заболевания, воспалительные состояния и аутоиммунные заболевания, выбранными из болезни Аддисона, острой подагры, анкилозирующего спондилоартрита, астмы, атеросклероза, болезни Бехчета, буллезных заболеваний кожи, хронической обструктивной болезни легких (COPD),
15 болезни Крона, дерматита, экземы, гигантоклеточного артериита, гломерулонефрита, гепатита, гипопизита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Кавасаки, волчаночного нефрита, рассеянного склероза, миокардита, миозита, нефрита, отторжения трансплантата органов, остеоартрита, панкреатита, перикардита, узелкового полиартериита, пневмонита, первичного билиарного цирроза, псориаза,
20 псориатического артрита, ревматоидного артрита, склерита, склерозирующего холангита, сепсиса, системной красной волчанки, артериита Такаясу, токсического шока, тиреоидита, диабета I типа, язвенного колита, увеита, витилиго, васкулита и гранулематоза Вегенера.

В одном варианте осуществления опосредованное СВР и/или EP300 заболевание
25 или нарушение представляет собой

а) фиброзную болезнь легких, выбранную из идиопатического фиброза легких, фиброзного интерстициального заболевания легкого, интерстициальной пневмонии, фиброзного варианта неспецифической интерстициальной пневмонии, муковисцидоза, фиброза легкого, хронической обструктивной болезни легких (COPD)
30 и легочной артериальной гипертензии, или

b) рак, выбранный из невромы слухового нерва, острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза (моноцитарного, миелобластного, аденокарциномы, ангиосаркомы, астроцитомы, миеломоноцитарного и промиелоцитарного), острого Т-клеточного лейкоза, базальноклеточной карциномы, карциномы желчного протока, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, бронхогенной карциномы, рака мужской и женской половой системы, рака шейки матки, хондросаркомы, хордомы, хориокарциномы, хронического лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, цистаденокарциномы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, диспролиферативных изменений (дисплазий и метаплазий), эмбриональной карциномы, рака эндометрия, эндотелиосаркомы, эпендимомы, эпителиальной карциномы, эритролейкоза, рака пищевода, эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы, эссенциальной тромбоцитемии, опухоли Юинга, фибросаркомы, фолликулярной лимфомы, опухолей желудочно-кишечного тракта, в том числе GIST, герминогенного рака яичка, глиомы, глиобластомы, глиосаркомы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, болезни тяжелых цепей, гемангиобластомы, гепатомы, печеночноклеточного рака, гормононечувствительного рака предстательной железы, лейомиосаркомы, лейкоза, липосаркомы, рака легкого, лимфангиоэндотелиосаркомы, лимфангиосаркомы, лимфобластного лейкоза, лимфомы (ходжкинской и неходжкинской), злокачественных опухолей и гиперпролиферативных нарушений мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, легкого, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и матки, лимфоидных злокачественных опухолей Т- или В-клеточного происхождения, медуллярной карциномы, медуллобластомы, меланомы, менингиомы, мезотелиомы, множественной миеломы, миелогенного лейкоза, миеломы, миксосаркомы, нейробластомы, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку (NMC), немелкоклеточного рака легкого, олигодендроглиомы, рака ротовой полости, остеогенной саркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, видов папиллярной аденокарциномы, папиллярной карциномы, пинеаломы, истинной полицитемии, рака предстательной железы, ректального рака, почечноклеточной карциномы, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, саркомы, карциномы сальной

железы, семиномы, рака кожи, мелкоклеточной карциномы легкого, солидных опухолей (видов карциномы и саркомы), мелкоклеточного рака легкого, рака желудка, плоскоклеточной карциномы, синовиомы, карциномы потовых желез, рака щитовидной железы, макроглобулинемии Вальденстрема, опухолей яичка, рака матки и опухоли Вильмса;

воспалительные заболевания, воспалительные состояния и аутоиммунные заболевания, выбранные из болезни Аддисона, острой подагры, анкилозирующего спондилита, астмы, атеросклероза, болезни Бехчета, буллезных заболеваний кожи, хронической обструктивной болезни легких (COPD), болезни Крона, дерматита, экземы, гигантоклеточного артериита, гломерулонефрита, гепатита, гипопизита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Кавасаки, волчаночного нефрита, рассеянного склероза, миокардита, миозита, нефрита, отторжения трансплантата органов, остеоартрита, панкреатита, перикардита, узелкового полиартериита, пневмонита, первичного билиарного цирроза, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, склерита, склерозирующего холангита, сепсиса, системной красной волчанки, артериита Такаясу, токсического шока, тиреоидита, диабета I типа, язвенного колита, увеита, витилиго, васкулита или гранулематоза Вегенера. В одном варианте осуществления опосредованные СВР и/или EP300 заболевания или нарушения также включают СПИД; хронические заболевания почек, в том числе без ограничения диабетическую нефропатию, гипертоническую нефропатию, ассоциированную с ВИЧ нефропатию, гломерулонефрит, волчаночный нефрит, IgA-нефропатию, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит, болезнь минимальных изменений, поликистозную болезнь почек и тубулярный интерстициальный нефрит; острую почечную недостаточность или заболевание или состояние, включающее без ограничения ишемию, индуцированную реперфузией, индуцированную операцией на сердце и обширным оперативным вмешательством, индуцированную чрескожным коронарным вмешательством, индуцированную радиоконтрастным веществом, индуцированную сепсисом, индуцированную пневмонией и индуцированную лекарственной токсичностью; ожирение; дислипидемию; гиперхолестеринемию; болезнь Альцгеймера; метаболический синдром; стеатоз печени; диабет II типа; инсулинорезистентность и диабетическую ретинопатию.

Совместное введение соединений по настоящему изобретению с другими средствами

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) или их приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир можно применять отдельно или в комбинации с другими средствами для лечения.

В одном варианте осуществления потенциальные средства для комбинирования включают без исключения биологические средства, средства направленного действия, модуляторы контрольных точек, эпигенетические модуляторы, формы генной терапии, онколитические вирусы и химиотерапевтические средства, такие как цитотоксические средства.

В одном варианте осуществления химиотерапевтические средства представляют собой химические соединения, пригодные в лечении рака. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемую композицию вводят в комбинации с химиотерапевтическим средством, включающим эрлотиниб (TARCEVA[®], Genentech/OSI Pharm.), бортезомиб (VELCADE[®], Millennium Pharm.), дисульфирам, галлат эпигаллокатехина, салиноспирамид А, карфилзомиб, 17-AAG (гелданмицин), радикакол, лактатдегидрогеназу А (LDH-A), фулвестрант (FASLODEX[®], AstraZeneca), сунитиб (SUTENT[®], Pfizer/Sugen), летрозол (FEMARA[®], Novartis), иматиниба мезилат (GLEEVEC[®], Novartis), финасунат (VATALANIB[®], Novartis), оксалиплатин (ELOXATIN[®], Sanofi), 5-FU (5-фторурацил), лейковорин, рапамицин (Sirolimus, RAPAMUNE[®], Wyeth), лапатиниб (TYKERB[®], GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафамиб (SCH 66336), сорафениб (NEXAVAR[®], Bayer Labs), гефитиниб (IRESSA[®], AstraZeneca), AG1478, алкилирующие средства, такие как тиотепа и CYTOXAN[®] циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, в том числе алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентифосфорамид и триметиломеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотецин (в том числе топотекан и иринотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (в том числе его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицин (в частности,

криптофицин-1 и криптофицин-8); аденокортикостероиды (в том числе преднизон и преднизолон); ципротерона ацетат; 5 α -редуктазы, в том числе финастерид и дутастерид); воринонат, ромидепсин, панобинонат, вальпроевую кислоту, моцетинонат доластатин; альдеслейкин, талька дуокармицин (в том числе синтетические аналоги KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкреати статин; саркодиктин; спонгистатин; азотные иприты, такие как хлорамбуцил, хломафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтамина, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как энединовые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин γ и калихеамицин coll (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33: 183—186); динемидин, в том числе динемидин А; бифосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарцинонатина и хромофоры родственных хромопротеиновых энединовых антибиотиков), аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, каминомицин, карзинофилин, хромомицинин, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, ADRIAMYCIN[®] (доксорубицин), морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пуромидин, квеламицин, родорубицин, стрептоницин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зинонатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; пополнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамидный гликозид; аминоклевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен;

эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиковон; эльфаомитин; ацетат эллиптиния; эпотилон; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопидамнол; нитраэрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; 5 подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK[®] (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиковон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; 10 гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например, TAXOL (паклитаксел; Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси), ABRAXANE[®] (без кремофора), составы альбумин-сконструированных наночастиц паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, 111) и TAXOTERE[®] (доцетаксел, доксетаксел; Sanofi-Aventis); хлоранмбуцил; GEMZAR[®] (гемцитабин); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; NAVELBINE[®] (винорелбин); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; капецитабин (XELODA[®]); ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как 20 ретиноевая кислота, и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеперечисленных.

В одном варианте осуществления биологические средства включают антитела, такие как алемтузумаб (Campath), бевацизумаб (A VASTEST[®], Genentech); цетуксимаб (ERBITUX[®], Imclone); панитумумаб (VECTIBIX[®], Amgen), ритуксимаб (RITUXAN[®], 25 Genentech/Biogen Idee), пертузумаб (OMNITARG[®], 2C4, Genentech), трастузумаб (HERCEPTIN[®], Genentech), тозитумомаб (Bexxar, Corixa) и конъюгат антитело-лекарственное средство гемтузумаб озогамидин (MYLOTARG[®], Wyeth). Дополнительные гуманизированные моноклональные антитела с терапевтическим потенциалом в качестве средств в комбинации с соединениями по настоящему 30 изобретению включают: аполизумаб, азелизумаб, атлизумаб, бапинеизумаб, биватузумаб мертанзин, кантузумаб мертанзин, целелизумаб, цертолизумаб пегол, цидфузитузумаб, цидтузумаб, даклизумаб, экулизумаб, эфализумаб, эпратузумаб,

эрлизумаб, фелвизумаб, фонтолизумаб, гемтузумаб озогамицин, инотузумаб
озогамицин, ипилимумаб, лабетузумаб, линтузумаб, матузумаб, меполизумаб,
мотавизумаб, мотовизумаб, натализумаб, нимотузумаб, ноловизумаб, нумавизумаб,
5 окрелизумаб, омализумаб, паливизумаб, пасколизумаб, пекфузитузумаб, пектузумаб,
пекселизумаб, раливизумаб, ранибизумаб, ресливизумаб, реслизумаб, резивизумаб,
ровелизумаб, руплизумаб, сибротузумаб, сиплизумаб, сонтузумаб, такатузумаб
тетраксетан, тадоцизумаб, тализумаб, тефибазумаб, тоцилизумаб, торализумаб,
тукотузумаб целмолейкин, тукуситузумаб, умавизумаб, уртоксазумаб, устекинумаб,
10 визилизумаб и анти-интерлейкин-12 (АВТ-874/J695, Wyeth Research and Abbott
Laboratories), который представляет собой рекомбинантное полноразмерное антитело
IgG1 λ исключительно человеческой последовательности, генетически
модифицированное для распознавания белка р40 интерлейкина-12.

Определения

15 Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в
данном документе, имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом
в области техники, к которой относится объект настоящего изобретения. При
использовании в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное,
следующие термины имеют значение, указанное с целью облегчения понимания
настоящего изобретения.

20 Формы единственного числа охватывают ссылки на множественное число, если
в контексте явно не указано иное.

При использовании в данном документе термины «необязательный» или
«необязательно» означают, что впоследствии описанное событие или обстоятельство
может произойти или не произойти, и что описание включает случаи, когда событие
25 или обстоятельство происходит, а также случаи, когда оно не происходит. Например,
«необязательно замещенный алкил» означает алкил, который может быть замещен,
также как и событие или обстоятельство, при котором алкил не замещен. В другом
случае «необязательно замещенный» относится к заместителю, который может
присутствовать, а также к событию или обстоятельству, при котором заместитель не
30 присутствует.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, содержащим заместители, замещающие водород при одном или более атомах углерода остова. Следует понимать, что «замещение» или «замещенный с помощью» включает неявное условие того, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое не подвергается самопроизвольной трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминация и т. д. Предполагается, что используемый в данном документе термин «замещенный» включают все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть в количестве одного или более и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут содержать заместители, представляющие собой водород, и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в данном документе, которые соответствуют значениям валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в данном документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, оксо, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамил, сульфонамидо, сульфонил, гетероарил, гетероциклоалкил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники будет понятно, что заместители сами могут быть замещены, при необходимости. Если они конкретно не указаны как «незамещенные», то понимается, что ссылки на химические фрагменты в данном документе включают замещенные варианты. Например, ссылка на «арильную» группу или фрагмент неявно включает и замещенные, и незамещенные варианты.

При использовании в данном документе термин «алкил» означает насыщенные алифатические группы, в том числе без ограничения C_1 - C_{10} алкильные группы с прямой цепью или C_3 - C_{10} алкильные группы с разветвленной цепью. Предпочтительно «алкильная» группа означает C_1 - C_6 алкильные группы с прямой цепью или C_3 -

С₆алкильные группы с разветвленной цепью. В одном варианте осуществления «алкильная» группа означает С₁-С₄алкильные группы с прямой цепью или С₃-С₈алкильные группы с разветвленной цепью. Примеры «алкила» включают без ограничения метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил, 4-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил и 4-октил. «Алкильная» группа может быть необязательно замещенной.

При использовании в данном документе термин «ацил» означает –CO-R, где R представляет собой алкильную группу, соответствующую определению. В одном варианте осуществления ацил содержит (С₁-С₆)алкил и предпочтительно (С₁-С₄)алкил. Иллюстративные ацильные группы включают без ограничения ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, трет-бутилацетил и бутаноил.

При использовании в данном документе термин «сложный эфир» означает ROCO-, где R представляет собой алкильную группу, определенную выше. В одном варианте осуществления сложный эфир содержит (С₁-С₆)алкил и предпочтительно (С₁-С₄)алкил. Иллюстративные группы сложного эфира включают без ограничения метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, буюксикарбонил, *трет*-буюксикарбонил и пентоксикарбонил.

При использовании в данном документе термин «алкенилен» означает углеродную цепь, которая содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и которая может быть линейной или разветвленной, или их комбинацию. В одном варианте осуществления «алкенилен» означает (С₂-С₆)алкенилен. Примеры «алкенила» включают без ограничения винил, аллил, изопронил, пентенил, гексенил, гептенил, 1-пропенил, 2-бутенил и 2-метил-2-бутенил.

При использовании в данном документе термин «алкилен» означает двухвалентные углеводородные фрагменты с прямой или разветвленной цепью, содержащие одну или более чем одну углерод-углеродную одинарную связь. Примеры «алкилена» включают без ограничения –CH₂–, –CH₂-CH₂– и –CH(CH₃)-CH₂–.

При использовании в данном документе термин «алкинилен» означает двухвалентные углеводородные фрагменты с прямой или разветвленной цепью,

содержащие по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. В одном варианте осуществления «алкинилен» означает (C₂-C₆)алкинилен. Примеры «алкинилена» включают без ограничения этинилен, пропинилен, бутинилен, пентинилен и гексинилен.

5 При использовании в данном документе термин «галогено» или «галоген» отдельно или в комбинации с другим(другими) термином(терминами) означает фтор, хлор, бром или йод.

10 При использовании в данном документе термин «галогеналкил» означает алкил, замещенный одним или более атомами галогена, где галоген и алкильная группа определены выше. Термин «галогено» используют в данном документе взаимозаменяемо с термином «галоген», и он означает F, Cl, Br или I. В одном варианте осуществления галогеналкил содержит (C₁-C₆)алкил и предпочтительно (C₁-C₄)алкил. Примеры «галогеналкила» включают без ограничения фторметил, дифторметил, хлорметил, трифторметил и 2,2,2-трифторэтил.

15 При использовании в данном документе термин «гидрокси» или «гидроксил» отдельно или в комбинации с другим(другими) термином(терминами) означает –ОН.

При использовании в данном документе термин «оксо» означает группу =O.

При использовании в данном документе «амино» означает группу –NH₂. При использовании в данном документе «амидо» означает группу –CONH₂.

20 При использовании в данном документе термин «циклоалкил» отдельно или в комбинации с другим(другими) термином(терминами) означает насыщенное циклическое (C₃-C₁₀)-углеводородное кольцо. Циклоалкил может представлять собой одиночное кольцо, которое, как правило, содержит 3—7 атомов углерода кольца. Примеры циклоалкилов с одиночным кольцом включают без ограничения
25 циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. В качестве альтернативы, циклоалкил может быть полициклическим или содержать более одного кольца. Примеры полициклических циклоалкилов включают соединенные мостиковой связью, конденсированные и спироциклические карбоциклилы. В одном варианте осуществления циклоалкил означает (C₃-C₇)циклоалкил.

При использовании в данном документе термин «карбоцикл» или «карбоциклил», используемый отдельно или в качестве части большего фрагмента, означает радикал насыщенной или частично ненасыщенной циклической алифатической моноциклической или бициклической кольцевой системы, описанной в данном документе, содержащей указанное число атомов углерода. Иллюстративные карбоциклилы содержат 3—18 атомов углерода, например, 3—12 атомов углерода, где алифатическая кольцевая система необязательно замещена, как определено и описано в данном документе. Бициклические карбоциклы, содержащие 7—12 атомов, могут быть расположены, например, в качестве бицикло-системы [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6], и бициклические карбоциклы, содержащие 9—10 кольцевых атомов, могут быть расположены в качестве бицикло-системы [5,6] или [6,6] или соединенных мостиковой связью систем, таких как бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан и бицикло[3.2.2]нонан. Алифатическая кольцевая система необязательно замещена, как определено и описано в данном документе. Примеры моноциклических карбоциклов включают без ограничения циклоалкилы и циклоалкенилы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил, циклогексаденил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил и т. п. Термины «карбоциклил» или «карбоцикл» также включают алифатические кольца, конденсированные с одним или более ароматическими или неароматическими кольцами, такие как декагидронафтил, тетрагидронафтил, декалин или бицикло[2.2.2]октан.

При использовании в данном документе термин «комбинация», «комбинированный» и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением. Например, соединение по настоящему изобретению можно вводить с другим терапевтическим средством одновременно или последовательно в отдельных стандартных лекарственных формах или вместе в единой стандартной лекарственной форме. Соответственно, в настоящем изобретении предусматривается единая стандартная лекарственная форма, содержащая соединение формулы (I), дополнительное терапевтическое средство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или среду-носитель.

При использовании в данном документе термин «гетероциклоалкил» означает неароматическую, насыщенную или частично насыщенную, моноциклическую или полициклическую 3—15-членную (если конкретно не указан размер кольца) кольцевую систему, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, при этом остальные кольцевые атомы независимо выбраны из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота и серы. Термин «гетероциклоалкил» также означает соединенную мостиковой связью бициклическую кольцевую систему, если конкретно не указан размер кольца, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S. Примеры «гетероциклоалкила» включают без ограничения азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, диоксидотиоморфолинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, дигидропиранил, индолинил, индолинилметил, азабициклооктанил, азоцинил, хроманил, ксантенил и их N-оксиды. Присоединение гетероциклоалкильного заместителя может происходить либо посредством атома углерода, либо посредством гетероатома. Гетероциклоалкильная группа может быть необязательно замещена одной или более подходящими группами из одной или более вышеуказанных групп. Предпочтительно «гетероциклоалкил» означает 5—10-членное кольцо. В одном варианте осуществления «гетероциклоалкил» означает 5—6-членное кольцо, выбранное из группы, состоящей из имидазолидинила, пирролидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиразолидинила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиранила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,4-диоксанила и их N-оксидов. Более предпочтительно «гетероциклоалкил» включает азетидинил, пирролидинил, морфолинил и пиперидинил. Все гетероциклоалкилы необязательно замещены одной или более вышеуказанными группами.

При использовании в данном документе термин «гетероарил» означает ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую, если конкретно не указан размер кольца, 5—20 атомов кольца, допустимо 5—10 атомов кольца, которая может представлять собой единственное кольцо (моноциклическая) или несколько колец (бициклическая, трициклическая или полициклическая),

конденсированных вместе или связанных ковалентно. Предпочтительно «гетероарил» представляет собой 5—6-членное кольцо. Кольца могут содержать 1—4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атом N или S необязательно окислен, или атом N необязательно является кватернизированным. Любое подходящее положение в кольце гетероарильного фрагмента может быть ковалентно связано с определенной химической структурой.

Примеры гетероариллов включают без ограничения: фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, циннолинил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1H-тетразолил, оксадиазолил, триазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазинил, фталазинил, тиантрен, дибензофуранил, дибензотиенил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, пуринил, птеридинил, 9H-карбазолил, α -карболин, индолизинил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, пирролопиридил, пиразолопиримидил, фуропиридинил, пуринил, бензотиадиазолил, бензооксадиазолил, бензотриазолил, бензотриадиазолил, карбазолил, дибензотиенил, акридинил и т. п. Предпочтительно «гетероарил» означает 5—6-членное кольцо, выбранное из группы, состоящей из фуранила, тиенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, циннолинила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, 1H-тетразолила, оксадиазолила, триазолила, пиридила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила. Более предпочтительными являются пиразолил, пиридил, оксазолил и фуранил. Все гетероарилы необязательно замещены одной или более вышеуказанными группами.

В одном варианте осуществления гетероарил (например, пиридин или пиридил) может быть необязательно замещен оксо с образованием соответствующего пиридин-N-оксида или пиридил-N-оксида.

При использовании в данном документе термин «гетероарил-алкил» означает группу, где «алкильная» группа замещена одной или более «гетероарильными» группами, и группы «алкил» и «гетероарил» определены выше. В одном варианте осуществления гетероарил-алкил содержит (C₁-C₆)алкил и предпочтительно (C₁-C₄)алкил.

При использовании в данном документе термин «арил» представляет собой необязательно замещенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую ароматическую углеводородную кольцевую систему с приблизительно 6—14 атомами углерода. В одном варианте осуществления «арил» означает C₆-C₁₀-арильную группу.

5 Примеры C₆-C₁₄-арильной группы включают без ограничения фенил, нафтил, бифенил, антрил, флуоренил, инданил, бифениленил и аценафтил. Арильная группа может быть незамещенной или замещенной одной или более подходящими группами.

При использовании в данном документе термин «арилалкил» означает группу, где «алкильная» группа замещена одной или более «арильными» группами.

10 Термин «гетероатом», используемый в данном документе, обозначает атом серы, азота или кислорода.

При использовании в данном документе термин «соединение(соединения)» предусматривает соединения, раскрытые в настоящем изобретении.

15 При использовании в данном документе термин «содержат» или «содержащий» преимущественно используют в значении слова включать, то есть допускать наличие одного или более признаков или компонентов.

При использовании в данном документе термин «включающий», а также другие формы, такие как «включают», «включает» и «включенный», не являются ограничивающими.

20 При использовании в данном документе подразумевается, что термин «композиция» включает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который является непосредственным или опосредованным результатом комбинирования указанных ингредиентов в указанных количествах.

25 При использовании в данном документе термин «фармацевтическая композиция» означает композицию(композиции), содержащую(содержащие) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I), или (IA), или (IB), его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера, N-оксида или сложного эфира и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтическая(фармацевтические) композиция(композиции) обычно содержит(содержат) от приблизительно 1% до 99%, например, от приблизительно 5% до 75% или от приблизительно 25% до приблизительно 50%, или от приблизительно 10% до приблизительно 30% по весу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера, N-оксида или сложного эфира. Количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической(фармацевтических) композиции(композициях) может находиться в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг, или от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 500 мг, или от приблизительно 5 мг до приблизительно 250 мг, или в любом диапазоне, попадающем в более широкий диапазон от 1 мг до 1000 мг, или выше или ниже вышеупомянутого диапазона.

Термин «таутомер» означает соединения, в которых атомы водорода перемещены в другие части молекул, и вследствие этого перестроены химические связи между атомами молекул. Соединения по настоящему изобретению в свободной форме и их соли могут существовать в нескольких таутомерных формах. Подразумевается, что все возможные существующие таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения. Например, пиридин или пиридил могут быть необязательно замещены оксо с образованием соответствующего пиридона или пиридонила и могут включать его таутомерную форму, такую как соответствующий гидроксипиридин или гидроксипиридил, при условии, что указанная таутомерная форма является получаемой.

При использовании в данном документе термин «лечить», «осуществление лечения» и «лечение» означает способ облегчения или подавления заболевания и/или сопутствующих ему симптомов.

При использовании в данном документе термин «предупреждать», «предупреждающий» и «предупреждение» означает способ предупреждения возникновения заболевания и/или сопутствующих ему симптомов или недопущение приобретения заболевания индивидуумом.

При использовании в данном документе термин «субъект» означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

При использовании в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера, N-оксида или сложного эфира, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир, эффективной для обеспечения желаемой терапевтической или фармакологической реакции у конкретного субъекта, страдающего заболеванием или нарушением, опосредованным бромодоменом СВР/ЕР300. В частности, термин «терапевтически эффективное количество» включает количество соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера, N-оксида или сложного эфира, которое при введении вызывает положительную модификацию или изменение в отношении заболевания или нарушения, подлежащего лечению, или достаточное для эффективного предупреждения развития или облегчения в некоторой степени одного или более симптомов, ассоциированных с заболеванием или нарушением, подвергаемым лечению у субъекта. Что касается терапевтического количества соединения, также в рамках здравого медицинского суждения может рассматриваться количество соединения, применяемого для лечения субъекта, которое является достаточно низким, чтобы избежать нежелательных или тяжелых побочных эффектов. Терапевтически эффективное количество соединения или композиции будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние субъекта, проходящего лечение, тяжесть состояния, которое лечат или предотвращают, продолжительность лечения, характер сопутствующей терапии, возраст и физическое состояние потребителя, конкретные применяемые соединения или композиции, конкретный применяемый фармацевтически приемлемый носитель.

«Фармацевтически приемлемый» означает то, что является пригодным при получении фармацевтической композиции, которая является преимущественно безопасной, нетоксичной и не является нежелательной ни с биологической, ни с иной точки зрения, и включает то, что является приемлемым для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения у человека.

«Фармацевтически приемлемая соль» означает продукт, полученный в результате реакции соединения по настоящему изобретению с подходящими кислотой или основанием. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему

изобретению включают таковые, полученные из подходящих неорганических оснований, такие как соли Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn и Mn; примеры фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей присоединения кислоты представляют собой соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такие как гидрохлоридные, гидробромидные, гидройодидные, нитратные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, изоникотинатные, ацетатные, лактатные, салицилатные, цитратные, тартратные, пантотенатные, битартратные, аскорбатные, сукцинатные, малеатные, гентизинатные, фумаратные, глюконатные, глюкаронатные, сахаратные, формиатные, бензоатные, глутаматные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, 4-метилбензолсульфонатные или п-толуолсульфонатные соли и т. п. Некоторые соединения по настоящему изобретению (соединение формулы (I)) могут образовывать фармацевтически приемлемую соль с различными органическими основаниями, такими как лизин, аргинин, гуанидин, диэтаноламин или метформин. Подходящие основные соли включают без ограничения соли алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия или цинка.

При использовании в данном документе «ингибитор бромодомена СВР/ЕР300» или «ингибитор бромодомена СВР и/или ЕР300» означает соединение, которое связывается с бромодоменом СВР и/или бромодоменом ЕР300 и ингибирует и/или снижает фармакологическую активность СВР и/или ЕР300.

В настоящем изобретении также предусматриваются способы составления раскрытых соединений для фармацевтического введения.

В предпочтительном варианте осуществления, если такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных путей введения (т. е. путей, таких как инъекция или имплантация, которые идут в обход транспорта или диффузии через эпителиальный барьер), то водный раствор является апирогенным или по сути апирогенным. Вспомогательные вещества можно выбирать, например, для достижения замедленного высвобождения средства или для селективного воздействия на одну или более клеток, тканей, органов. Фармацевтическая композиция может быть представлена в единичной дозированной форме, такой как таблетка, капсула (в том числе вскрываемая капсула и желатиновая капсула), гранула, лиофильное вещество для восстановления, порошок, раствор, сироп,

суппозиторий, инъекция или т. п. Композиция также может быть представлена в системе трансдермальной доставки, например, в кожном пластыре. Композиция также может быть представлена в растворе, подходящем для местного применения, таком как глазные капли.

5 В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемую соль.

Фармацевтическая композиция и ее применение

10 Соединения по настоящему изобретению можно применять в качестве отдельного лекарственного средства или в качестве фармацевтической композиции, в которой соединение смешивают с различными фармакологически приемлемыми материалами.

15 Соединения по настоящему изобретению, как правило, вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции можно получать с применением процедур, общеизвестных в области фармацевтики, и они содержат по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению. Фармацевтическая композиция в соответствии с данной заявкой на патент содержит одно или более соединений, описанных в данном документе, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Как правило, фармацевтически приемлемые
20 вспомогательные вещества одобрены регулирующими органами или преимущественно считаются безопасными для человека или животных. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают без ограничения носители, разбавители, вещества, способствующие скольжению, и смазочные средства, консерванты, буферные средства, хелатирующие средства, полимеры, желатинирующие средства,
25 загустители и растворители.

Фармацевтическую композицию можно вводить пероральным, парентеральным или ингаляционным путями. Примеры парентерального введения включают введение путем инъекции, чрезкожное, чресслизистое, трансназальное и транспульмональное введение.

30 Примеры подходящих носителей включают без ограничения воду, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, арахисовое масло, оливковое масло, желатин,

5 лактозу, сульфат кальция, сахарозу, декстрин, карбонат магния, сахар, амилозу, стеарат магния, тальк, желатин, агар, пектин, аравийскую камедь, стеариновую кислоту, низшие алкиловые эфиры целлюлозы, кремниевую кислоту, жирные кислоты, амины жирных кислот, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтилен.

10 Фармацевтическая композиция также может включать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных средств, смачивающих средств, суспендирующих средств, консервантов, буферов, подсластителей, вкусоароматических добавок, красящих веществ или любую комбинацию вышеперечисленного.

15 Фармацевтические композиции могут быть представлены в традиционных формах, например, в форме таблеток, капсул, растворов, суспензий, инъекционных растворов или продуктов для местного применения. Дополнительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть составлена таким образом, чтобы

20 обеспечивать желаемый профиль высвобождения. Введение соединений по настоящему изобретению в чистом виде или в подходящей фармацевтической композиции можно осуществлять с применением любого из общепринятых путей введения фармацевтических композиций. Путь введения может представлять собой любой путь, который эффективно транспортирует активное соединение в соответствии с данной заявкой на патент к подходящему или

25 желаемому месту действия. Подходящие пути введения включают без ограничения пероральный, назальный, буккальный, кожный, внутрикожный, трансдермальный, парентеральный, ректальный, подкожный, внутривенный, внутриуретральный, внутримышечный или местный.

Жидкие составы включают без ограничения сиропы, эмульсии и стерильные инъекционные жидкости, такие как суспензии или растворы.

30 Лекарственные формы соединений для местного применения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, порошки, растворы, глазные или ушные капли, пропитанные

повязки и могут содержать подходящие традиционные добавки, такие как консерванты, растворители для облегчения проникновения лекарственного средства.

Фармацевтические композиции в соответствии с данной заявкой на патент можно получать с помощью традиционных методик, известных в литературе.

5 В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению и вспомогательное вещество и/или фармацевтически приемлемый носитель, для лечения заболеваний или состояний, или нарушений, зависящих от сигнального пути СВР/EP300.

10 Подходящие дозы соединений для применения в лечении заболеваний или нарушений, описанных в данном документе, смогут определить специалисты в соответствующей области техники. Терапевтические дозы определяют преимущественно путем исследования на подбор оптимальной дозы у людей на основе предварительных данных, полученных из исследований на животных. Значения доз должны быть достаточными для достижения желаемого лечебного эффекта, не вызывая нежелательных побочных эффектов. Специалисты в данной области техники также могут эффективно применять и регулировать способ введения, лекарственные формы и подходящие фармацевтические вспомогательные вещества. Все изменения и модификации предусмотрены в пределах объема данной заявки на патент.

20 В соответствии с одним вариантом осуществления соединения по настоящему изобретению также могут содержать не встречающиеся в природе соотношения атомных изотопов для одного или более атомов, составляющих такие соединения. Например, настоящее изобретение также охватывает изотопно-меченные варианты настоящего изобретения, идентичные таковым, указанным в данном документе, за исключением случаев, когда один или более атомов соединения заменены атомом, атомная масса или массовое число которого являются отличными от преобладающего значения атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе для атома. Все изотопы любого конкретного указанного атома или элемента предусмотрены в пределах объема соединений по настоящему изобретению и их путем применения. Иллюстративные изотопы, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H («D»), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O ,

^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению преимущественно можно получать с помощью следующих процедур, аналогичных раскрытым ниже в данном документе в схемах и/или в примерах, путем замены изотопно-меченного реагента изотопно-немеченным реагентом.

5 Следующие сокращения относятся соответственно к определениям, приведенным в данном документе:

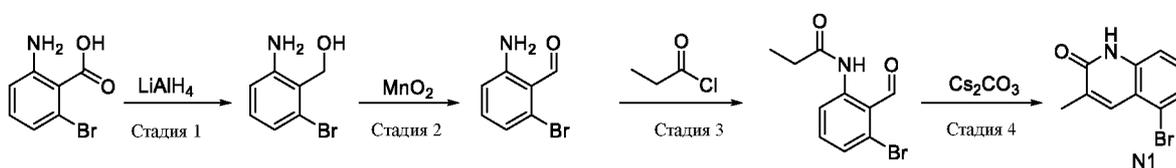
LDA (диизопропиламид лития); K_2CO_3 (карбонат калия); EtOH (этанол); *rt* (время удерживания); к. т. (комнатная температура); DMF (диметилформамид); ч. (час); NaOH (гидроксид натрия); THF (тетрагидрофуран); LC-MS (жидкостная хроматография с
10 масс-спектрометрией); HCl (хлористоводородная кислота); DCM, CH_2Cl_2 (дихлорметан); TFA (трифторуксусная кислота); TLC (тонкослойная хроматография); DIPEA (диизопропилэтиламин); Na_2SO_4 (сульфат натрия); Pd(DPPF) Cl_2 (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)); MeOH (метанол); DMSO- d_6 (диметилсульфоксид-D); Boc_2O (ди-трет-бутилдикарбонат); HPLC (жидкостная
15 хроматография высокого давления); NaHCO_3 (бикарбонат натрия); МГц (мегагерц); s (синглет); m (мультиплет); brs (широкий синглет) и d (дублет); NBS (N-бромсукцинимид); BuLi (бутиллитий); NH_4OH гидроксид аммония); NaOH (гидроксид натрия); MeOH (метанол); KOBu^t (трет-бутоксид калия); NaI (йодид натрия); DMAP (4-диметиламинопиридин); EtOAc (этилацетат); NaHCO_3 (бикарбонат натрия); к. т.
20 (комнатная температура); LiAlH_4 (алюмогидрид лития); MeI (метилйодид); Cs_2CO_3 (карбонат цезия); SOCl_2 (тионилхлорид); EDC.HCl (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид); Pd(Amphos) Cl_2 (бис(ди-трет-бутил-(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II)); Pd₂(dba)₃ (трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)); НОВТ (1-гидроксибензотриазол); Pd-C (палладий на угле); TLC (тонкослойная хроматография); mCPBA (3-хлорпербензойная кислота); Xantphos (4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен); Rac-BINAP ((±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин, (±)-BINAP, [1,1'-бинафталин]-2,2'-диилбис[дифенилфосфин]); Pd(OAc)₂ (ацетат палладия(II)); Dave-Phos (2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил); вес/об. (вес/объем).

Экспериментальная часть

Как изображено в приведенных ниже примерах, в некоторых иллюстративных вариантах осуществления соединения получают в соответствии со следующими общими процедурами. Следует понимать, что, хотя общие способы описывают синтез некоторых соединений по настоящему изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные специалистам в данной области техники, можно применять ко всем соединениям и подклассам и видам каждого из соединений, описанных в данном документе.

СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ «СЕВЕРНОЙ» ЧАСТИ

10 Промежуточное соединение N1. 5-Бром-3-метилхинолин-2(1H)-он



Стадия 1. Синтез (2-амино-6-бромфенил)метанола (IN5316-055)

В раствор 2-амино-6-бромбензойной кислоты (10 г, 46 ммоль) в THF (100 мл) добавляли 1,0 М раствор LiAlH₄ (41 мл, 41 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением чистого указанного в заголовке соединения (7 г, 76%). LC-MS: 204,2 [M+2H]⁺

20 Стадия 2. Синтез 2-амино-6-бромбензальдегида

В раствор (2-амино-6-бромфенил)метанола (7 г, 34,8 ммоль) в DCM (70 мл) добавляли MnO₂ (15,2 г, 174 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь пропускали через слой Celite® и промывали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением чистого указанного в заголовке соединения (6,5 г, 69,6%), LC-MS: 202,1 [M+2H]⁺

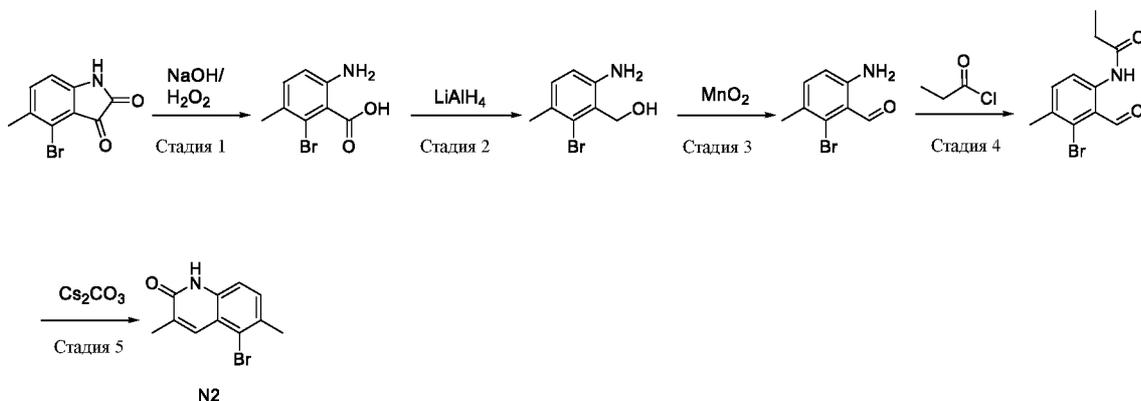
Стадия 3. Синтез N-(3-бром-2-формилфенил)пропионамида

В раствор 2-амино-6-бромбензальдегида (6,5 г, 32,5 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли пиридин (5,15 г, 65 ммоль) с последующим добавлением пропионилхлорида (3,6 г, 39 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (8 г, 96,3%). LC-MS: 258,1 [M+2H]⁺

Стадия 4. Синтез 5-бром-3-метилхинолин-2(1H)-она (N1)

В раствор N-(3-бром-2-формилфенил)пропионамида (6,5 г, 32,5 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли Cs₂CO₃ (5,15 г, 65 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию гасили ледяной водой с получением осадка, который фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (6,3 г, 81,8%). LC-MS: 239,8 [M+2H]⁺

15 Промежуточное соединение N2. 5-Бром-3,6-диметилхинолин-2(1H)-он



Стадия 1. Синтез 6-амино-2-бром-3-метилбензойной кислоты

В суспензию 4-бром-5-метилиндолин-2,3-диона (1 г, 4,18 ммоль) в 1 н. растворе NaOH (5 мл) добавляли 30% раствор H₂O₂ (0,72 мл) при 70°C в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакцию гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью 10% MeOH в DCM. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 72,8%). LC-MS: 230,2 [M]⁺

Стадия 2. Синтез 6-амино-2-бром-3-метилфенил)метанола

В раствор 6-амино-2-бром-3-метилбензойной кислоты (0,7 г, 3,0 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 2,0 М раствор LiAlH_4 (1,36 мл, 2,7 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили льдом, 10% раствором NaOH и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 77,1%). LC-MS: 216,0 $[\text{M}+]^+$.

Стадия 3. Синтез 6-амино-2-бром-3-метилбензальдегида

В раствор (6-амино-2-бром-3-метилфенил)метанола (0,5 г, 2,3 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли MnO_2 (1 г, 11,6 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь пропускали через слой Celite® и промывали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением чистого указанного в заголовке соединения (350 мг, 71,8%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 8,54 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 1,60—1,54 (m, 6H), 1,37—1,28 (m, 6H), 1,21—1,17 (m, 6H), 0,88 (t, $J = 7,6$ Гц, 9H).

Стадия 4. Синтез N-(3-бром-2-формил-4-метилфенил)пропионамида

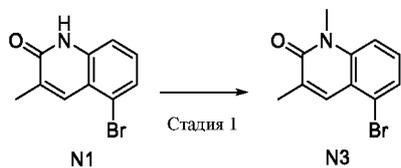
В раствор 6-амино-2-бром-3-метилбензальдегида (0,35 г, 1,63 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли пиридин (0,26 г, 3,3 ммоль) и пропионилхлорид (0,15 г, 1,9 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 90,9%). LC-MS: 272,2 $[\text{M}+2\text{H}]^+$

Стадия 5. Синтез 5-бром-3,6-диметилхинолин-2(1H)-она

В раствор N-(3-бром-2-формил-4-метилфенил)пропионамида (0,4 г, 1,48 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,4 г, 7,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. После завершения реакции

реакционную смесь выливали в ледяную воду с получением осадка, который фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 67,0%). LC-MS: 254,1 [M+2H]⁺

Промежуточное соединение N3. 5-Бром-1,3-диметилхинолин-2(1H)-он

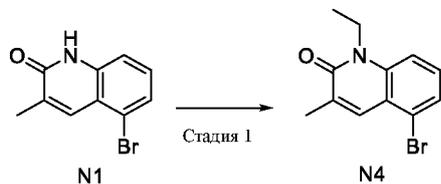


Стадия 1. Синтез 5-бром-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она

В раствор 5-бром-3-метилхинолин-2(1H)-она (2 г, 8,4 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (5,46 г, 16,8 ммоль), MeI (1,92 г, 8,4 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч.

10 После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду с получением осадка, который фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 52,3%). LC-MS: 253,8 [M+2H]⁺

Промежуточное соединение N4. 5-Бром-1-этил-3-метилхинолин-2(1H)-он

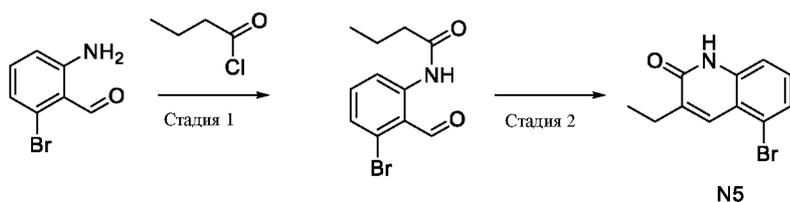


Стадия 1. Синтез 5-бром-1-этил-3-метилхинолин-2(1H)-она (N4)

В раствор 5-бром-3-метилхинолин-2(1H)-она (0,25 г, 1,05 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли NaN (0,051 г, 1,26 ммоль) при 0°C в течение 10 мин. Через 10 мин. в реакционную смесь добавляли бромэтан (0,21 г, 1,36 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную

20 смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 64,7%) LC-MS: 268,3 [M+2H]⁺

Промежуточное соединение N5. 5-Бром-3-этилхинолин-2(1H)-он (N5)



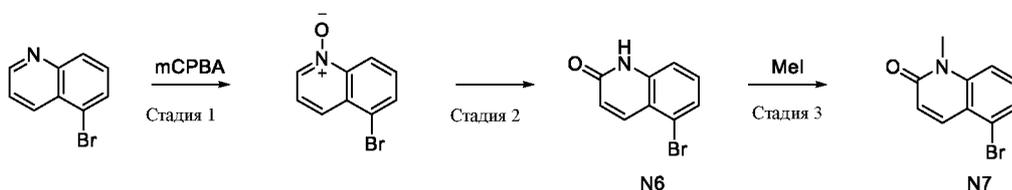
Стадия 1. Синтез N-(3-бром-2-формилфенил)бутирамида

В раствор 2-амино-6-бромбензальдегида (0,5 г, 2,5 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли пиридин (0,49 г, 6,25 ммоль) и бутирилхлорид (0,4 г, 3,75 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением количественного выхода указанного в заголовке соединения. LC-MS: 269,9 [M+]⁺.

Стадия 2. Синтез 5-бром-3-этилхиолин-2(1H)-она

В раствор N-(3-бром-2-формилфенил)бутирамида (0,55 г, 2,03 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,52 г, 4,68 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду с получением осадка, который фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 68,4%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,56 (brs, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,50—7,43 (m, 1H), 7,28—7,11 (m, 2H), 2,75 – 2,69 (q, 2H, J = 9 Гц), 1,43 – 1,29 (m, 3H).

Промежуточные соединения N6 и N7. 5-Бромхиолин-2(1H)-он и 5-бром-1-метилхиолин-2(1H)-он



Стадия 1. Синтез 5-бромхиолин-1-оксида

В раствор 5-бромхиолина (2 г, 9,6 ммоль) в хлороформе (25 мл) добавляли mCPBA (4,4 г, 19,2 ммоль) в реакционную смесь при 0°C в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили раствором K₂CO₃ и экстрагировали с помощью

DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 93%).
LC-MS: 224,1 [M+]⁺

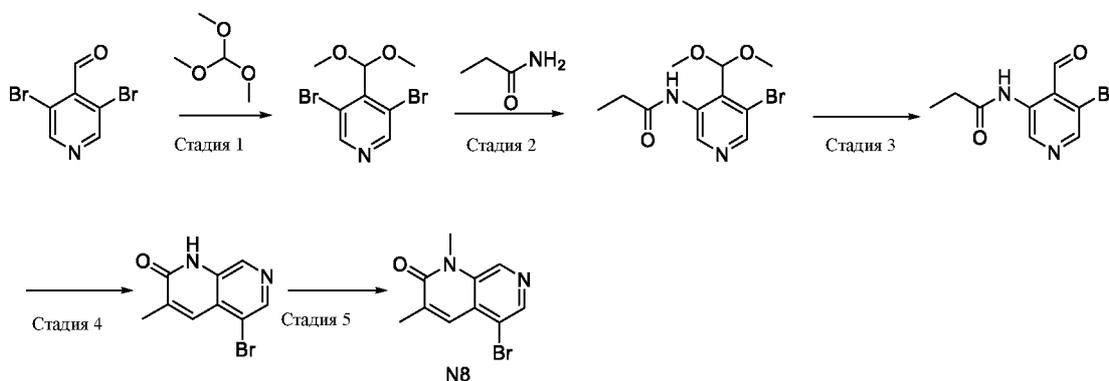
Стадия 2. Синтез 5-бромхинолин-2(1H)-она

5 В раствор 5-бромхинолин 1-оксида (2 г, 8,92 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (4 г, 17,8 ммоль) в реакционную смесь при 0°C в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения
10 (1,1 г, 55,2%). LC-MS: 226,1 [M+2H]⁺

Стадия 3. Синтез 5-бром-1-метилхинолин-2(1H)-она

В раствор 5-бромхинолин-2(1H)-она (1 г, 4,76 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли NaH (0,137 мг, 5,71 ммоль) при 0°C в течение 10 мин. Через 10 мин. добавляли MeI
15 (0,81 г, 5,71 ммоль) в реакционную смесь при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 70,8%). LC-MS: 240,1 [M+2H]⁺

20 **Промежуточное соединение N8. 5-Бром-1,3-диметил-1,7-нафтиридин-2(1H)-он**



Стадия 1. Синтез 3,5-дибром-4-(диметоксиметил)пиридина

В раствор 3,5-дибромизоникотинальдегида (10 г, 37,7 ммоль), триметоксиметана
25 (5,67 г, 75,4 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли каталитическое количество H₂SO₄ (0,1 мл, 1,88 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную

смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (11 г, 94,8%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 3,49 (s, 6H).

Стадия 2. Синтез N-(5-бром-4-(диметоксиметил)пиридин-3-ил)пропионамида

В дегазированный раствор 3,5-дибром-4-(диметоксиметил)пиридина (1 г, 3,22 ммоль) и пропионамида (0,23 г, 3,22 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (295 мг, 0,32 ммоль), Xantphos (186 мг, 0,322 ммоль) и карбонат цезия (3,15 г, 9,6 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (60—120 меш) с применением этилацетата в гексане с получением чистого указанного в заголовке соединения (700 мг, 71,7%). LC-MS: 305,2 [M+2H]⁺

Стадия 3. Синтез N-(5-бром-4-формилпиридин-3-ил)пропионамида

В раствор N-(5-бром-4-(диметоксиметил)пиридин-3-ил)пропионамида (3 г, 9,9 ммоль) в смеси MeOH/вода (20 мл/20 мл) (1:1) добавляли 48% раствор фторборной кислоты (0,2 мл, 0,23 ммоль) при 0°C в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. После завершения реакции реакцию смесь гасили льдом и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃, соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением 15% этилацетата в гексане с получением чистого указанного в заголовке соединения (650 мг, 25,6%). LC-MS: 256,8 [M]⁺

Стадия 4. Синтез 5-бром-3-метил-1,7-нафтиридин-2(1H)-она

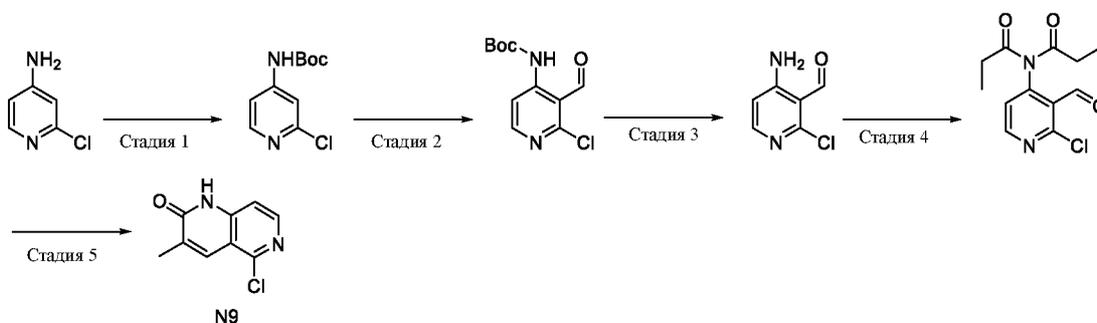
В раствор N-(5-бром-4-формилпиридин-3-ил)пропионамида (0,65 г, 2,15 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,4 г, 4,3 ммоль) в реакцию смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию смесь выливали в ледяную воду с получением

осадка. Полученное фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, 72,6%). LC-MS: 238,8 [M+]⁺

Стадия 5. Синтез 5-бром-1,3-диметил-1,7-нафтиридин-2(1H)-она

В раствор 5-бром-3-метил-1,7-нафтиридин-2(1H)-она (300 мг, 1,1 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (725 мг, 2,2 ммоль), MeI (0,14 мл, 2,2 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду с получением осадка, который фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 89,9%). LC-MS: 254,7 [M+2H]⁺

10 Промежуточное соединение N9. 5-Хлор-3-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2-хлорпиридин-4-ил)карбамата

В раствор 2-хлорпиридин-4-амин-(1H)-она (3 г, 23,4 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли Et₃N (4,7 г, 46,8 ммоль), DMAP (0,57 г, 4,6 ммоль) с последующим добавлением (Boc)₂O (10,2 г, 46,8 ммоль) при 0°C в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,6 г, 67,9%). LC-MS: 173,2 [M-Bu]⁺

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(2-хлор-3-формилпиридин-4-ил)карбамата

В раствор трет-бутил-(2-хлорпиридин-4-ил)карбамат-(1H)-она (1 г, 4,37 ммоль) в сухом THF (20 мл) добавляли t-BuLi (11,8 мл, 11,8 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли DMF (1,06 мл, 13,5 ммоль) при -78°C и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь

гасили раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 40%). LC-MS: 257,2 [M+H]⁺

5 Стадия 3. Синтез 4-амино-2-хлорникотинальдегида

В раствор трет-бутил-(2-хлор-3-формилпиридин-4-ил)карбамата (400 мг, 1,56 ммоль) в DCM/TFA (10 мл, (1:1)) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 6 ч. После завершения реакции реакционную смесь, реакционную смесь полностью
10 выпаривали с получением остатка, который промывали диэтиловым эфиром с получением чистого указанного в заголовке соединения с количественным выходом LC-MS: 156,8 [M]⁺

Стадия 4. Синтез N-(2-хлор-3-формилпиридин-4-ил)-N-пропионилпропионамида

15 В раствор 4-амино-2-хлорникотинальдегида (300 мг, 1,92 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли Et₃N (387 мг, 3,8 ммоль) с последующим добавлением пропионилхлорида (212 мг, 2,3 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. После
20 завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением 20% этилацетата в гексане с получением чистого указанного в заголовке соединения (280 мг, 55,1%). LC-MS: 270,8 [M+2H]⁺

25 Стадия 5. Синтез 5-хлор-3-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она

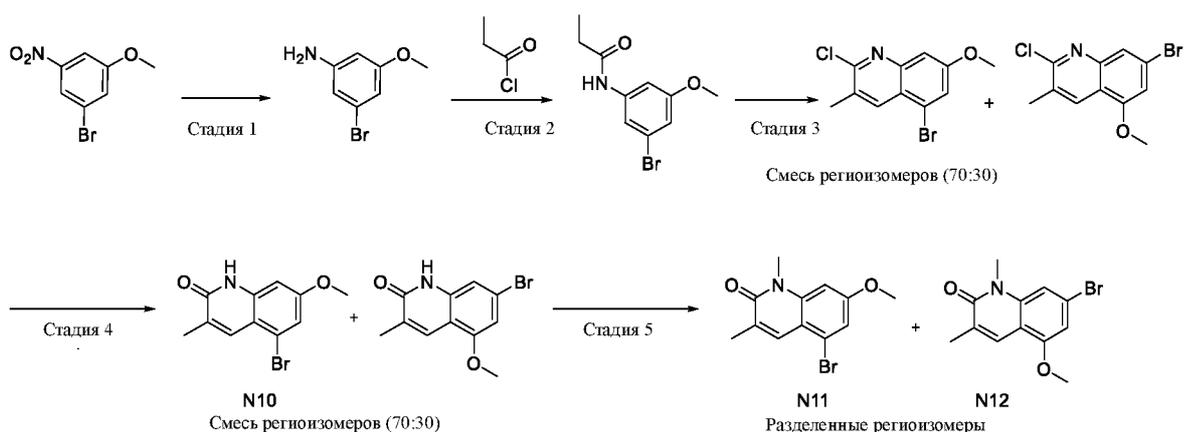
В раствор N-(2-хлор-3-формилпиридин-4-ил)-N-пропионилпропионамида (280 мг, 1,04 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (679 мг, 2,0 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в
30 ледяную воду с получением осадка. Полученное фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 69,6%). LC-MS: 195,2 [M+H]⁺

Промежуточные соединения N10. 5-Бром-7-метокси-3-метилхинолин-2(1H)-он

Промежуточное соединение N10a. 7-Бром-5-метокси-3-метилхинолин-2(1H)-он

Промежуточное соединение N11. 5-Бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-он

Промежуточное соединение N12. 7-Бром-5-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-он



Стадия 1. Синтез 3-бром-5-метоксианилина

10 В раствор 1-бром-3-метокси-5-нитробензола (38 г, 232 ммоль в THF (380 мл) добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (70 г, 1310 ммоль) с последующим добавлением цинкового порошка (85,7 г, 1310 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли

15 этилацетатом, пропускали через слой Celite® и промывали этилацетатом. Органический слой экстрагировали этилацетатом и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом (33,92 г). LC-MS: 204,1 $[\text{M}+2\text{H}]^+$

20 Стадия 2. Синтез N-(3-бром-5-метоксифенил)пропионамида

В раствор 3-бром-5-метоксианилина (33 г, 163 ммоль) в DCM добавляли пиридин (32,3 г, 408,3 ммоль) с последующим добавлением пропионилхлорида (19,64 г, 212,3 ммоль) в реакционную смесь при 0°C . Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч. После завершения реакции

реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением количественного выхода указанного в заголовке соединения. LC-MS: 260,1 [M+2H]⁺

5 Стадия 3. Синтез 5-бром-2-хлор-7-метокси-3-метилхинолина (IN6514-016) и 7-бром-2-хлор-5-метокси-3-метилхинолина (смесь региоизомеров 70:30)

Отбирали DMF (970 мл) в круглодонную колбу, охлаждали до 0°C, в реакционную смесь добавляли по каплям POCl₃ (137,2 г, 894,9 ммоль). Через 1 ч. образования белого твердого вещества к этой массе добавляли N-(3-бром-5-метоксифенил)пропионамид (42 г, 258,1 ммоль) при 0°C. Всю реакционную смесь нагрели при 100°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду с получением осадка, который фильтровали и промывали водой с получением указанной в заголовке смеси региоизомеров (25 г, 58,1%). LC-MS: 288,1 [M+2H]⁺.

15 Стадия 4. Синтез 5-бром-7-метокси-3-метилхинолин-2(1H)-она и 7-бром-5-метокси-3-метилхинолин-2(1H)-она

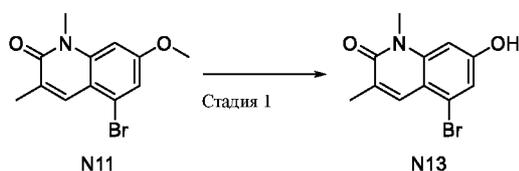
В раствор 5-бром-2-хлор-7-метокси-3-метилхинолина и 7-бром-2-хлор-5-метокси-3-метилхинолина (25 г, 286,5 ммоль в уксусной кислоте) (220 мл) добавляли воду (75 мл) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду с получением осадка, который фильтровали и промывали водой с получением указанной в заголовке смеси региоизомеров (22 г, 94,4%). LC-MS: 267,9 [M]⁺

25 Стадия 5. Синтез 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она и 7-бром-5-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она

В раствор 5-бром-7-метокси-3-метилхинолин-2(1H)-она и 7-бром-5-метокси-3-метилхинолин-2(1H)-она (22 г, 268,1 ммоль) в DMF (220 мл) добавляли Cs₂CO₃ (80,2 г, 325,8 ммоль), MeI (17,47 г, 141,9 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду с получением осадка. Данную смесь региоизомеров разделяли с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (100—200 меш) с применением от 20 до 30% этилацетата в гексане. Таким образом получали 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-он (N11) (13 г). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). LC-MS: 284,1 [M+2H]⁺ и 7-бром-5-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-он (N12) (6 г). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). LC-MS: 284,2 [M+2H]⁺

Промежуточное соединение-N13. 5-Бром-7-гидрокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-он



10

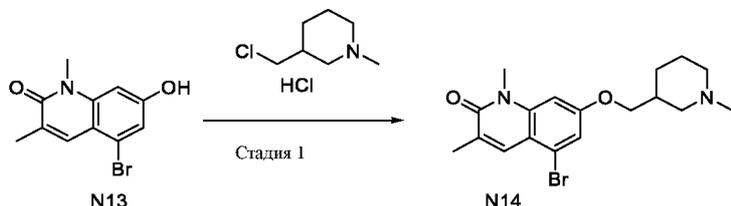
Стадия 1. Синтез 5-бром-7-гидрокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она (IN5498-022)

В раствор 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она (250 мг, 0,88 ммоль) в 50% водном растворе HBr (10 мл) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду с получением осадка, который фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 80,1%). LC-MS: 270,1 [M+2H]⁺

15

Промежуточное соединение N14. Синтез 5-бром-1,3-диметил-7-((1-метилпиперидин-3-ил)метокси)хинолин-2(1H)-она

20



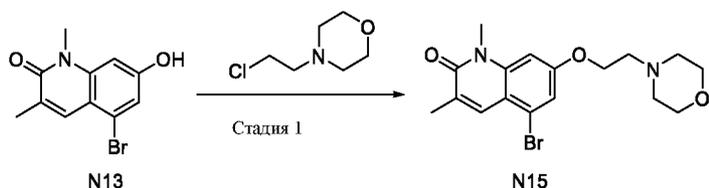
Стадия 1. Синтез 5-бром-1,3-диметил-7-(2-морфолиноэтокс)хинолин-2(1H)-она

В раствор 5-бром-7-гидрокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она (100 мг, 0,37 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (361 мг, 1,1 ммоль), 3-(хлорметил)-1-метилпиперидина гидрохлорид (82 мг, 0,44 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч.

25

После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду с получением осадка, который фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 53,2%). LC-MS: 381,2 [M+2H]⁺

Промежуточное соединение N15. 5-Бром-1,3-диметил-7-(2-морфолиноэтокси)хинолин-2(1H)-он



Стадия 1. Синтез 5-бром-1,3-диметил-7-(2-морфолиноэтокси)хинолин-2(1H)-она

В раствор 5-бром-7-гидрокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она (150 мг, 0,55 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (536 мг, 1,6 ммоль), 4-(2-хлорэтил)морфолин (155 мг, 0,83 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду с получением осадка, который фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 57,4%). LC-MS: 383,2 [M+2H]⁺

15 Приведенные ниже промежуточные соединения (N16 — N23) получали в соответствии с протоколами, описанными в синтезе N15, с подходящими способами реакции сочетания, вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителей.

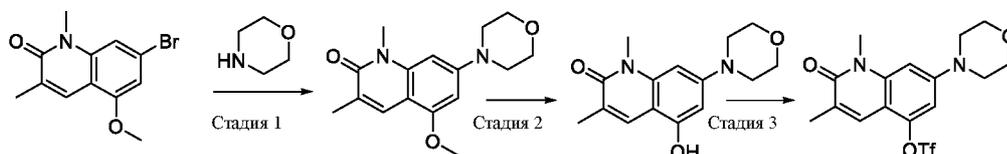
Промежуточное соединение	Структура	Реагент	Аналитические данные
N16			LC-MS: 326,2 [M+2H] ⁺
N17			LC-MS: 396,2 [M+] ⁺
N18			LC-MS: 382,2 [M+] ⁺

N19			LC-MS: 341,2 [M+2H] ⁺
N20			LC-MS: 326,1 [M+2H] ⁺
N21			LC-MS: 480,0 [M] ⁺
N22			LC-MS: 319,8 [M+2H] ⁺
N23			LC-MS: 332,0 [M] ⁺
N24			LC-MS: 349,2 [M+H] ⁺

Промежуточное соединение N25.

1,3-Диметил-7-морфолино-2-оксо-1,2-

дигидрохинолин-5-ила трифторметансульфонат



Стадия 1. Синтез 5-метокси-1,3-диметил-7-морфолинохинолин-2(1H)-она

5 В дегазированный раствор 7-бром-5-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она (600 мг, 2,13 ммоль) и морфолина (190 мг, 2,13 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли Pd2(dba)₃ (100 мг, 0,11 ммоль), гас BINAP (270 мг, 0,43 ммоль) и карбонат цезия (1,73 г, 5,3 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением 80% этилацетата в гексане с получением чистого указанного в заголовке соединения (550 мг, 89,5%). LC-MS: 290,0 [M+2H]⁺

Стадия 2. Синтез 5-гидрокси-1,3-диметил-7-морфолинохинолин-2(1H)-она

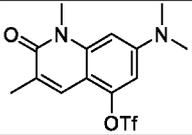
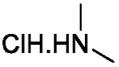
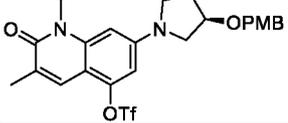
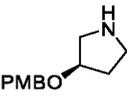
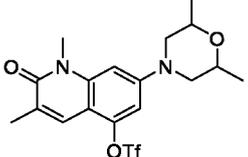
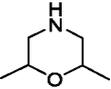
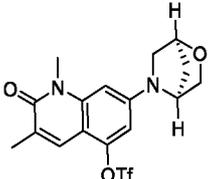
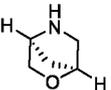
15 В раствор 5-метокси-1,3-диметил-7-морфолинохинолин-2(1H)-она (450 мг, 0,56 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли этантиолат натрия (1,3 г, 15,6 ммоль) в

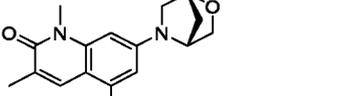
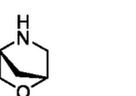
реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 81,9%). LC-MS: 275,3 [M+H]⁺

Стадия 3. Синтез 1,3-диметил-7-морфолино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-илтрифторметансульфоната

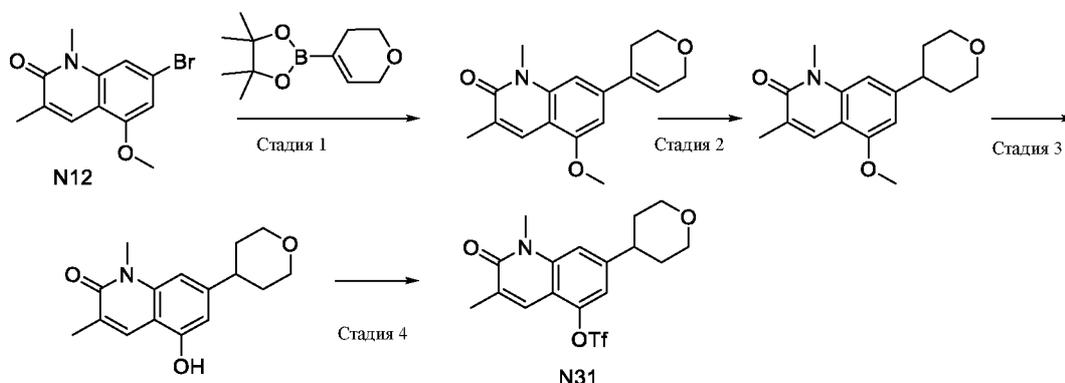
В раствор 5-гидрокси-1,3-диметил-7-морфолинохинолин-2(1H)-она (300 мг, 1,09 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли пиридин (260 мг, 3,27 ммоль) с последующим добавлением трифторметансульфинового ангидрида (620 мг, 2,18 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 79,1%). LC-MS: 407,3 [M+H]⁺

Приведенные ниже промежуточные соединения (N25 — N29) получали в соответствии с протоколами, описанными в синтезе N24, с подходящими способами реакции сочетания, вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителей.

Промежуточное соединение	Структура	Реагент	Аналитические данные
N26			LC-MS: 365,15 [M+H] ⁺
N27			LC-MS: 365,15 [M+H] ⁺
N28			LC-MS: 435,2 [M+H] ⁺
N29			LC-MS: 407,4 [M+H] ⁺

N30			LC-MS: 419,2 [M+H] ⁺
-----	---	---	---------------------------------

Промежуточное соединение N31. 1,3-Диметил-2-оксо-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2-дигидрохинолин-5-ила трифторметансульфонат



Стадия 1. Синтез 7-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она

В дегазированный раствор 7-бром-5-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она (250 мг, 0,89 ммоль) и 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (220 мг, 1,07 ммоль) в диоксане (12 мл) и воде (3 мл). Затем в смесь добавляли Pd(Amphos)Cl₂ (30 мг, 0,04 ммоль) и карбонат калия (370 мг, 2,67 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение пропускали через флэш-колонку с применением хроматографии Combiflash® с применением 30% этилацетата в гексане в качестве элюента с выходом (150 мг, 59,2%). LC-MS: 286,2 [M+H]⁺

Стадия 2. Синтез 5-метокси-1,3-диметил-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хинолин-2(1H)-она

В дегазированный раствор 7-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она (220 мг, 0,77 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли Pd/C (80 мг, 0,77 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь гидрогенизировали с помощью баллона с водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. После завершения реакции реакционную смесь

пропускали через слой Celite® и промывали этанолом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом LC-MS: 288,3 [M+H]⁺

5 Стадия 3. Синтез 5-гидрокси-1,3-диметил-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хинолин-2(1H)-она

В раствор 5-метокси-1,3-диметил-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хинолин-2(1H)-она (200 мг, 0,7 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли этантиолат натрия (590 мг, 7,0 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили 10 ледяной водой, насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое промывали диэтиловым эфиром с получением чистого указанного в заголовке соединения (150 мг, 78,4%). LC-MS: 274,4 [M+H]⁺.

15 Стадия 4. Синтез 1,3-диметил-2-оксо-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2-дигидрохинолин-5-илтрифторметансульфоната

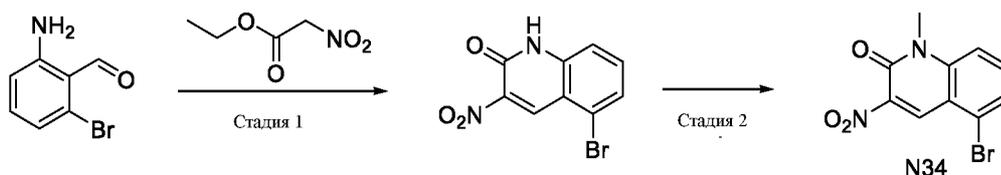
В раствор 5-гидрокси-1,3-диметил-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хинолин-2(1H)-она (150 мг, 0,55 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли пиридин (220 мг, 2,75 ммоль) с последующим добавлением трифторметансульфинового ангидрида (310 мг, 20 1,1 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 71,7%). LC-MS: 406,3 25 [M+H]⁺

Приведенные ниже промежуточные соединения (N31 — N32) получали в соответствии с протоколами, описанными в синтезе N30, с подходящими способами реакции сочетания, вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителей.

Промежуточное соединение	Структура	Реагент	Аналитические данные
--------------------------	-----------	---------	----------------------

N32			LC-MS: 392,3 [M+H] ⁺
N33			LC-MS: 406,3 [M+H] ⁺

Промежуточное соединение N34. 5-Бром-1-метил-3-нитрохинолин-2(1H)-он



Стадия 1. Синтез 5-бром-3-нитрохинолин-2(1H)-она

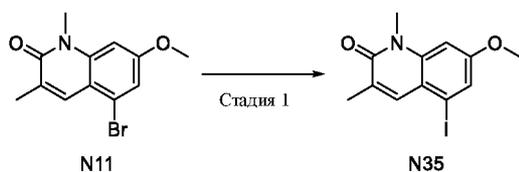
В закрытой пробирке в растворе 2-амино-6-бромбензальдегида (300 мг, 1,5 ммоль), этил-2-нитроацетата (239 мг, 1,8 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли пиперадин (25 мг, 0,3 ммоль) в реакционную смесь при к. т. Реакционную смесь нагревали до 150°C в микроволновой печи в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь полностью выпаривали с получением неочищенного соединения, которое промывали пентаном с получением чистого указанного в заголовке соединения (270 мг, 67,5%). LC-MS: 271,2 [M+2H]⁺

Стадия 2. Синтез 5-бром-1-метил-3-нитрохинолин-2(1H)-она

В раствор 5-бром-3-нитрохинолин-2(1H)-она (300 мг, 1,1 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли NaH (66 мг, 1,67 ммоль) при 0°C в течение 10 мин. Через 10 мин. в реакционную смесь при 0°C добавляли MeI (189 мг, 1,33 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду с получением осадка, который фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (235 мг, 74,8%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,91 (s, 1H), 7,36—7,59 (m, 1H), 7,41—7,39 (m, 1H), 3,81 (s, 3H).

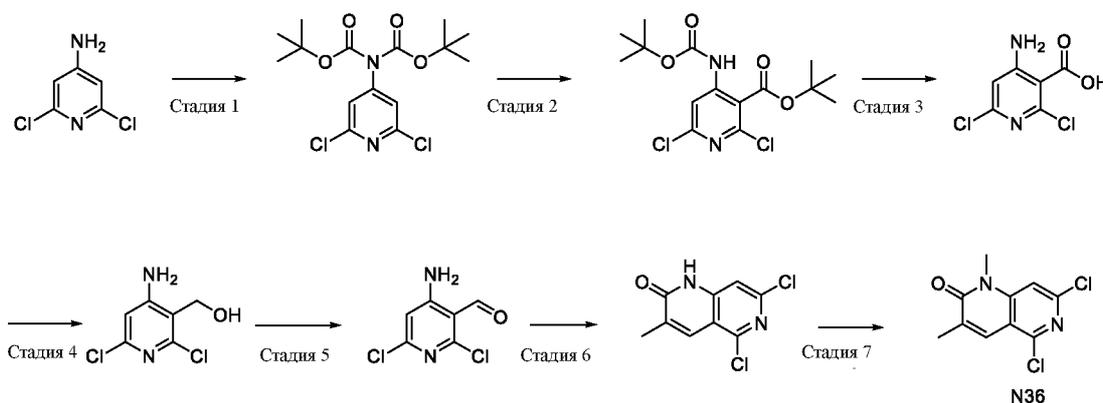
Промежуточное соединение N35. 5-Йод-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-он



Стадия 1. Синтез 5-йод-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она

В раствор 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она (1 г, 3,54 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли CuI (70 мг, 0,35 ммоль), NaI (1,06 г, 7,09 ммоль), транс-
 5 N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (500 мг, 3,54 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 24 ч. После завершения реакции реакцию смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 86,2%). LC-
 10 MS: 330,1 [M+H]⁺

Промежуточное соединение N36. 5,7-Дихлор-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2,6-дихлорпиридин-4-
 15 ил)карбамата

В раствор 2,6-дихлорпиридин-4-амина (300 г, 1840 ммоль) в DCM (5000 мл) добавляли (Вос)₂О (803,37 г, 3680 ммоль) с последующим добавлением DMAP (68 г, 552,14 ммоль) при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое перекристаллизовывали с применением 10% DCM в гексане с получением осадка, фильтровали и промывали холодным гексаном (530 г, 79,28%). LC-MS: 363,1 [M+H]⁺
 20

Стадия 2. Синтез трет-бутил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,6-дихлорникотината

В раствор трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(2,6-дихлорпиридин-4-ил)карбамата (200 г, 550,6 ммоль) в THF (2000 мл) добавляли LDA (635 мл, 1927,1 ммоль) в реакционную смесь при -78°C и перемешивали при той же температуре в течение 45 мин. После завершения реакции реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое перекристаллизовывали с применением н-пентана с получением осадка, который фильтровали и промывали холодным пентаном (155 г, 77,5%). LC-MS: 363,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 3. Синтез 4-амино-2,6-дихлорникотиновой кислоты

В раствор трет-бутил-трет-бутил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,6-дихлорникотината (145 г, 399,18 ммоль) в DCM (400 мл), TFA (100 мл) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь полностью выпаривали с получением неочищенного соединения, которое промывали диэтиловым эфиром с получением чистого указанного в заголовке соединения (80 г, 96,8%). LC-MS: 206,8 $[\text{M}]^+$

Стадия 4. Синтез (4-амино-2,6-дихлорпиридин-3-ил)метанола

В раствор трет-бутил-4-амино-2,6-дихлорникотиновой кислоты (60 г, 289,8 ммоль) в THF (1200 мл) добавляли LiAlH_4 (2,0M) (363 мл, 1014,4 ммоль) в реакционную смесь при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили раствором сульфата натрия при 0°C и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое перекристаллизовывали с применением 20% диэтилового эфира в пентане с получением осадка, который фильтровали и промывали пентаном с получением чистого указанного в заголовке соединения (51 г, 91,6%). LC-MS: 193,0 $[\text{M}]^+$

Стадия 5. Синтез 4-амино-2,6-дихлорникотинальдегида

В раствор трет-бутил-(4-амино-2,6-дихлорпиридин-3-ил)метанола (40 г, 207,2 ммоль) в THF (400 мл) добавляли MnO_2 (144,12 г, 1657,7 ммоль) в реакционную смесь при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь пропускали через слой Celite® и промывали с помощью THF. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением чистого указанного в заголовке соединения (37 г, 93,48%). LC-MS: 191,0 [M+]⁺

Стадия 6. Синтез 5,7-дихлор-3-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она

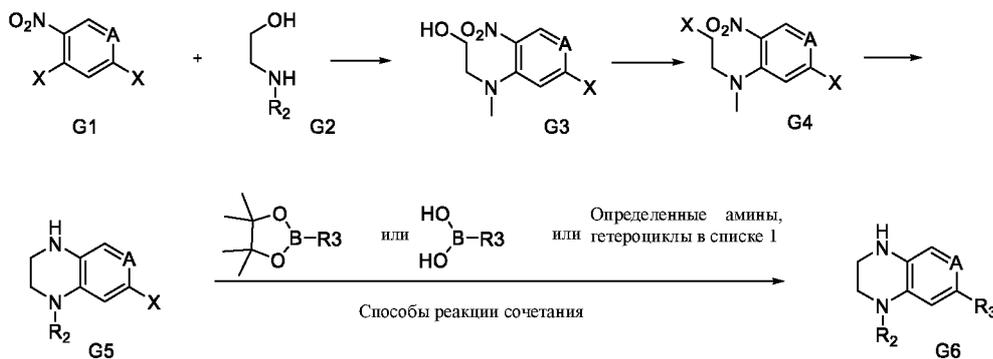
В раствор 4-амино-2,6-дихлорникотинальдегида (38 г, 198,8 ммоль) в THF (400 мл) добавляли Et_3N (20,1 г, 198,9 ммоль), DMAP (24,5 г, 198,9 ммоль) с последующим добавлением пропионилхлорида (27,6 г, 298,4 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой с получением осадка, который фильтровали и промывали водой, высушивали в вакууме с получением чистого указанного в заголовке соединения (30 г, 65,8%). LC-MS: 229,2 [M+]⁺

Стадия 7. Синтез 5,7-дихлор-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она

В раствор 5,7-дихлор-3-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (30 г, 130,9 ммоль) в DMF (450 мл) добавляли Cs_2CO_3 (85,3 г, 261,94 ммоль), MeI (37,2 г, 261,94 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду с получением осадка, который фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 87,95%). LC-MS: 243,1 [M+]⁺

СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ «ЮЖНОЙ» ЧАСТИ

Общая схема 1



A=N или C-R₁

R₁= -CN, -CHF₂, -F, -SO₂NH-Вос, -SO₂NH-РМВ, -COOMe или

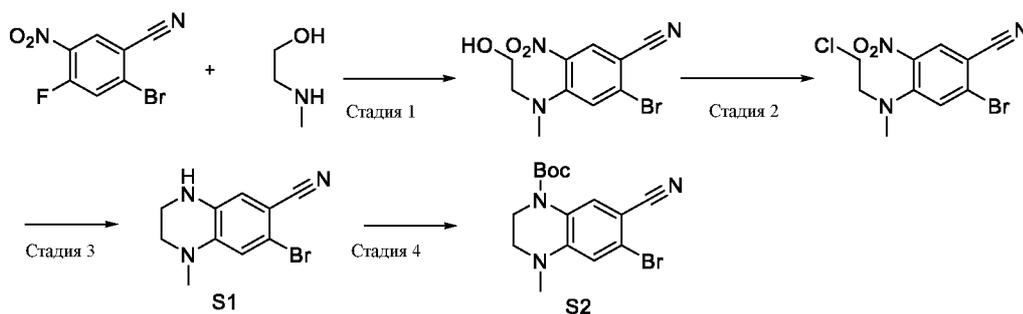
R₂= -Me, Et, -PMB или циклопропил.

X= Cl или Br.OMs.

R₃ = необязательно замещенные циклические амины, ароматические кольца, гетероциклические кольца или алифатические кольца.

Промежуточные соединения S1 и S2. 7-Бром-1-метил-1,2,3,4-

5 тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрил и трет-бутил-6-бром-7-циано-4-метил-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-карбоксилат



Стадия 1. Синтез 2-бром-4-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-5-нитробензонитрила

10 В раствор 2-бром-4-фтор-5-нитробензонитрила (44 г, 180 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли DIPEA (62 мл, 36 ммоль) с последующим добавлением 2-(метиламино)этан-1-ола (16,2 г, 261,0 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое перекристаллизовывали с применением метанола, с получением твердого вещества, которое фильтровали и промывали метанолом (35 г, 65,2%). LC-MS: 302,1 [M+2H]⁺

Стадия 2. Синтез 2-бром-4-((2-хлорэтил)(метил)амино)-5-нитробензонитрила

В раствор 2-бром-4-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-5-нитробензонитрила (31,5 г, 105 ммоль) в DCM (320 мл) добавляли пиридин (8,3 г, 105 ммоль) и SOCl_2 (39,7 г, 210,0 ммоль) в реакционную смесь при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением чистого указанного в заголовке соединения с количественным выходом (35 г). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,74—3,70 (m, 2H), 3,60—3,56 (m, 2H), 3,0 (s, 3H).

10 Стадия 3. Синтез 7-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила

В раствор 2-бром-4-((2-хлорэтил)(метил)амино)-5-нитробензонитрила (10 г, 30 ммоль) в этаноле (90 мл), воде (15 мл) добавляли порошок Fe (16,9 г, 300 ммоль) и затем каталитическое количество конц. HCl (0,2 мл) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом и пропускали через слой Celite® и промывали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением чистого указанного в заголовке соединения (3,1 г, 41,1%). LC-MS: 252,2 $[\text{M}+2\text{H}]^+$

20 Стадия 4. Синтез трет-бутил-6-бром-7-циано-4-метил-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-карбоксилата

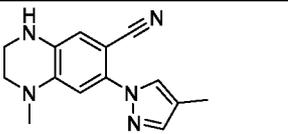
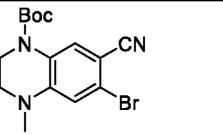
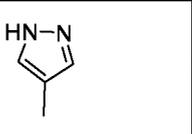
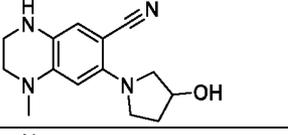
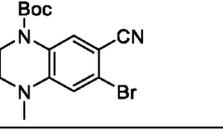
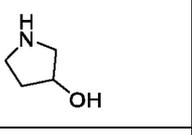
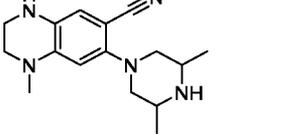
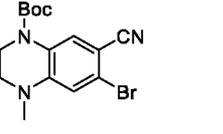
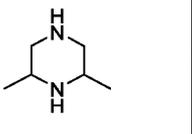
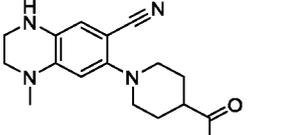
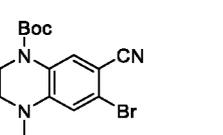
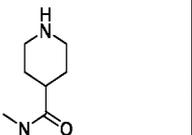
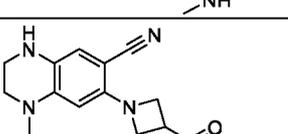
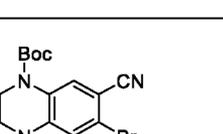
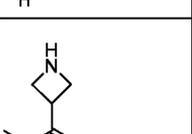
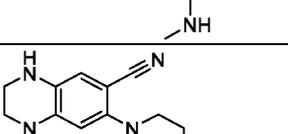
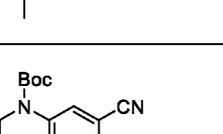
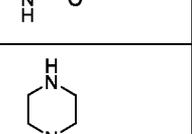
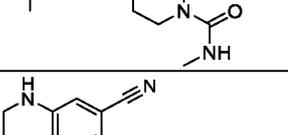
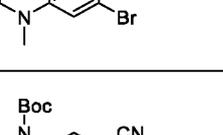
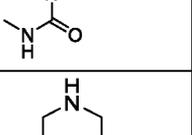
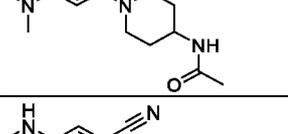
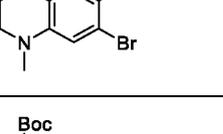
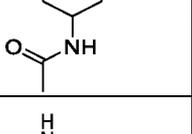
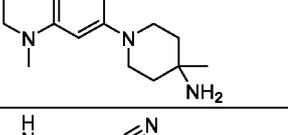
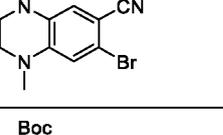
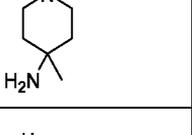
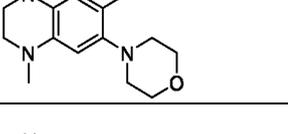
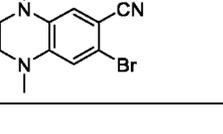
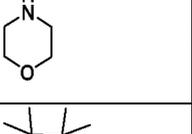
В раствор 7-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила (3 г, 11,8 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли DIPEA (4,2 мл, 23,6 ммоль), DMAP (144 мг, 1,14 ммоль) с последующим добавлением $(\text{Boc})_2\text{O}$ (5,1 г, 23,6 ммоль) в реакционную смесь при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением этилацетата в гексане (20—30%) в качестве элюента-растворителя с получением чистого указанного в заголовке соединения (2,5 г, 60,2%). LC-MS: 298,0 $[\text{M}+\text{Bu}^1]^+$

Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с процедурой, подобной описанной в пр. 95 из WO 2017205536, сс. 152—153, или пр. 262 из WO 2016086200, сс. 389—391, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителей и условиями реакции. Данные характеристик промежуточных соединений приведены в таблице ниже.

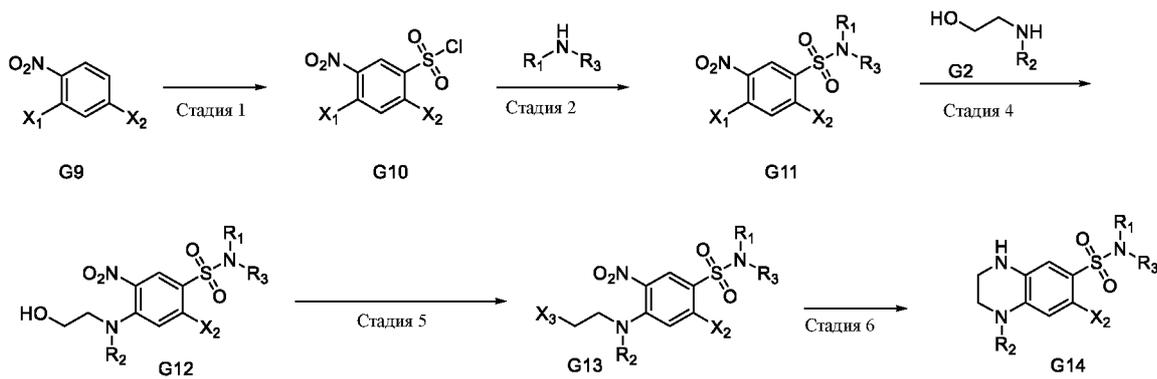
Промежуточное соединение	Структура	Реагирующее вещество	Реагент для реакции сочетания	Данные LC-MS
S3				254,3 [M+H] ⁺
S4				272,3 [M+H] ⁺
S5				229,3 [M+H] ⁺
S6				360,3 [M+H] ⁺
S7				254,3 [M+H] ⁺
S8				300,0 [M+H] ⁺
S9				300,0 [M+H] ⁺
S10				300,0 [M+H] ⁺

Промежуточное соединение	Структура	Реагирующее вещество	Реагент для реакции сочетания	Данные LC-MS
S11				298,1 [M+H] ⁺
S12				314,55 [M+H] ⁺
S13				308,3 [M+H] ⁺
S14				282,3 [M+H] ⁺
S15				254,3 [M+H] ⁺
S16				251,1 [M+H] ⁺
S17				282,3 [M+H] ⁺
S18				269,0 [M+H] ⁺
S19				280,0 [M+H] ⁺

Промежуточное соединение	Структура	Реагирующее вещество	Реагент для реакции сочетания	Данные LC-MS
S20				251,3 [M+H] ⁺
S21				247,2 [M+H] ⁺
S22				301,0 [M+H] ⁺
S23				307,2 [M+H] ⁺
S24				428,0 [M+H] ⁺
S25				414,3 [M+H] ⁺
S26				414,3 [M+H] ⁺
S27				374,0 [M+H] ⁺
S28				269,0 [M+H] ⁺
S29				335,2 [M+H] ⁺

Промежуточное соединение	Структура	Реагирующее вещество	Реагент для реакции сочетания	Данные LC-MS
S30				254,0 [M+H] ⁺
S31				Н. д.
S32				286,1 [M+H] ⁺
S33				314,5 [M+H] ⁺
S34				286,0 [M+H] ⁺
S35				286,0 [M+H] ⁺
S36				314,4 [M+H] ⁺
S37				286,1 [M+H] ⁺
S38				307,2 [M+H] ⁺
S39				257,0 [M+H] ⁺

Общая схема 2

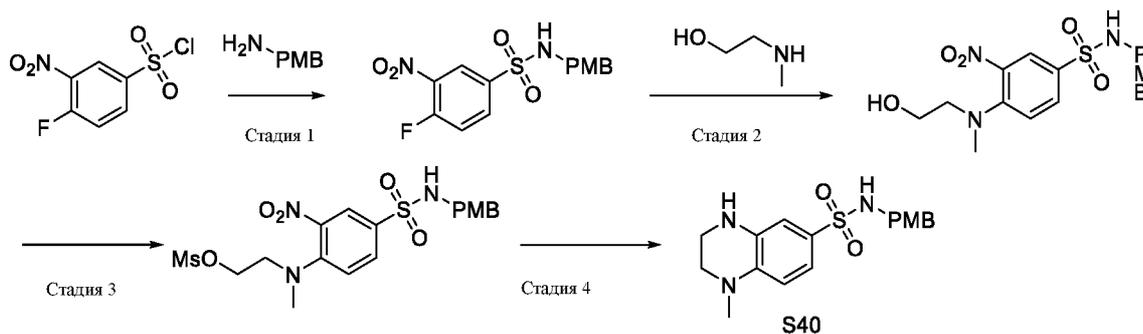


$R_1 = -H, -Me$
 $R_2 = -Me, -Et, -PMB, -\text{циклопропил}$
 $R_3 = -H, -PMB, -Me$
 $X_1 = -F \text{ или } -Cl$
 $X_2 = -H, -F$
 $X_3 = -\text{Bu или } -Cl$

Промежуточное соединение S40.

N-(4-метоксибензил)-1-метил-1,2,3,4-

тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамид



5

Стадия 1. Синтез 4-фтор-N-(4-метоксибензил)-3-нитробензолсульфонамида

В раствор 4-фтор-3-нитробензолсульфонилхлорида (5 г, 21 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанамин (3,45 г, 5,04 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением чистого указанного в заголовке соединения (3,5 г, 49,2%). LC-MS: 339,05 [M-H]⁺

15

Стадия 2. Синтез 4-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-N-(4-метоксибензил)-3-нитробензолсульфонамида

В раствор 4-фтор-N-(4-метоксибензил)-3-нитробензолсульфонамида (2 г, 5,88 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли DIPEA (1,51 г, 11,7 ммоль) и 2-(метиламино)этан-1-ол (485 мг, 6,47 ммоль) в реакционную смесь при 0°C.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением чистого указанного в заголовке соединения (2,2 г, 94,8%). LC-MS: 396,2 [M+H]⁺

Стадия 3. Синтез 4-((2-хлорэтил)(метил)амино)-N-(4-метоксибензил)-3-нитробензолсульфонамида

В раствор 4-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-N-(4-метоксибензил)-3-нитробензолсульфонамида (2,2 г, 5,5 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли Et₃N (1,68 г, 16,6 ммоль) с последующим добавлением MsCl (761 мг, 6,68 ммоль) в реакцию смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции реакцию смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением чистого указанного в заголовке соединения (2,3 г, 88,4%). LC-MS: 474,4 [M+H]⁺

Стадия 4. Синтез N-(4-метоксибензил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамида

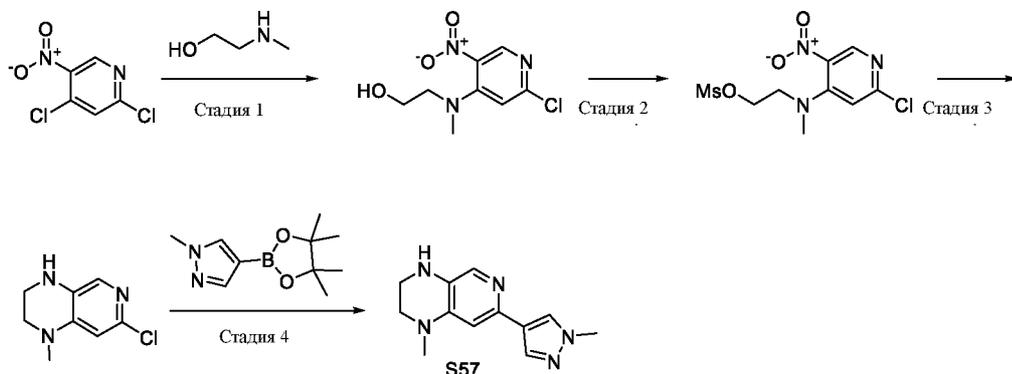
В раствор 2-((4-(N-(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-нитрофенил)(метил)амино)этилметансульфоната (2,3 г, 4,81 ммоль) в этаноле (17 мл), воде (3 мл) добавляли порошок железа (2,7 г, 48,1 ммоль) и затем каталитическое количество конц. HCl (0,5 мл) в реакцию смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли этилацетатом и пропускали через слой Celite® и промывали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением чистого указанного в заголовке соединения (500 мг, 30,1%). LC-MS: 348,15 [M+H]⁺

Промежуточное соединение S41 получали в соответствии с процедурой, описанной для синтеза S40, с подходящими вариациями способов реакции сочетания, реагирующих веществ, количествами реагентов и растворителями.

Промежуточное соединение	Структура	Реагирующее вещество	Данные LCMS
S41			366,1 [M+H] ⁺
S42			227,0 [M+H] ⁺
S43			242,0 [M+H] ⁺
S44			254,1 [M+H] ⁺
S45			228,1 [M+H] ⁺
S46			256,2 [M+H] ⁺
S47			211,3 [M+H] ⁺
S48			227,0 [M+H] ⁺
S49			226,0 [M+H] ⁺
S50			191,1 [M+H] ⁺
S51			221,2 [M+H] ⁺
S52			220,8 [M+H] ⁺
S53			173,8 [M+H] ⁺

Способ IC реакции сочетания промежуточного соединения

Промежуточное соединение S57. 1-Метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,4-b]пиразин



5 Стадия 1. Синтез 2-((2-хлор-5-нитропиридин-4-ил)(метил)амино)этан-1-ола

В раствор 2,4-дихлор-5-нитропиридина (25 г, 129,54 ммоль) в THF (200 мл) добавляли DIPEA (33,4 г, 259,08 ммоль) и 2-(метиламино)этан-1-ол (10,7 г, 142,5 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением чистого указанного в заголовке соединения. (29,5, 98,3%). LC-MS: 232,1 [M+H]⁺

15 Стадия 2. Синтез 2-((2-хлор-5-нитропиридин-4-ил)(метил)амино)этилметансульфоната

В раствор 2-((2-хлор-5-нитропиридин-4-ил)(метил)амино)этан-1-ола (29 г, 125,1 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли Et₃N (25,3 г, 250,38 ммоль) и MsCl (15,8 г, 137,7 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (37 г, 95,4%). LC-MS: 310 [M+H]⁺.

20 Стадия 3. Синтез 7-хлор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,4-b]пиразина

В раствор 2-((2-хлор-5-нитропиридин-4-ил)(метил)амино)этилметансульфоната (37 г, 119,4 ммоль) в этаноле (360 мл), воде (40 мл) добавляли порошок железа (65,9 г, 1194,6 ммоль) и каталитическое количество конц. HCl (3 мл) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч.

5 После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом и пропускали через слой Celite® и промывали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100—200 меш) с применением от 50 до 60% этилацетата

10 в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом (22 г). LC-MS: 184,4 [M+H]⁺

Стадия 4. Синтез 1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,4-b]пиразина

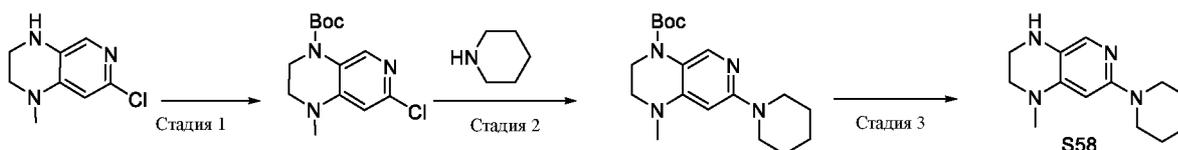
В дегазированный раствор 7-хлор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,4-b]пиразина (2,5 г, 13,6 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (5,6 г, 27,22 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (40 мл) и воде (10 мл). Затем в смесь добавляли Pd(Amphos)Cl₂ (480 мг, 0,68 ммоль) и карбонат калия (5,63, 40,8 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и смесь экстрагировали

15 этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (2,3 г). LC-MS: 230,2 [M+H]⁺. С применением той же процедуры, что описана выше, получали следующие промежуточные соединения.

20

Способ ID реакции сочетания промежуточного соединения

25 Промежуточное соединение S58. 1-Метил-7-(пиперидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,4-b]пиразин



Стадия 1. Синтез трет-бутил-7-хлор-1-метил-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-карбоксилата

В раствор трет-бутил-7-хлор-1-метил-2,3-дигидропиридо[3,4-*b*]пиазин-4(1H)-карбоксилата (1 г, 5,45 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли Et₃N (1,1 г, 10,8 ммоль), DMAP (330 мг, 27,3 ммоль) и затем (Voc)₂O (1,43 г, 6,5 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч.

5 После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением этилацетата в гексане (10—20%) в качестве элюента-

10 растворителя с получением чистого указанного в заголовке соединения (1,2 г, 77,6%). LC-MS: 284,1 [M+H]⁺

Стадия 2. Синтез трет-бутил-1-метил-7-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-*b*]пиазин-4(1H)-карбоксилата

В дегазированный раствор трет-бутил-7-хлор-1-метил-2,3-дигидропиридо[3,4-*b*]пиазин-4(1H)-карбоксилата (500 мг, 1,76 ммоль), пиперидина (450 мг, 5,28 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (160 мг, 0,18 ммоль), BINAP (220 мг, 0,35 ммоль) и трет-бутоксид натрия (510 мг, 5,28 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 10% раствором метанола в DCM и пропускали через слой Celite®. Органический слой

15 сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением 4% метанола в DCM в качестве элюента с выходом

20 (400 мг, 68,3%). LC-MS: 333,2 [M+H]⁺

Стадия 3. Синтез 1-метил-7-(пиперидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,4-*b*]пиазина

25

В раствор трет-бутил-1-метил-7-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-*b*]пиазин-4(1H)-карбоксилата (400 мг, 1,2 ммоль) в диоксане. HCl и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. После завершения реакции из реакционной смеси полностью выпаривали растворитель с

30 получением остатка. Остаток экстрагировали этилацетатом и промывали насыщенным

S67				247,6 [M+H] ⁺
S68				233,2 [M+H] ⁺
S69				6033-027-P 276,0 [M+H] ⁺
S70				6033-033-P 290,0 [M+H] ⁺
S71				5951-084-P 276,1 [M+H] ⁺
S72				6003-029-P1 257,8 [M+H] ⁺
S73				6033-027-P 276,0 [M+H] ⁺

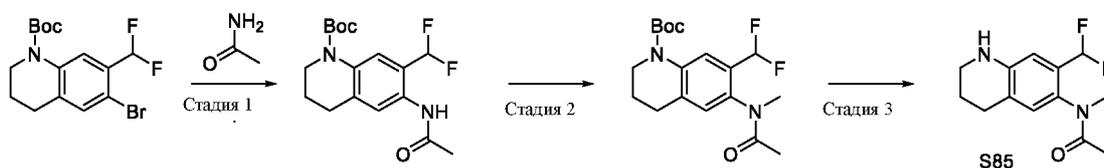
Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с процедурой, подобной описанной в сс. 69—71 из WO 2017205536, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. Данные характеристик промежуточных соединений приведены в таблице ниже.

5

Промежуточные соединения	Структура	Реагент	Реагент реакции сочетания	для	Аналитические данные
S74			-		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,09 (s, 2H), 4,53 (brs, 1H), 3,39—3,35 (m, 2H), 2,74—2,71 (m, 2H), 1,91—1,85 (m, 2H).
S75					264,3 [M+H] ⁺

S76				285,1 [M+H] ⁺
S77				310,2 [M+H] ⁺
S78				318,2 [M+H] ⁺
S79				266,0 [M+H] ⁺
S80				296,2 [M+H] ⁺
S81				396,2 [M+H] ⁺
S82				254,3 [M+H] ⁺
S83				254,3 [M+H] ⁺
S84				291,2 [M+H] ⁺

Промежуточное соединение **S85**. N-(7-(Дифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-N-метилацетамид



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-ацетиамидо-7-(дифторметил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата

В дегазированный раствор трет-бутил-6-бром-7-(дифторметил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата (350 мг, 0,97 ммоль), ацетиамида (70 мг, 1,15 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (90 мг, 0,1 ммоль), BINAP (119 мг, 0,18 ммоль) и Cs₂CO₃ (950 мг, 2,91 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 10% раствором метанола в DCM и пропускали через слой Celite®. Органический слой сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением 50% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением чистого указанного в заголовке соединения с количественным выходом (350 мг). LC-MS: 285,0 [M-Bu^tH]⁺

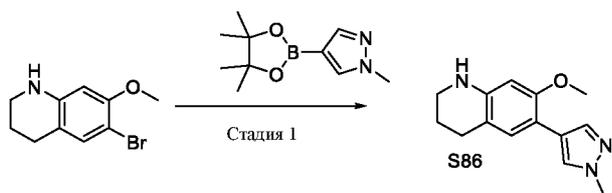
Стадия 2. Синтез трет-бутил-7-(дифторметил)-6-(N-метилацетиамидо)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата

В раствор трет-бутил-6-ацетиамидо-7-(дифторметил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата (200 мг, 0,59 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaNH (60 мг, 2,65 ммоль) в реакционную смесь при 0°C и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции из реакционной смеси полностью выпаривали растворитель с получением чистого указанного в заголовке соединения (160 мг, 76,5%). LCMS: 355,0 [M+H]⁺

Стадия 3. Синтез N-(7-(дифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-N-метилацетиамида

В раствор трет-бутил-трет-бутил-7-(дифторметил)-6-(N-метилацетиамидо)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата (160 мг, 0,45 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (510 мг, 4,50 ммоль) в реакционную смесь и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции из реакционной смеси полностью выпаривали растворитель с получением неочищенного соединения, которое промывали диэтиловым эфиром с получением чистого указанного в заголовке соединения (100 мг, 87,4%). LC-MS: 255,2 [M+H]⁺.

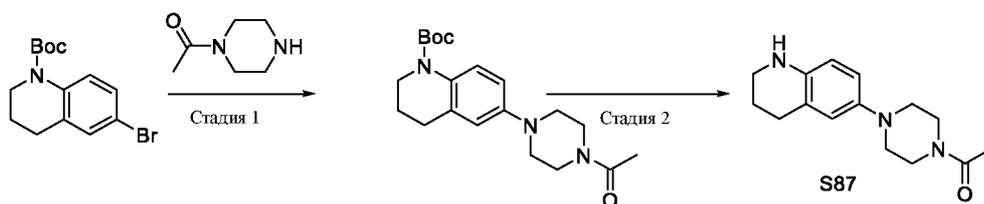
Промежуточное соединение S86. 7-Метокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин



Стадия 1. Синтез 7-метокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина

В дегазированный раствор 6-бром-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (полученный в соответствии с процедурой, описанной в WO 2016155573, с. 32, строка 20) (0,78 г, 3,76 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (0,7 г, 2,89 ммоль) в диоксане (16 мл) и воде (4 мл). Затем в реакционную смесь добавляли Pd(Amphos)Cl₂ (100 мг, 0,14 ммоль) и карбонат калия (1,2 г, 8,67 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением от 30 до 40% этилацетата в гексане в качестве элюента с выходом (5 г, 72%). LC-MS: 244,3 [M+H]⁺

Промежуточное соединение S87. 1-(4-(1,2,3,4-Тетрагидрохинолин-6-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-карбоксилата

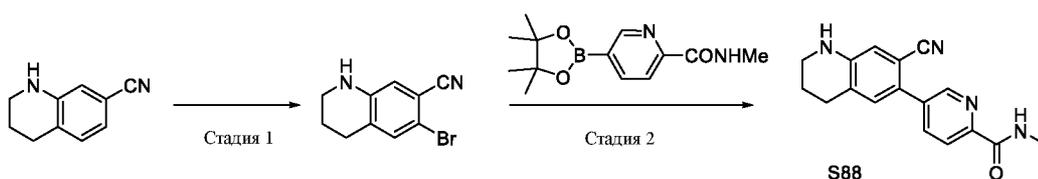
В дегазированный раствор трет-бутил-6-бром-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-карбоксилата (полученный в соответствии с процедурой, описанной в патенте WO 2016/086200, с. 331, пример 175) (200 мг, 0,64 ммоль), 1-(пиперазин-1-ил)этан-1-она (244 мг, 1,92 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (58 мг, 0,064 ммоль),

Dave-Phos (24 мг, 0,064 ммоль) и трет-бутоксид натрия (184,5 мг, 1,82 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением от 60 до 70% этилацетата в гексане в качестве элюента с выходом (160 мг, 69,5%). LC-MS: 260,1 [M-Вос]⁺

10 Стадия 2. Синтез 1-(4-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она

В раствор трет-бутил-6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата (160 мг, 0,61 ммоль) в DCM (4 мл), TFA (4 мл) и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции из реакционной смеси полностью выпаривали растворитель с получением неочищенного соединения, которое экстрагировали с помощью 5% MeOH в DCM. Органический слой промывали водным раствором NH₄OH и солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением чистого соединения с количественным выходом (150 мг). LC-MS: 260,15 [M+H]⁺

20 Промежуточное соединение S88. 5-(7-Циано-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-N-метилпиперидинамид



Стадия-1. 6-Бром-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-карбонитрил

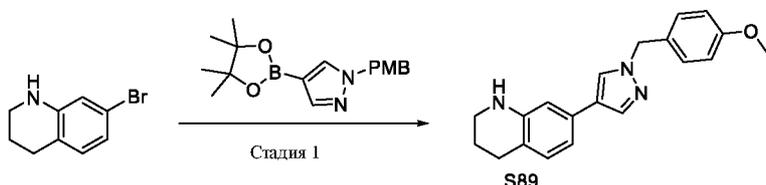
В раствор 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-карбонитрила (350 мг, 2,21 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли NBS (390 мг, 2,21 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с

применением 7% этилацетата в гексане в качестве элюента с выходом (800 г, 51,7%).
LC-MS: 237,1 [M+]⁺

Стадия 2. Синтез N-метил-5-(1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)пиколинамида

В дегазированный раствор 6-бром-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-карбонитрила (300 мг, 1,18 ммоль) и N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамида (438 мг, 1,42 ммоль) в диоксане (12 мл) и воде (3 мл). Затем в смесь добавляли Pd(Amphos)Cl₂ (42 мг, 0,06 ммоль) и карбонат калия (485,5 мг, 3,54 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением от 70 до 80% этилацетата в гексане в качестве элюента с выходом (150 мг, 43,6%). LC-MS: 308,3 [M+H]⁺

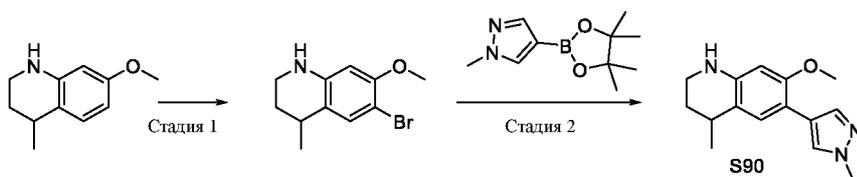
15 **Промежуточное соединение S89.** 7-(1-(4-Метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин



Стадия 1. Синтез 7-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолина

20 В дегазированный раствор 7-бром-1,2,3,4-тетрагидрохиолина (200 мг, 0,94 ммоль) и 1-(4-метоксибензил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (300 мг, 1,04 ммоль) в DME (5 мл) и воде (0,5 мл). Затем в смесь добавляли Pd(Amphos)Cl₂ (70 мг, 0,09 ммоль) и карбонат калия (330 мг, 2,36 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью 5% MeOH в DCM и пропускали через слой Celite®. Полностью выпаривали растворитель с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением 20% этилацетата в гексане в качестве элюента с выходом (150 мг, 55,14%). LC-MS: 290,3 [M+H]⁺

Промежуточное соединение S90. 7-Метокси-4-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин



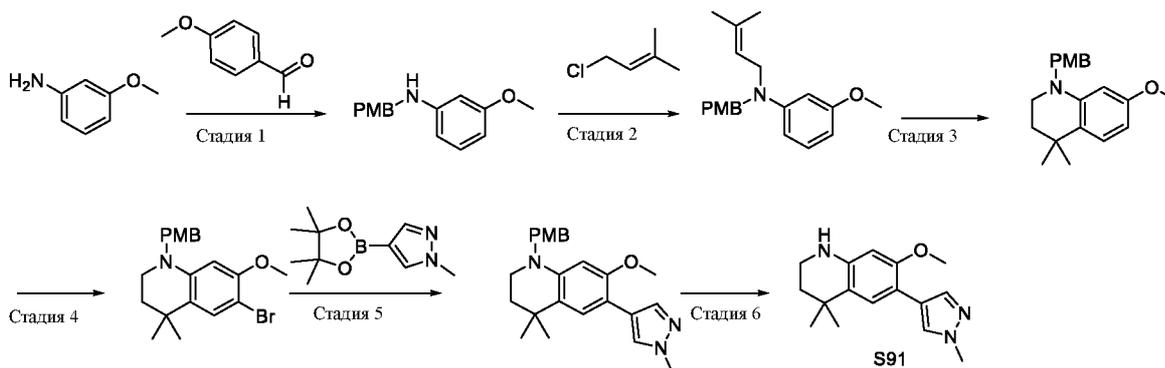
Стадия 1. Синтез 6-бром-7-метокси-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (IN6624-094)

В раствор 7-метокси-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (синтезированного, как описано в патенте США 5688810, 18 ноября 1997 г.) (500 мг, 2,82 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли N-бромсукцинимиды (550 мг, 3,1 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® и элюировали этилацетатом (10%) в гексане с получением чистого указанного в заголовке соединения (500 мг, 69,2%). LC-MS: 256,0 [M+]⁺

Стадия 2. Синтез 7-метокси-4-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина

В дегазированный раствор 6-бром-7-метокси-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (500 мг, 1,95 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (810 мг, 3,9 ммоль) в DME (9 мл) и воде (1 мл). Затем в смесь добавляли Pd(Amphos)Cl₂ (70 мг, 0,1 ммоль) и карбонат калия (810 мг, 5,85 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением 40% этилацетата в гексане в качестве элюента с выходом (500 мг, 99,5%). LC-MS: 258,4 [M+H]⁺

Промежуточное соединение S91. 7-Метокси-4,4-диметил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин



Стадия 1. Синтез 3-метокси-N-(4-метоксибензил)анилина

5 В раствор 3-метоксианилина (1 г, 8,12 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли 4-метоксибензальдегид (1,1 г, 8,12 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре и затем перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Добавляли NaBH₄ (0,55 г, 16,24 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Объединенную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции из реакционной смеси выпаривали растворитель и ее экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением 5% этилацетата в гексане в качестве элюента с выходом 15 (1,5 г, 75,93%). LC-MS: 244,1 [M+H]⁺

Стадия 2. Синтез 3-метокси-N-(4-метоксибензил)-N-(3-метилбут-2-ен-1-ил)анилина

20 В раствор 3-метокси-N-(4-метоксибензил)анилина (1,5 г, 6,17 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли K₂CO₃ (2,56 г, 18,51 ммоль) и затем 1-хлор-3-метилбут-2-ен (0,77 г, 7,4 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное 25 соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с

применением 3,5% этилацетата в гексане в качестве элюента с выходом (1,4 г, 72,8%).
LC-MS: 312,4 [M+H]⁺

Стадия 3. Синтез 7-метокси-1-(4-метоксибензил)-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина

5 В суспензию 3-метокси-N-(4-метоксибензил)-N-(3-метилбут-2-ен-1-ил)анилина (1,4 г, 4,5 ммоль) в метансульфоновой кислоте (1,5 мл) и затем нагревали до 95°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и доводили до pH 7. Экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с
10 получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением 2% этилацетата в гексане в качестве элюента с выходом (0,5 г, 35,6%). LC-MS: 312,2 [M+H]⁺

Стадия 4. Синтез 6-бром-7-метокси-1-(4-метоксибензил)-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина

15 В раствор 7-метокси-1-(4-метоксибензил)-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (0,46 г, 1,48 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли N-бромсукцинимид (0,26 г, 1,48 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали соевым
20 раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® и элюировали этилацетатом в гексане (2—2,5%) с получением чистого указанного в заголовке соединения (450 мг, 77,9%). LC-MS: 392,2 [M+2H]⁺

25 Стадия 5. Синтез 7-метокси-1-(4-метоксибензил)-4,4-диметил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина

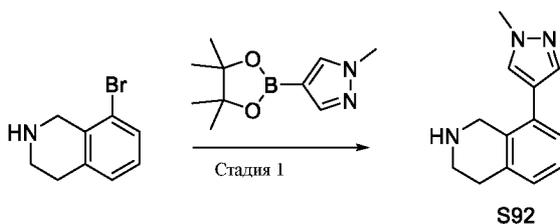
В дегазированный раствор 6-бром-7-метокси-1-(4-метоксибензил)-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (450 г, 1,15 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (450 мг, 2,3 ммоль) в DME (9 мл) и воде (1 мл).
30 Затем в смесь добавляли Pd(Amphos)Cl₂ (80 мг, 0,11 ммоль) и карбонат калия (480 мг, 3,45 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке
5 Combiflash® с применением 15% этилацетата в гексане в качестве элюента с выходом (450 мг, 99,9%). LC-MS: 392,4 [M+H]⁺

Стадия 6. Синтез 7-метокси-4,4-диметил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина

В раствор 7-метокси-1-(4-метоксибензил)-4,4-диметил-6-(1-метил-1H-пиразол-
10 4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (0,45 г, 1,15 ммоль) в TFA (10 мл) и затем нагревали до 100°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию смесь полностью выпаривали и гасили водным раствором гидроксида аммония. Экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного соединения.
15 Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® и элюировали этилацетатом (25%) в гексане с получением чистого указанного в заголовке соединения (300 мг, 96,4%). LC-MS: 272,2 [M+2H]⁺

Промежуточное соединение S92. 8-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

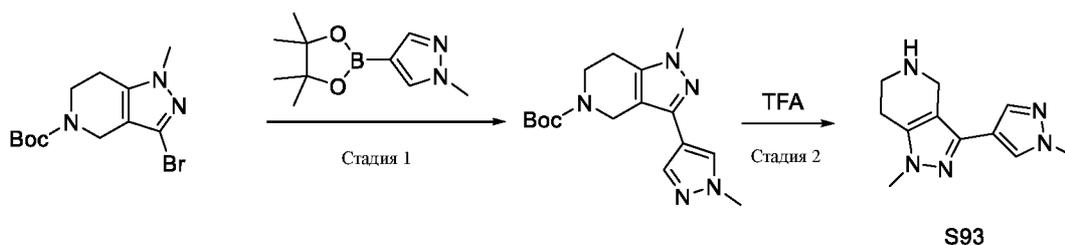


20 Стадия 1. Синтез 8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина

В дегазированный раствор 8-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (400 мг, 1,8 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (470 мг, 2,2 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл). Затем в смесь добавляли
25 Pd(Amphos)Cl₂ (66 мг, 0,094 ммоль) и карбонат калия (651 мг, 4,7 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали над

сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением от 40 до 50% этилацетата в гексане в качестве элюента с выходом (450 мг, 91,3%). LC-MS: 214,0 [M+H]⁺

5 **Промежуточное соединение S93.** 1-Метил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин



Стадия 1. Синтез трет-бутил-1-метил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата

10 В дегазированный раствор трет-бутил-3-бром-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (полученный в соответствии с процедурой, описанной в WO 2016/086200, с. 141, строка 15) (360 мг, 1,13 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (260 мг, 1,25 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (5 мл). Затем в смесь добавляли Pd(Amphos)Cl₂ (40 мг, 0,056 ммоль) и карбонат калия (305 мг, 2,26 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением 20% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением чистого соединения (количественный выход). LC-MS: 318,3 [M+H]⁺

15

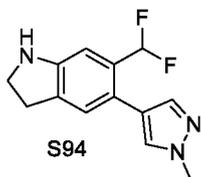
20

Стадия 2. Синтез 1-метил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина

25 В раствор трет-бутил-1-метил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (400 мг, 1,26 ммоль) в диоксане (10 мл), диоксан. HCl (10 мл) и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции из реакционной смеси

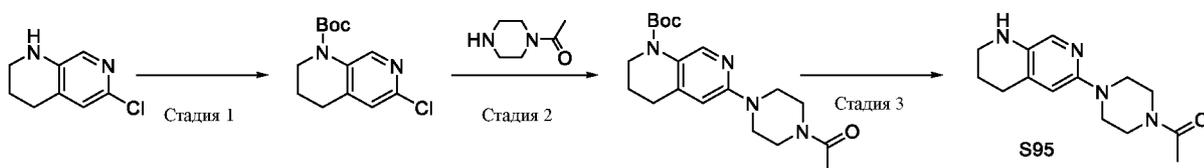
полностью выпаривали растворитель с получением неочищенного соединения, промывали диэтиловым эфиром с получением соединения, которое применяли на следующей стадии без какой-либо очистки (360 мг, 90,9%) LC-MS: 218,0 [M+H]⁺

5 **Промежуточное соединение S94.** 6-(Дифторметил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)индолин



Промежуточное соединение S94 получали в соответствии с процедурой, описанной в патенте WO 2016/086200, с. 350, строка 15, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции
10 (выход: 80,7%). LC-MS: 150,3 [M+H]⁺

Промежуточное соединение S95. 1-(4-(1,2,3,4-Тetraгидро-1,7-нафтиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он



15 Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-хлор-3,4-дигидро-1,7-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата

В раствор 6-бром-7-(дифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (571 мг, 3,3 ммоль) в THF (15 мл) добавляли DMAP (1,1 г, 10,19 ммоль) с последующим добавлением (Boc)₂O (1,6 мл, 6,7 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения
20 реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением этилацетата в гексане (20—25%) в качестве элюента-растворителя с
25 получением чистого указанного в заголовке соединения (617 мг, 70%). ¹H ЯМР

(600 МГц, CDCl₃) δ 8,69 (brs, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,73—3,71 (m, 2H), 2,76—2,74 (m, 2H), 1,94—1,92 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-1,7-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата

5 В дегазированный раствор трет-бутил-6-хлор-3,4-дигидро-1,7-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (200 мг, 0,74 ммоль), 1-(пиперазин-1-ил)этан-1-она (287 мг, 2,23 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (68 мг, 0,074 ммоль), Dave-phos (30 мг, 0,074 ммоль) и трет-бутоксид натрия (215 мг, 2,23 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной
10 температуры и разбавляли 10% раствором метанола в DCM и пропускали через слой Celite®. Органический слой сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® и элюировали от 80 до 100% этилацетата в гексане с получением чистого указанного в заголовке соединения (160 мг, 60,1%). LC-
15 MS: 361,4 [M+H]⁺

Стадия 3. Синтез 1-(4-(1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она

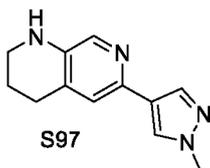
В раствор трет-бутил-6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-1,7-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (160 мг, 0,44 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (2 мл) в
20 реакционную смесь при 0°C и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции из реакционной смеси полностью выпаривали растворитель с получением остатка. Остаток гасили раствором гидроксида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением чистого указанного в заголовке
25 соединения (100 мг, 87,7%). LC-MS: 261,3 [M+H]⁺

Промежуточное соединение S96. 4-Метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамид



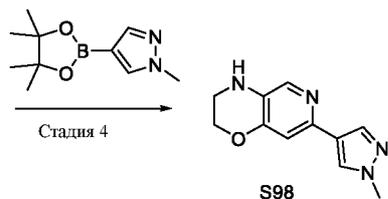
Промежуточное соединение S96 получали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения S1, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (выход: 67,1%) LC-MS: 228,0 [M+H]⁺

5 **Промежуточное соединение S97.** 6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин



10 Промежуточное соединение S97 получали в соответствии с процедурой, описанной в WO 2016/086200, с. 365, строка 10, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (выход: 70,5%). LC-MS: 215,0 [M+H]⁺

Промежуточное соединение S98. 7-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]



15 Стадия 1. Синтез 2-((2-хлор-5-нитропиридин-4-ил)окси)этан-1-ола

В раствор 2,4-дихлор-5-нитропиридина (3 г, 15,54 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли DIPEA (4,0 г, 31 ммоль) и этан-1,2-диол (1,4 г, 18,6 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. LC-MS: 232,1 [M+H]⁺

Стадия 2. Синтез 2-((2-хлор-5-нитропиридин-4-ил)окси)этилметансульфоната

В раствор 2-((2-хлор-5-нитропиридин-4-ил)окси)этан-1-ола (300 мг, 1,37 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли Et₃N (419 мг, 4,11 ммоль) и MsCl (118 мг, 1,65 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃, соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (381 мг, 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,65—3,4,63 (m, 2H), 4,49—4,67 (m, 2H), 3,13 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез 7-хлор-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазина

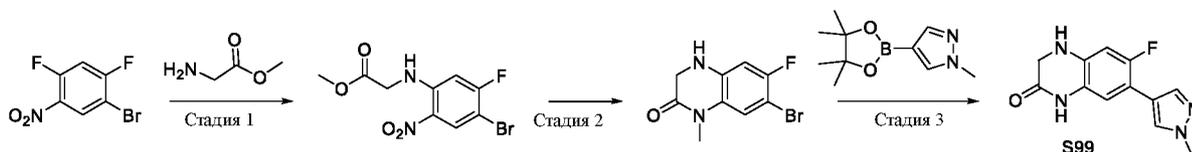
В раствор 2-((2-хлор-5-нитропиридин-4-ил)окси)этилметансульфоната (300 мг, 1,01 ммоль) в этаноле (5 мл), воде (2 мл) добавляли порошок железа (559 мг, 10,16 ммоль) и NH₄Cl (555 мг, 10,16 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом и пропускали через слой Celite® и промывали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной TLC, с помощью 30% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 70,1%). LC-MS: 171,0 [M+H]⁺

Стадия 4. Синтез 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазина

В дегазированный раствор 7-хлор-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазина (100 мг, 0,58 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (367 мг, 1,76 ммоль) в диоксане (3 мл) и этаноле (1 мл), воде (3 мл). Затем в смесь добавляли Pd(Amphos)Cl₂ (20 мг, 0,029 ммоль) и карбонат калия (202 мг, 1,47 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного

соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной TLC, с помощью 5% MeOH в DCM в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 68%). LC-MS: 217,2 [M+H]⁺

5 **Промежуточное соединение S99. 6-Фтор-7-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1Н)-он**



Стадия 1. Синтез метил-(4-бром-5-фтор-2-нитрофенил)глицината

10 В раствор 1-бром-2,4-дифтор-5-нитробензола (2 г, 8,4 ммоль) в THF (10 мл) добавляли DIPEA (3,26 мл, 25,2 ммоль) и метилглицинат (1,12 г, 12,6 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением чистого указанного в заголовке соединения (2,5 г, 96,9%). LC-MS: 309,0 [M+2H]⁺

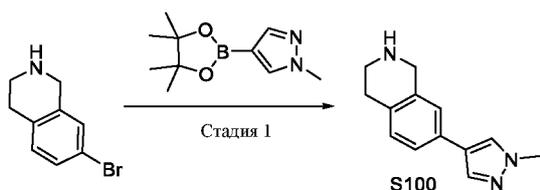
15 Стадия 2. Синтез 7-бром-6-фтор-1-метил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1Н)-она

20 В раствор метил-(4-бром-5-фтор-2-нитрофенил)глицината (0,5 г, 1,63 ммоль) в этаноле (8 мл), воде (2 мл) добавляли порошок железа (0,9 г, 16,2 ммоль) и затем каталитическое количество конц. HCl (0,02 мл) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 13 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом и экстрагировали. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® и элюировали с помощью 50% этилацетата в гексане с получением чистого указанного в заголовке соединения (101 мг, 25,3%). 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,34 (brs, 1H), 6,87 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,77 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез 6-фтор-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1Н)-она

В дегазированный раствор 7-бром-6-фтор-1-метил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (100 мг, 0,41 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (170 мг, 0,82 ммоль) в диоксане (2 мл) и этаноле (1 мл), воде (2 мл). Затем в смесь добавляли Pd(Amphos)Cl₂ (30 мг, 0,04 ммоль) и карбонат калия (170 мг, 1,12 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® и элюировали с помощью 5% MeOH в DCM с получением чистого указанного в заголовке соединения (20 мг, 19,81%). LC-MS: 247,2 [M+H]⁺

Промежуточное соединение S100. 7-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



15 Стадия 1. Синтез 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина

В дегазированный раствор 7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1 г, 4,7 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,17 г, 5,66 ммоль) в диоксане (10 мл), воде (2 мл). Затем в смесь добавляли Pd(Amphos)Cl₂ (166 мг, 0,23 ммоль) и карбонат калия (1,62 г, 11,79 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® и элюировали от 3 до 5% MeOH в DCM с получением чистого указанного в заголовке соединения (900 мг, 90%). LC-MS: 214,3 [M+H]⁺

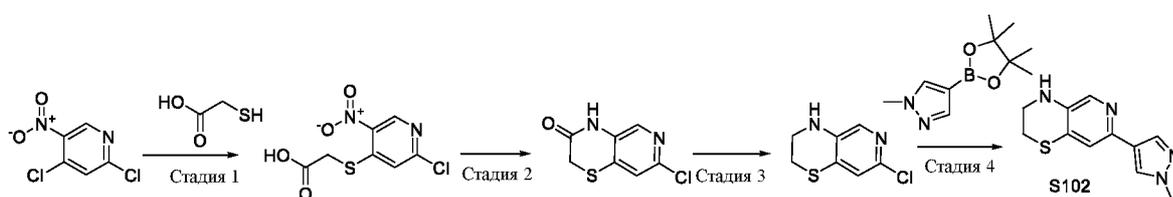
Промежуточное соединение S101. 1,2-Диметил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,4-b]пиазин



Промежуточное соединение S101 получали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения S1, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции.

5 LC-MS: 244,2 [M+H]⁺

Промежуточное соединение S102. 7-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]тиазин



Стадия 1. Синтез 2-((2-хлор-5-нитропиридин-4-ил)тио)уксусной кислоты

10 В раствор 2,4-дихлор-5-нитропиридина (1,5 г, 7,77 ммоль) в THF (30 мл) добавляли DIPEA (2 г, 15,54 ммоль) и 2-меркаптоуксусную кислоту (0,79 г, 8,55 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь полностью концентрировали с получением чистого указанного в
15 заголовке соединения (1,9, 98,3%). LC-MS: 249,1 [M+H]⁺

Стадия 2. Синтез 7-хлор-2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]тиазин-3(4Н)-она

В раствор 2-((2-хлор-5-нитропиридин-4-ил)тио)уксусной кислоты (1,9 г, 7,64 ммоль) в уксусной кислоте (30 мл) добавляли порошок железа (4,26 г, 76,4 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали
20 при 90°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом и гасили раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением чистого указанного в заголовке соединения (1,2 г, 78,2%). LC-MS: 201,0 [M+H]⁺

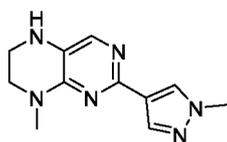
25 Стадия 3. Синтез 7-хлор-3,4-дигидро-2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]тиазина

В раствор 7-хлор-2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]тиазин-3(4Н)-она (1 г, 4,98 ммоль) в THF (15 мл) добавляли LiAlH₄ (230 мг, 5,98 ммоль) в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором сульфата натрия, разбавляли этилацетатом и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,7 г, 75,5%). LC-MS: 187,0 [M+]⁺

Стадия 4. Синтез 7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]тиазина

В дегазированный раствор 7-хлор-3,4-дигидро-2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]тиазина (0,5 г, 2,68 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (1,12 г, 5,36 ммоль) в DME (20 мл), воде (5 мл). Затем в смесь добавляли Pd(Amphos)Cl₂ (190 мг, 0,27 ммоль) и карбонат калия (1,11 г, 8,04 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® и элюировали от 5 до 7% MeOH в DCM с получением чистого указанного в заголовке соединения (300 мг, 48,19%). LC-MS: 233,1 [M+H]⁺

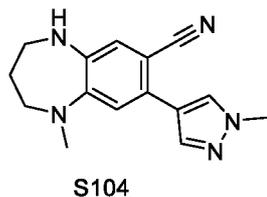
Промежуточное соединение S103. 8-Метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроптеридин



S103

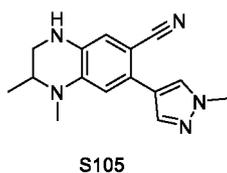
Промежуточное соединение S103 получали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения S1, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (выход: 19,1%). LC-MS: 233,1 [M+H]⁺

Промежуточное соединение S104. 1-Метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[*b*][1,4]дiazепин-7-карбонитрил



Промежуточное соединение S104 получали в соответствии с процедурой, подобной описанной в пр. 95 из WO 2017205536, сс. 152—153, или пр. 262 из WO 2016086200, сс. 389—391, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (выход: 73,3%). LC-MS: 268,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение S105. 1,2-Диметил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрил



Промежуточное соединение S105 получали в соответствии с процедурой, подобной описанной в пр. 95 из WO 2017205536, сс. 152—153, или пр. 262 из WO 2016086200, сс. 389—391, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 268,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение S106. Метил-7-циано-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоксилат

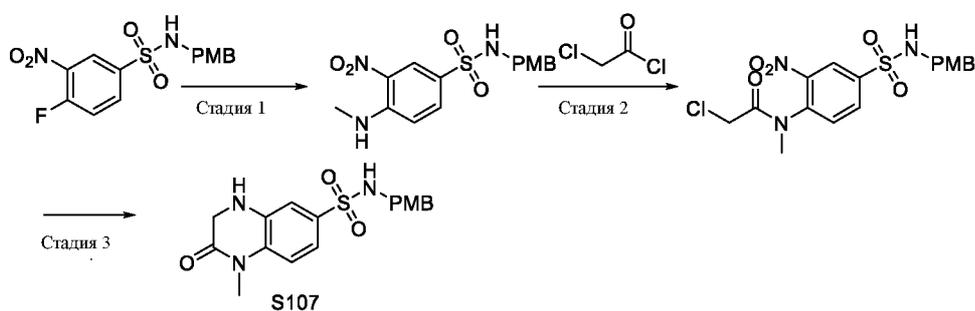


Стадия 1. Метил-7-циано-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоксилат

В дегазированный раствор 7-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила (2,5 г, 9,96 ммоль) в MeOH (250 мл) добавляли Et₃N (1,5 г, 14,9 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (406 мг, 0,49 ммоль) в реакционную смесь при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. в атмосфере монооксида углерода из

баллона. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на колонке Combiflash® с применением от 50 до 60% этилацетата в гексане в качестве элюента с выходом (800 мг, 36,3%). LC-MS: 232,3 [M+H]⁺

Промежуточное соединение S107. N-(4-метоксибензил)-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамид



10

Стадия 1.

Синтез

N-(4-метоксибензил)-4-(метиламино)-3-

нитробензолсульфонамида

В закрытой пробирке в раствор 4-фтор-N-(4-метоксибензил)-3-нитробензолсульфонамида (3 г, 8,8 ммоль) в THF (10 мл) медленно добавляли по каплям раствор метиламина в EtOH в реакционную смесь при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. при той же температуре. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали с получением неочищенного соединения, промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (3, г, 99%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,73—7,71 (m, 1H), 7,08—7,04 (m, 3H), 6,76—6,72 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,98 (s, 3H).

20

Стадия 2. Синтез 2-хлор-N-(4-(N-(4-метоксибензил)сульфамойл)-2-нитрофенил)-N-метилацетамида

В раствор N-(4-метоксибензил)-4-(метиламино)-3-нитробензолсульфонамида (3 г, 8,54 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли DIPEA (2,75 г 21,36 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (1,12 г, 10,25 ммоль) в реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали соевым раствором

25

и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением чистого соединения (3 г, 82,4%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,36 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,91—7,88 (m, 1H), 7,19—7,17 (m, 2H), 7,09 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,90—6,88 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,00 (s, 3H).

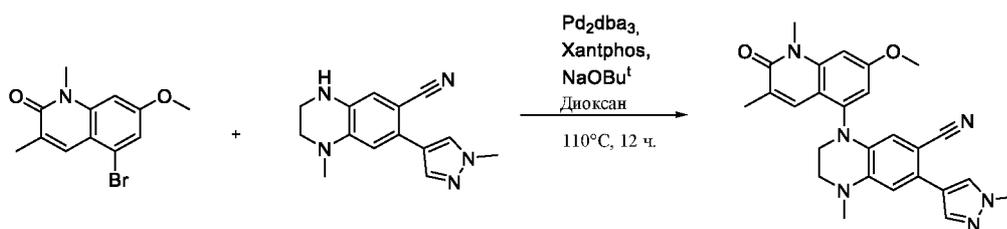
5 Стадия 3. Синтез N-(4-метоксибензил)-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамида

В раствор 2-хлор-N-(4-(N-(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-нитрофенил)-N-метилацетамида (1 г, 2,3 ммоль) в этаноле (20 мл), воде (4 мл) добавляли порошок железа (1,1 г, 18,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃, соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,5 г, 60,2%). LC-MS: 362,1 [M+H]⁺.

15 Примеры

СПОСОБ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ

Пример 1. 4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрил



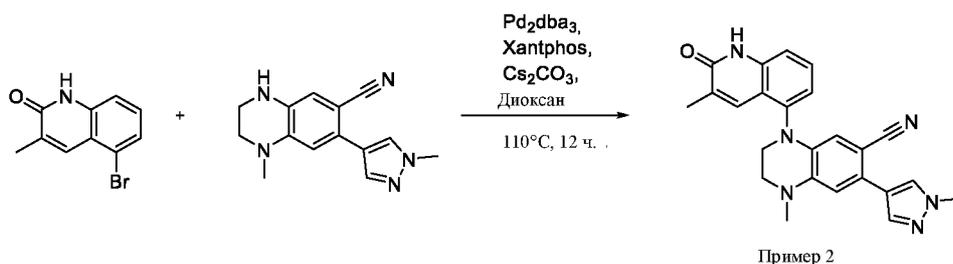
Пример 1

20 В раствор 1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила (100 мг, 0,393 ммоль) и 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она (109 мг, 0,393 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (36 мг, 0,039 ммоль), Xantphos (23 мг, 0,039 ммоль) и трет-бутоксид натрия (85 мг, 0,26 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь
25 охлаждали до к. т., добавляли воду, экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной

HPLC с получением чистого соединения (30 мг, 17%). LC-MS: 455,4 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 8,07 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,61—7,57 (m, 1H), 6,94 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,89 (d, J = 14,4 Гц, 6H), 3,78 (d, J = 9,6 Гц, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,05 (d, J = 1,2 Гц, 3H).

5 СПОСОБ В РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ

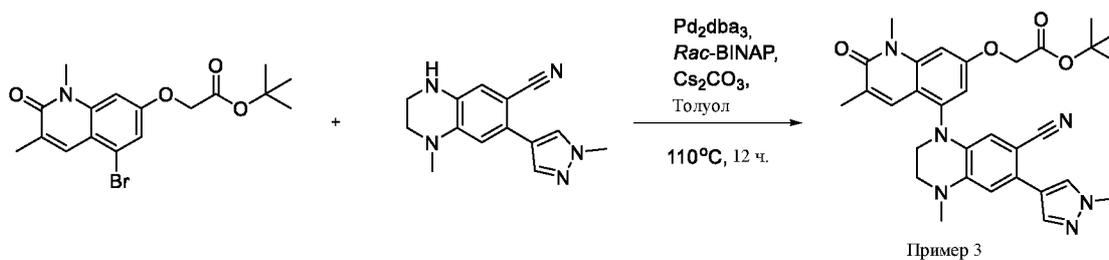
Пример 2. 1-Метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрил



В дегазированный раствор 1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила (50 мг, 0,196 ммоль) и 5-бром-3-метилхинолин-2(1H)-она (62 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (5,9 мг, 0,006 ммоль), Xantphos (4,5 мг, 0,007 ммоль) и карбонат цезия (85 мг, 0,26 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (60—120 меш) с применением от 10 до 60% этилацетата в гексане с получением чистого соединения (20 мг, 25%). LC-MS: 411,4 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 11,21 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 7,8, 1,0 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (q, J = 10,1, 9,2, 9,2 Гц, 2H), 3,61 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 3,53—3,45 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,26 (d, J = 1,2 Гц, 3H).

СПОСОБ С РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ

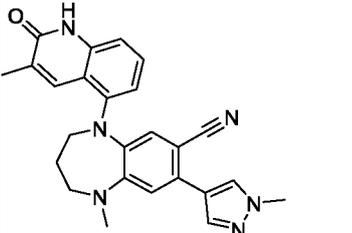
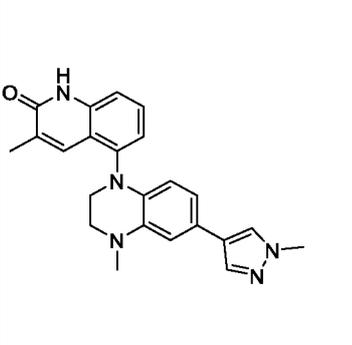
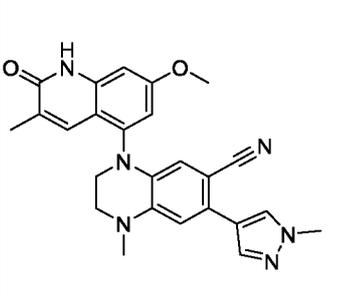
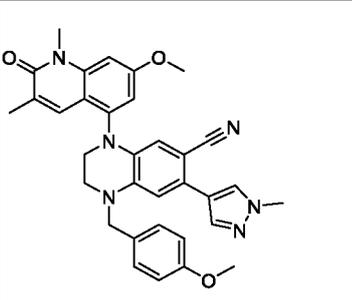
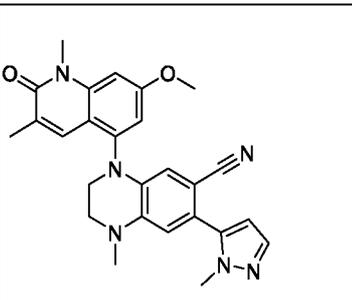
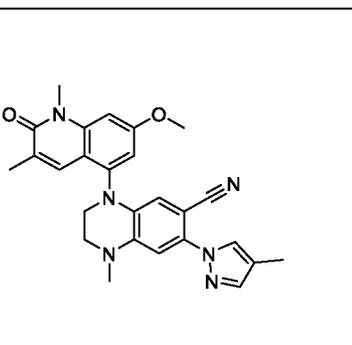
Пример 3. трет-Бутил-2-((5-(7-циано-4-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)ацетат



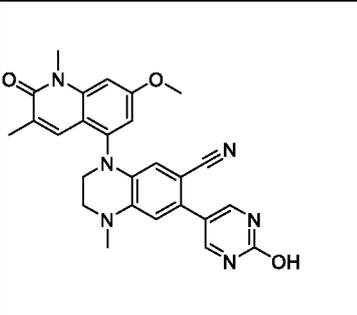
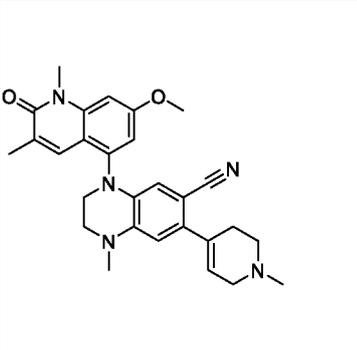
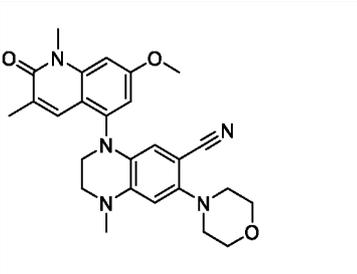
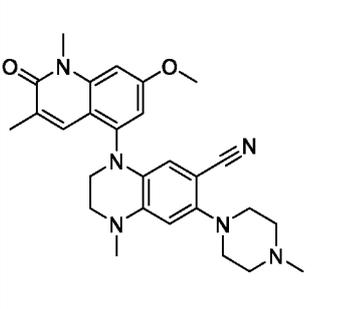
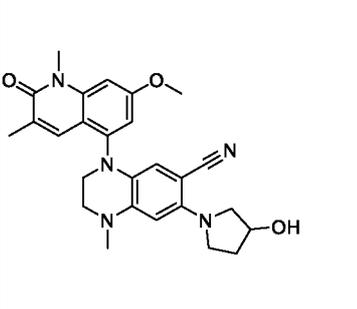
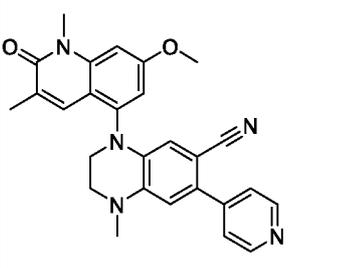
В раствор 1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила (150 мг, 0,59 ммоль) и трет-бутил-2-((5-бром-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)ацетата (248 мг, 0,649 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (54 мг, 0,059 ммоль), *Rac*-BINAP (48 мг, 0,059 ммоль) и трет-бутоксид натрия (575 мг, 1,77 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., добавляли воду, экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого соединения (40 мг, 12%). LC-MS: 411,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 555,4; ^1H -ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,85 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,66—6,62 (m, 2H), 6,19 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,76 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 3,73 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H), 3,55 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3,48—3,44 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 2,4$ Гц, 9H).

Примеры (4—56) получали в соответствии с протоколами, описанными в синтезе примера 1, или примера 2, или примера 3, с подходящими способами реакции сочетания, вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции.

Пример	Структура	Способ реакции сочетания	Аналитические данные
4		В	LC-MS: 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-D6) δ 8,05 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,90 (d, $J = 8,3$ Гц, 7H), 3,73 (t, $J = 10,9, 10,9$ Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (d, $J = 9,4$ Гц, 3H), 2,08 (d, $J = 10,8$ Гц, 4H), 0,98 (d, $J = 43,3$ Гц, 2H).

5		B	<p>LC-MS: 425 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53—7,47 (m, 2H), 7,18—7,16 (d, 1H), 7,10—7,08 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,70—3,65 (m, 5H), 3,15 (s, 3H), 2,06—2,03 (m, 2H), 1,98 (s, 3H).</p>
6		A	<p>LC-MS: 386,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 10,41 (s, 1H), 7,80 (s, J = 1,5 Гц, 1H), 7,66 (s, J = 0,8 Гц, 1H), 7,51—7,44 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09—7,06 (d, 1H), 6,76 (s, J = 1,9 Гц, 1H), 6,59 (dd, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,11 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (s, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,23 (s, J = 1,3 Гц, 3H).</p>
7		A	<p>LC-MS: 441,4 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 11,81 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,52—7,50 (m, 1H), 6,79 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,73—6,70 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,66—3,63 (m, 1H), 3,55—3,48 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,00 (d, J = 1,2 Гц, 3H).</p>
8		A	<p>LC-MS: 561,4 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 8,08 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,54—7,50 (m, 1H), 6,79 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,73—6,70 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,00 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 11,85—11,74 (m, 1H).</p>
9		A	<p>LC-MS: 455,4 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,53 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 6,79 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,35 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (d, J = 3,5 Гц, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,70—3,58 (m, 2H), 3,54—3,41 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,20 (s, J = 1,1 Гц, 3H).</p>
10		A	<p>LC-MS: 455,4 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,78 (p, J = 0,9, 0,9, 0,9, 0,9 Гц, 1H), 7,53—7,49 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,75 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (s, 1H), 3,53—3,45 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,18 (s, J = 1,2 Гц, 3H), 2,13 (s, J = 0,7, 0,7 Гц, 3H).</p>

11		A	<p>LC-MS: $[M+H]^+$ 509,4; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,70 (dd, $J = 2,3, 0,8$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 8,01—7,96 (m, 2H), 7,53—7,51 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,70 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,86—3,82 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (dd, $J = 7,3, 3,3$ Гц, 1H), 3,52—3,49 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,05 (s, $J = 5,1$ Гц, 3H), 2,19 (s, $J = 1,3$ Гц, 3H).</p>
12		A	<p>LC-MS: 483,4 $[M+H]^+$; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,59 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,60 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 3,50—3,48 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,20—2,18 (m, 8H), 1,25 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H).</p>
13		A	<p>LC-MS: 469 $[M+H]^+$; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,86 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J = 1,0, 1,0$ Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,83 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 3,77 (s, $J = 3,8$ Гц, 3H), 3,25 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,18—2,15 (m, 3H), 1,45 (s, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,30 (s, 1H).</p>
14		A	<p>LC-MS: 455,33 $[M+H]^+$; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,53 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,81—3,78 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,60 (m, $J = 10,9, 3,6, 3,6$ Гц, 1H), 3,49—3,44 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,17 (s, $J = 1,3$ Гц, 3H).</p>
15		A	<p>LC-MS: 452,4 $[M+H]^+$; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 8,74 (s, 1H), 8,61 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 8,0, 1,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38—7,33 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,71 (t, $J = 1,8, 1,8$ Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85—3,81 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64—3,60 (m, 1H), 3,51 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3,11 (d, $J = 1,4$ Гц, 3H), 2,20 (s, 3H).</p>

16		A	LC-MS: 469,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-D ₆) δ 8,38 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 6,93 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,85 (t, J = 2,0, 2,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,92 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 1,7 Гц, 3H), 3,78 (dd, J = 12,0, 3,4 Гц, 2H), 3,65 (d, J = 1,7 Гц, 3H), 3,50—3,46 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).
17		A	LC-MS: 470,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,51 (s, 1H), 6,75 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,66 (t, J = 1,8, 1,8 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 6,15 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 5,82 (brs, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79—3,76 (m, 6H), 3,7—3,55 (m, 1H), 3,68—3,62 (m, 2H), 3,48—3,46 (m, 1H), 3,24—3,18 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,78 (brs, 4H), 2,18 (s, 3H).
18		A	LC-MS: 460,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,57 (s, 1H), 6,70 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,18 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (t, J = 1,5, 1,5 Гц, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,50 (d, J = 26,3 Гц, 2H), 3,11—3,10 (m, 3H), 3,08 (s, 4H), 2,17 (d, J = 1,2 Гц, 3H).
19		A	LC-MS: 473,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,59—7,57 (m, 1H), 6,70 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,19 (d, J = 9,8 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,52 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,13 (t, J = 4,8, 4,8 Гц, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,60 (t, J = 4,7, 4,7 Гц, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (d, J = 1,2 Гц, 3H).
20		A	LC-MS: [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D ₆) δ 7,63 (s, 1H), 6,84 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 5,79 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,96 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,68—3,61 (m, 5H), 3,56—3,48 (m, 3H), 3,22 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,95 (t, J = 6,6, 6,6 Гц, 2H), 1,84 (s, 1H).
21		A	LC-MS: 451,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,69—8,63 (m, 2H), 7,52 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,47—7,45 (m, 1H), 6,79 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88—3,79 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67—3,60 (m, 1H), 3,55—3,48

			(m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,20 (d, J = 1,3 Гц, 3H).
22		A	LC-MS: 501 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,59 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,18 (d, J = 0,5 Гц, 2H), 3,89 (d, J = 0,5 Гц, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,72 (d, J = 11,6 Гц, 3H), 2,31 (s, 5H), 2,17 (d, J = 0,7 Гц, 2H), 1,90—1,75 (m, 5H).
23		A	LC-MS: 501,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,56 (s, 1H), 6,71 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,17 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (d, J = 13,8 Гц, 7H), 3,63 (t, J = 4,7, 4,7 Гц, 2H), 3,54—3,44 (m, 2H), 3,09—3,03 (m, 7H), 2,15 (d, J = 27,6 Гц, 6H).
24		A	LC-MS: 487,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,56 (s, 1H), 7,56—7,55 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (s, 5H), 3,54 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,39—3,35 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,85 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,33—1,31 (m, 5H).
25		A	LC-MS: 449,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,54 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,65—3,63 (t, 2H), 3,49 (brs, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,68 (brs, 3H), 2,51 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,25 (brs, 1H), 0,95 (s, 2H), 0,74—0,68 (m, 2H).
26		A	LC-MS: 515,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,56 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,58 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,17 (d, J = 6 Гц, 1H), 5,54 (brs, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,73—3,70 (m, 2H), 3,48—3,46 (m, 5H), 3,05 (s, 3H), 2,81—2,76 (m, 5H), 2,25 (brs, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,99—1,97 (m, 2H), 1,88—1,86 (m, 2H).
27		A	LC-MS: 487,15[M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,6 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,7 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,1—4,3 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,71—3,3 (m, 4H), 3,02 (brs, 2H), 2,84 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

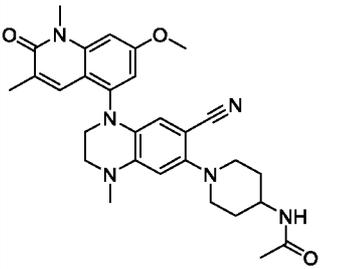
28		A	<p>LC-MS: 516,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,57 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,59 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,47 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (d, J = 3,2 Гц, 5H), 3,55—3,52 (m, 5H), 3,45 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,07 (s, 7H), 2,83 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,17 (s, 3H).</p>
29		A	<p>LC-MS: 487,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 7,562 (s, 1H), 6,83 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 2 Гц, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (s, 5H), 3,39—3,31 (m, 2H), 2,95 (s, 5H), 2,88 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 1,9 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 1,48 (s, 4H), 1,02—0,99 (m, 3H).</p>
30		A	<p>LC-MS: 448,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ 3,75 (d, J = 0,7 Гц, 3H), 2,18 (d, J = 0,9 Гц, 3H), 3,67—3,65 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,83—3,81 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,57—7,56 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,87 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 3,92—3,89 (m, 6H).</p>
31		A	<p>LC-MS: 502 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 8,68 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,77 (dd, J = 11,4, 2,5 Гц, 2H), 6,63 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,86 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,76 (d, J = 3,0 Гц, 3H), 3,70 (q, J = 3,6, 3,6, 3,4 Гц, 1H), 3,54 (dd, J = 7,8, 3,3 Гц, 1H), 3,36 (dd, J = 7,5, 3,7 Гц, 1H), 3,03 (d, J = 16,3 Гц, 6H), 2,19 (d, J = 2,7 Гц, 3H).</p>
32		A	<p>LC-MS: 515,4 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,59 (s, 1H), 6,70 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 6,21 (s, 2H), 3,90 (d, J = 2,8 Гц, 3H), 3,80—3,79 (m, 1H), 3,76 (d, J = 2,9 Гц, 3H), 3,68 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,65—3,62 (m, 4H), 3,48 (dt, J = 25,8, 9,6, 9,6 Гц, 4H), 3,10—3,01 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (d, J = 2,8 Гц, 3H), 1,27 (t, J = 7,1, 7,1 Гц, 3H).</p>

33		A	<p>LC-MS: 508,25 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,59 (s, 1H), 6,66 (dd, J = 2 Гц, 2H), 6,32 (d, J = 8 Гц, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,5 (brs, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 4H), 3,6 (s, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,82 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,68 (s, 2H), 2,2 (s, 1H), 2,16 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 1,91 (s, 4H).</p>
34		A	<p>LC-MS: 488,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,64 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,65—3,61 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,42 (brs, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).</p>
35		A	<p>LC-MS: 552,5 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D6) δ 8,08 (s, 1H), 7,81 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,87 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 1,79—1,46 (m, 5H), 6,71 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,19—3,13 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,17—1,05 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,05 (d, J = 1,3 Гц, 3H), 1,24 (s, 1H).</p>
36		A	<p>1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D6) δ 8,07 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,95 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,24 (t, J = 5,8, 5,8 Гц, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (s, 4H), 3,69—3,65 (s, 3H), 3,57 (t, J = 4,6, 4,6 Гц, 4H), 3,52—3,49 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,72 (t, J = 5,7, 5,7 Гц, 4H), 2,07—2,01 (s, 3H).</p>
37		A	<p>LC-MS: 499,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,80 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,23—4,18 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,82—3,73 (m, 7H), 3,47 (s, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,18 (d, J = 1,3 Гц, 3H).</p>
38		A	<p>LC-MS: 425,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,18—7,15 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,98 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 3,73—3,51 (m, 4H), 3,09 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 2,27—2,13 (m, 6H).</p>

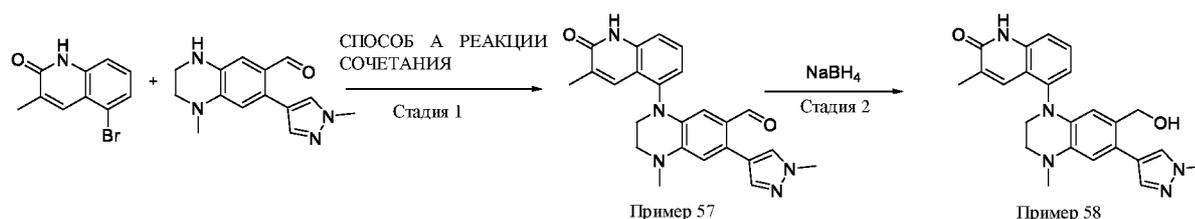
39		A	<p>LC-MS: 512,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,15 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 6,63—6,60 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (s, 5H), 3,57 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 7,54—7,51 (m, 1H).</p>
40		A	<p>LC-MS: 497,4 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,87 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,33—5,30 (m, 1H), 5,01 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 4,83—4,78 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,80—3,76 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,58 (s, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 7,54—7,52 (m, 1H).</p>
41		A	<p>LC-MS: 522,4 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, J = 18,2 Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (d, J = 13,4 Гц, 5H), 3,58—3,48 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).</p>
42		A	<p>LC-MS: 425,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (t, J = 8,2, 8,2 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (s, 5H), 3,59 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).</p>
43		A	<p>LC-MS: 422,8 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,69 (t, J = 1,1, 1,1 Гц, 1H), 7,55—7,51 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 7,8, 0,9 Гц, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,13 (t, J = 4,8, 4,8 Гц, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,60 (t, J = 4,8, 4,8 Гц, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (d, J = 1,3 Гц, 3H).</p>
44		A	<p>LC-MS: 414,9 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,68 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,55 (t, J = 8,2, 8,2 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,49 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 5,99 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,72—3,54 (m, 5H), 3,35 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,81 (s, 2H), 2,21 (d, J = 1,2 Гц, 3H).</p>

45		B	<p>LC-MS: 461,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 7,90 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,74 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 5,57 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,84 (d, J = 4,1 Гц, 3H), 3,65 (d, J = 4,2 Гц, 3H), 3,56 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 3,46 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 3,05 (d, J = 4,6 Гц, 6H), 2,94 (s, 3H), 2,01 (d, J = 4,6 Гц, 3H).</p>
46		A	<p>LC-MS: 439,4 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,65—7,63 (m, 1H), 7,52—7,50 (m, 1H), 7,28—7,27 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,33—4,28 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76—3,68 (m, 2H), 3,54—3,48 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,24—1,19 (m, 3H).</p>
47		B	<p>LC-MS: 510,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,94 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,76 (t, J = 4,9, 4,9 Гц, 5H), 3,67 (s, 3H), 3,50 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).</p>
48		B	<p>LC-MS: 503,65 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 7,87 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,74—6,70 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 3,83 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 3,30—3,29 (m, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,55—3,51 (m, 1H), 3,45—3,42 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,99 (d, J = 1,2 Гц, 3H).</p>
49		B	<p>LC-MS: 563,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,55—7,53 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,87—3,82 (m, 4H), 3,71 (s, 4H), 3,60 (s, 1H), 3,44 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,30 (d, J = 23,6 Гц, 3H), 3,22 (td, J = 4,5, 4,4, 2,2 Гц, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,66 (d, J = 14,8 Гц, 2H), 2,19 (t, J = 4,2, 4,2 Гц, 1H), 2,15 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 1,94—1,81 (m, 4H).</p>

50		A	LC-MS: 424,95 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-D+meod) δ 7,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85—3,4 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,63—2,60 (m, 2H), 1,31 (s, 3H).
51		A	LC-MS: 411,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 8,07 (s, 1H), 7,81—7,72 (m, 3H), 7,54 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,77—3,70 (m, 2H), 3,66 (s, 4H), 3,64—3,48 (m, 2H), 3,07 (s, 3H).
52		A	LC-MS: 397,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 10,72 (s, 1H), 7,94—7,82 (m, 2H), 7,75 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 7,8, 0,9 Гц, 1H), 6,75—6,55 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88—3,28 (m, 4H), 3,11 (s, 3H).
53		A	LC-MS: 425,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,75 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58—7,57 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (d, J = 36,3 Гц, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,27 (d, J = 1,3 Гц, 3H).
54		B	LC-MS: 412,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D6) δ 12,16 (s, 1H), 8,42—8,37 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (s, J = 1,0 Гц, 1H), 7,66 (s, J = 1,3, 1,3 Гц, 1H), 6,97 (dd, J = 5,3, 1,1 Гц, 1H), 6,81 (s, J = 1,1 Гц, 1H), 6,55 (s, J = 1,1 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 1,1 Гц, 3H), 3,73 (t, J = 4,7, 4,7 Гц, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,06 (s, J = 1,4 Гц, 3H).
55		A	LC-MS: 448,15 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D6) δ 10,73 (s, 1H), 3,98—3,95 (m, 1H), 7,89 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,50 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,01 (d, J = 1,2 Гц, 3H).

56		A	LC-MS: 515,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,58 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,18 (s, 2H), 5,37 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 3,93—3,91 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,04—2,02 (m, 2H), 3,71 (d, J = 14,2 Гц, 2H), 3,51 (d, J = 11,0 Гц, 2H), 3,42 (d, J = 15,1 Гц, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,81 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,65—1,63 (m, 2H).
----	---	---	---

Пример 57. 1-Метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбальдегид



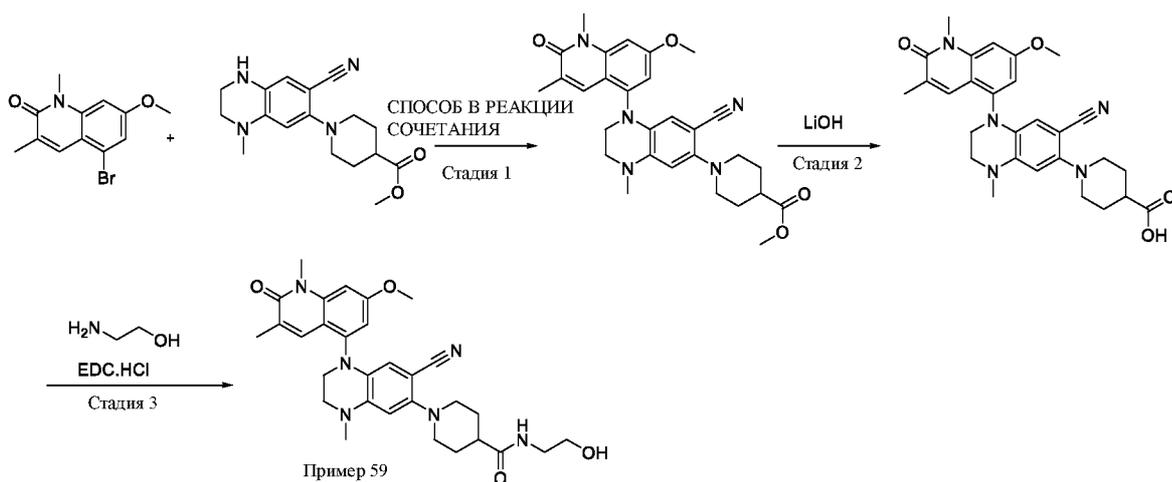
Соединение из примера 57 получали в соответствии с процедурой, подобной описанной в СПОСОБЕ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением 5-бром-3-метилхинолин-2(1H)-она и промежуточного соединения, представляющего собой 1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбальдегид, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 414,5 [M+H]⁺.

Пример 58. 5-(7-(Гидроксиметил)-4-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)-3-метилхинолин-2(1H)-он

В ледяной раствор соединения из примера 57 (100 мг, 0,24 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли борогидрид натрия (14 мг, 0,36 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 12 ч. Растворитель выпаривали с получением неочищенного соединения. Данное неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC с применением колонки: GEMINI NX C18, (21,2 мм × 150 мм); элюенты А: 0,01% аммиак, В: (1:1) ацетонитрил: метанол, элюировали со скоростью потока 16 мл/минута с применением программы градиента – 25% В на 0-й минуте, 35% В на 2-й минуте, 55% В на 8-й минуте. Таким образом, получали 1H-ЯМРd соединение (10 мг, 9,9%) LC-MS: 416,5 [M+H]⁺;

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 7,80 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (t, J = 8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

Пример 59. 1-(7-Циано-1-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-карбоксамид



Стадия 1. Синтез метил-1-(7-циано-1-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)пиперидин-4-карбоксилата

Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением реагирующих веществ 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она и метил-1-(7-циано-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)пиперидин-4-карбоксилата, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 516,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 1-(7-циано-1-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты

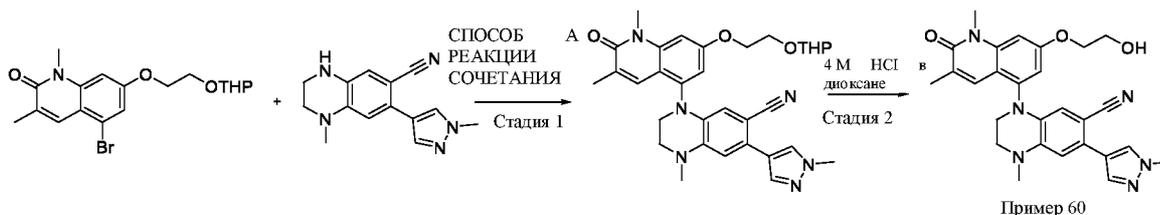
В раствор метил-1-(7-циано-1-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)пиперидин-4-карбоксилата (70 мг, 0,13 ммоль) в THF (2 мл) добавляли гидроксид лития (10 мг, 0,4 ммоль) в воде (2 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органическую

часть промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения (50 мг). Продукт применяли как таковой на следующей стадии. LC-MS: 502,15 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 1-(7-циано-1-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-карбоксамид

В холодный раствор 1-(7-циано-1-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (50 мг, 0,1 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,03 мл, 0,13 ммоль), HATU (46 мг, 0,12 ммоль) и 2-аминоэтан-1-ол (10 мг, 0,15 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч., добавляли воду, экстрагировали этилацетатом и органическую часть промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии с применением от 1 до 5% метанола в DCM в качестве элюента с получением чистого соединения (47 мг, 86,7%) LC-MS: 544,9 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-D₆) δ 7,81 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,75 (t, J = 1,7, 1,7 Гц, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,66 (dd, J = 5,5, 1,2 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 1,3 Гц, 3H), 3,73—3,70 (m, 2H), 3,67 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 3,47—3,43 (m, 2H), 3,39—3,37 (m, 2H), 3,32—3,30 (m, 2H), 3,11 (dd, J = 5,9, 1,2 Гц, 2H), 3,04 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 2,67 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 2,21 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 2,04 (d, J = 1,4 Гц, 3H), 1,73—1,67 (m, 4H), 6,25—6,21 (s, 1H).

Пример 60. 4-(7-(2-Гидроксиэтокси)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрил



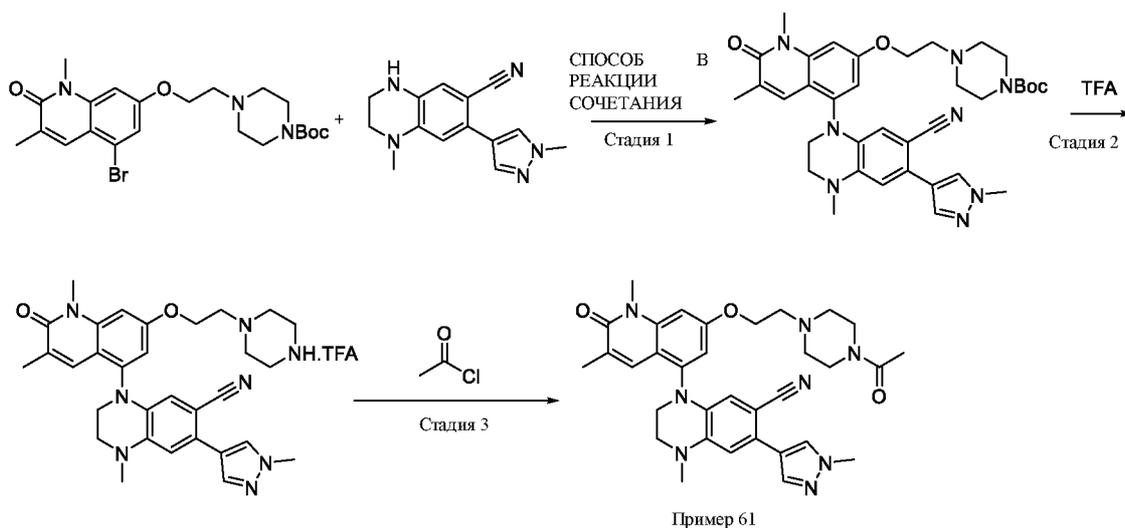
Стадия 1. Синтез 4-(1,3-диметил-2-оксо-7-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила

5 Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением промежуточных соединений 5-бром-1,3-диметил-7-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)хинолин-2(1Н)-она и 1-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 569,4 [M+H]⁺.

10 Стадия 2. Синтез 4-(7-(2-гидроксиэтокси)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила

15 Перемешивали суспензию 4-(1,3-диметил-2-оксо-7-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила (100 мг, 0,17 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл) в течение 12 ч. Растворитель выпаривали и полученный остаток промывали эфиром с получением неочищенного соединения. Данное неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC с применением колонки: KINETEX (150 мм × 21,2 мм); элюенты А: вода, В: ацетонитрил. Элюировали со скоростью потока 20 мл/минута с применением программы градиента – 30% В на 0-й минуте, 60% В на 10-й минуте, таким образом получали указанное в заголовке 20 соединение (20 мг, 43,2%) LC-MS: 485,4 [M+H]⁺; 1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,20 (d, J = 4,3 Гц, 2H), 4,03 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,47 25 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Пример 61. 4-(7-(2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)этокси)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрил



Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-(2-((5-(7-циано-4-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилата

5 Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ В РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением промежуточных соединений трет-бутил-4-(2-((5-бром-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилата и 1-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила, с подходящими вариациями
10 реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 653,0 [M+H]⁺.

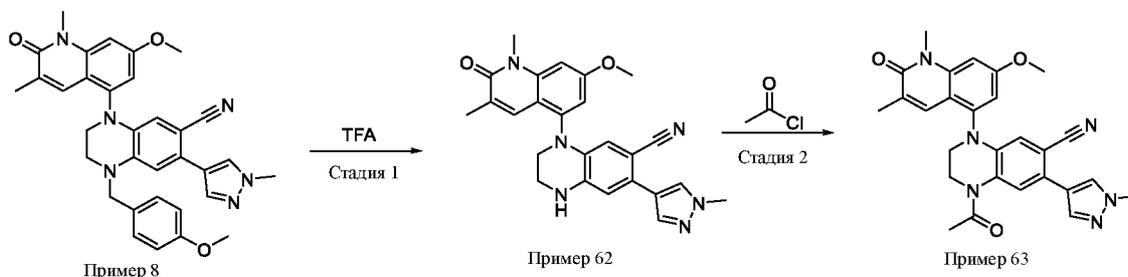
Стадия 2. Синтез 4-(1,3-диметил-2-оксо-7-(2-(4-(2,2,2-трифторацетил)-4(4-пиперазин-1-ил)этокси)-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила

15 Перемешивали суспензию трет-бутил-4-(2-((5-(7-циано-4-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 0,77 ммоль) в TFA (3 мл) и DCM (5 мл) в течение 4 ч. Растворитель выпаривали и полученный остаток промывали эфиром с получением неочищенного соединения (500 мг).
20 Полученное применяли как таковое на следующей стадии без какой-либо очистки. LC-MS: 553,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 4-(7-(2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила

В раствор 4-(1,3-диметил-2-оксо-7-(2-(4-(2,2,2-трифторацетил)-414-пиперазин-1-ил)этокси)-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила (80 мг, 0,123 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триметиламин (62 мг, 0,615 ммоль). Добавляли по каплям ацетилхлорид (14,5 мг, 0,184 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водой и солевыми растворами, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Данное неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC с применением колонки: KINETEX C18, (21,2 мм × 150 мм); элюировали элюентами - А: 0,1% аммиак, В: ацетонитрил; со скоростью потока 15 мл/минута с применением программы градиента – 25% В на 0-й мин., 35% В на 2-й мин. и 60% В на 8-й мин., с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 27,3%); LC-MS: 594,71 [M+H]⁺; 1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,86 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,19 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,66—3,64 (m, 2H), 3,58 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 3,52—3,47 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,89 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 2,60—2,54 (m, 4H), 2,18 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 2,09 (s, 3H).

Пример 62 и пример 63. 4-(7-Метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрил и 1-ацетил-4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрил



25 Стадия 1. Синтез 4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила

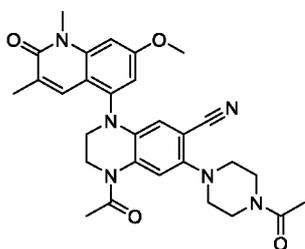
Нагревали раствор 4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-(4-метоксибензил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила (пример 8) (200 мг, 0,5 ммоль) в TFA до 100°C в течение 2 ч. TFA выпаривали и остаток промывали эфиром с получением неочищенного соединения.

5 Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения (30 мг, 19%). LC-MS: 441,1 [M+H]⁺; 1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,86 (d, J = 0,8 Гц, 1Н), 7,70 (d, J = 0,8 Гц, 1Н), 7,60—7,57 (m, 1Н), 6,75 (d, J = 2,4 Гц, 1Н), 6,69 (d, J = 2,3 Гц, 1Н), 6,65 (s, 1Н), 6,28 (s, 1Н), 4,47 (s, 1Н), 3,92 (d, J = 4,2 Гц, 6Н), 3,77 (s, 6Н), 3,62—3,55 (m, 3Н), 2,19 (s, J = 1,2 Гц, 10 3Н).

Стадия 2. Синтез 1-ацетил-4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила

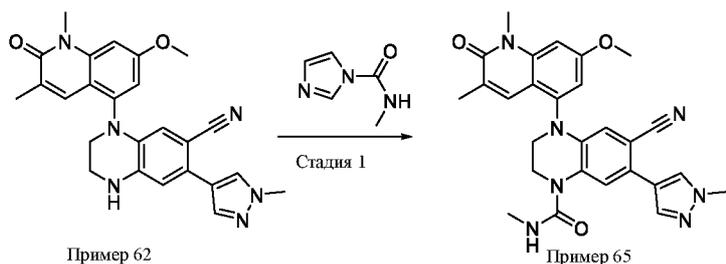
В раствор 4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила (100 мг, 0,22 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли пиридин (0,09 мл, 1,13 ммоль). В данную смесь добавляли ацетилхлорид при 0°C и постепенно нагревали до к. т. Данную смесь перемешивали в течение 12 ч. и добавляли в воду с получением твердого вещества. Твердое вещество фильтровали и высушивали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. Очистку проводили с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 36,5%) LC-MS: 483,1 [M+H]⁺; 1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,84 (d, J = 0,9 Гц, 1Н), 7,74 (s, 1Н), 7,33—7,31 (m, 1Н), 6,84 (d, J = 2,2 Гц, 1Н), 6,71 (d, J = 2,5 Гц, 2Н), 6,43 (s, 1Н), 4,05—3,99 (m, 1Н), 3,95 (s, 3Н), 3,93 (s, 3Н), 3,78 (s, 3Н), 3,71 (d, J = 6,7 Гц, 2Н), 2,42 (s, 3Н), 2,19 (d, J = 1,1 Гц, 25 3Н), 4,29—4,22 (m, 1Н).

Пример 64. 1-Ацетил-7-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрил



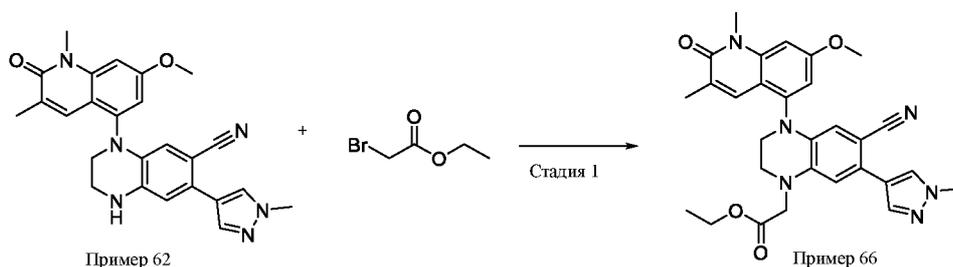
Пример 64 получали в соответствии с процедурой, описанной в синтезе примера 63, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 529,2 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,34 (s, 1H), 6,81 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 6,66 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (dd, J = 8,5, 4,6 Гц, 3H), 3,06 (s, 2H), 3,00 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,18 (d, J = 1,3 Гц, 3H), 2,13 (s, 3H).

Пример 65. 6-Циано-4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-N-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-карбоксамид



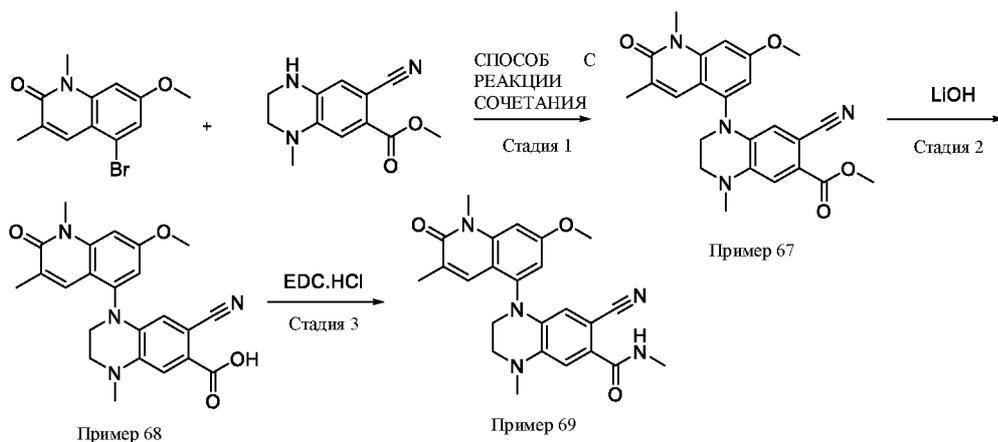
В раствор 4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила (пр. 62) (300 мг, 0,68 ммоль) в хлороформе (15 мл) добавляли триметиламин (0,48 мл, 3,4 ммоль) и N-метил-1H-имидазол-1-карбоксамид (170 мг, 2,3 ммоль). Полученную смесь нагревали до 50°C в течение 12 ч., затем растворитель выпаривали с получением неочищенной массы. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения (18 мг, 5,3%) LC-MS: 498,1 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,84 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,82 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,30 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,92 (dd, J = 15,5, 2,9 Гц, 7H), 3,76 (d, J = 2,8 Гц, 3H), 3,63 (q, J = 4,4, 4,0, 4,0 Гц, 2H), 2,93 (d, J = 4,3 Гц, 3H), 2,16 (s, 3H).

Пример 66. Этил-2-(6-циано-4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)ацетат



В раствор 4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила (500 мг, 1,1 ммоль) и этил-2-бромацетата (379 мг, 2,2 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат цезия (1460 мг, 0,5 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 24 ч., затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Данную смесь экстрагировали этилацетатом и органическую часть промывали водой, соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением 50% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 19,5%) LC-MS: 526,7 [M+H]⁺; 1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,84 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,75 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,27 (q, J = 7,1, 7,1, 7,1 Гц, 3H), 4,17 (d, J = 16,2 Гц, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), 3,62—3,57 (m, 3H), 2,19 (d, J = 1,3 Гц, 3H), 1,29 (d, J = 1,8 Гц, 3H).

Пример 67, 68 и 69



15

Стадия 1. Синтез метил-7-циано-1-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоксилата (пример 67)

Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ С РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением реагирующих веществ 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она и метил-7-циано-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоксилата, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 433,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 7,51 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 16,1, 2,0 Гц, 2H), 5,97 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89—3,86 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (d, J = 9,2 Гц,

25

1H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (dd, J = 9,4, 5,6 Гц, 1H), 3,53—3,49 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез 7-циано-1-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоновой кислоты (пример 68)

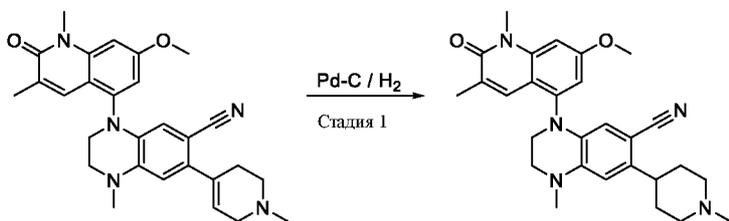
В перемешиваемый раствор метил-7-циано-1-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоксилата (150 мг, 0,34 ммоль), взятого в метаноле (5 мл) и THF (5 мл), добавляли гидроксид лития (72 мг, 1,73 ммоль) в воде (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение часа, затем охлаждали до комнатной температуры и затем до 0°C. Подкисляли водн. раствором лимонной кислоты, отделенное твердое вещество фильтровали, промывали водой, высушивали с получением чистого указанного в заголовке соединения (70 мг, 48,2%). LC-MS: 433,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D6) δ 7,52 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,97 (dd, J = 17,3, 2,3 Гц, 2H), 5,94 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 3,78—3,72 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,59 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 3,50 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез 7-циано-1-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-N,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоксамиды (пример 69)

Охлаждали раствор 7-циано-1-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоновой кислоты (70 мг, 0,16 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (64 мг, 0,5 ммоль) в DMF (5 мл) до 0°C. В данную смесь последовательно добавляли EDC.HCl (38 мг, 0,25 ммоль), НОВТ (33 мг, 0,25 ммоль) и 1 М метиламин в THF (2,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 ч. в реакционную смесь добавляли воду, образовавшийся осадок фильтровали и промывали водой с получением неочищенного соединения. Данное неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии с применением от 1 до 5% метанола DCM в качестве элюента с получением чистого указанного в заголовке соединения (35 мг, 48,5%). LC-MS: 432,2 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D6) δ 7,53—7,50 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (dd, J =

16,8, 2,3 Гц, 2H), 5,97 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,77—3,73 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,59 (t, J = 3,6, 3,6 Гц, 2H), 3,52—3,49 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Пример 70. 4-(7-Метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-7-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрил



5

Пример 17

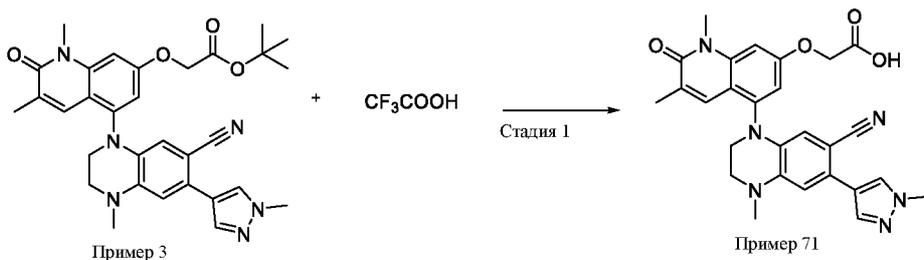
Пример 70

В раствор 4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-7-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила (250 мг, 0,53 ммоль) в этилацетате (5 мл) и этаноле (5 мл) добавляли 10% Pd-C (25 мг, 10 вес. %) и перемешивали при положительном давлении водорода с применением баллона. Через 12 ч. Pd-C отфильтровывали, фильтрат выпаривали с получением неочищенной массы и неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием от 5 до 10% метанола в DCM, с получением чистого указанного в заголовке соединения (30 мг, 12%) LC-MS: 471,8 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,56—7,54 (m, 1H), 6,73 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,75—3,74 (m, 1H), 3,53 (t, J = 6,0, 6,0 Гц, 2H), 3,47—3,41 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,98 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 2,81 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (d, J = 1,3 Гц, 3H), 2,13—2,08 (m, 2H), 1,83 (d, J = 9,7 Гц, 3H).

15

20

Пример 71. 2-((5-(7-Циано-4-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)уксусная кислота



Пример 3

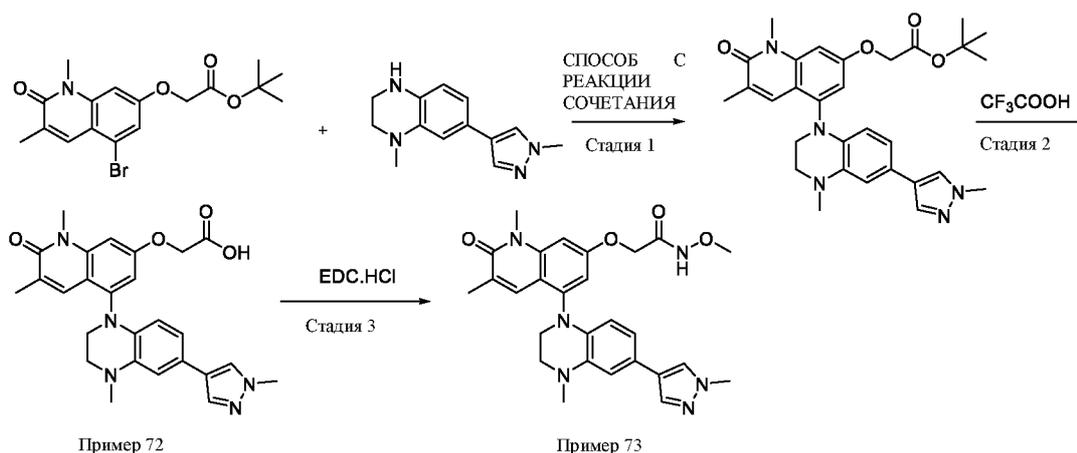
Пример 71

трет-Бутил-2-((5-(7-циано-4-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-

ил)окси)ацетат (250 мг, 0,45 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (4 мл) и перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Затем реакционную массу концентрировали до сухого состояния и промывали эфиром с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью 5 препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения (10 мг, 4,4%). LC-MS: 499,3 [M+H]⁺.

Пример 72. 2-((1,3-Диметил-5-(4-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)уксусная кислота

10 **Пример 73.** 2-((1,3-Диметил-5-(4-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)-N-метоксиацетамид



15 Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-((1,3-диметил-5-(4-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)ацетата

20 Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ С РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением промежуточных соединений трет-бутил-2-((5-бром-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)ацетата и 1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 530,5 [M+H]⁺.

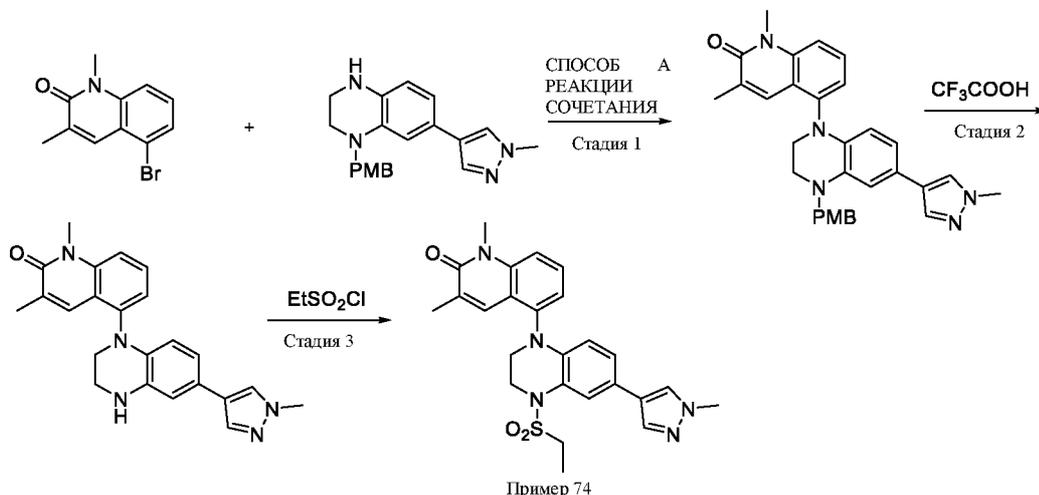
Стадия 2. Синтез 2-((1,3-диметил-5-(4-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2Н)-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)уксусной кислоты (пример 72)

5 Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в синтезе примера 69, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 474,4 [M+H]⁺. 1Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 7,9, 2,1 Гц, 2H), 3,34—3,32 (m, 2H), 6,65 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,57—6,54 (m, 1H), 3,73—3,70 (m, 2H), 5,89 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,96 (s, 10 3H), 2,02 (d, J = 1,2 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез 2-((1,3-диметил-5-(4-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2Н)-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)-N-метоксиацетамида

15 Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в синтезе примера 69, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (30 мг, 28,1%). LC-MS: 503,4 [M+H]⁺. 1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 9,0 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,77—6,76 (d, J = 2 Гц, 1H), 6,68 (s, 2H), 6,60 (dd, J = 2, 8 Гц, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,7—3,3 (m, 4H), 3,03 20 (s, 3H), 2,18 (d, J = 1,2 Гц, 3H).

Пример 74. 5-(4-(Этилсульфонил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2Н)-ил)-1,3-диметилхинолин-2(1Н)-он



Стадия 1. Синтез 5-(4-(4-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2Н)-ил)-1,3-диметилхинолин-2(1Н)-она

5 Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением промежуточных соединений 5-бром-1,3-диметилхинолин-2(1Н)-она и 1-(4-метоксибензил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 505,2 [M+H]⁺.

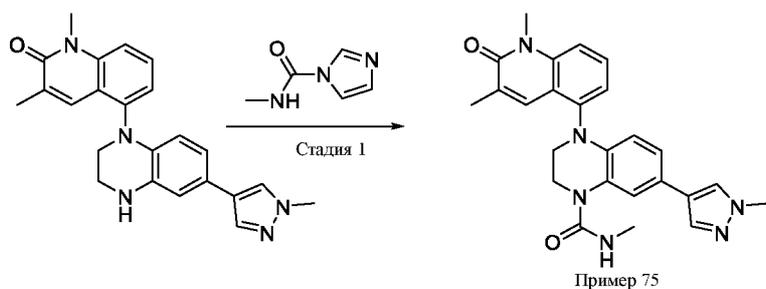
10 Стадия 2. Синтез 1,3-диметил-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2Н)-ил)хинолин-2(1Н)-она

Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в синтезе примера 63, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 385,2 [M+H]⁺.

15 Стадия 3. Синтез 5-(4-(этилсульфонил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2Н)-ил)-1,3-диметилхинолин-2(1Н)-она

20 В охлажденный раствор 1,3-диметил-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2Н)-ил)хинолин-2(1Н)-она (100 мг, 0,25 ммоль) и пиридина (0,05 мл, 0,32 ммоль) в хлороформе (4 мл) добавляли этансульфонилхлорид (0,05 мл, 0,52 ммоль) при 0°C. После добавления смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем полученное охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью DCM, промывали водой, с помощью 4 н. HCl, органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенной массы. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения (18 мг, 25 14,5%). LC-MS: 478,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,65 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55—7,54 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (d, J = 9 Гц, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,091 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,09 (brs, 1H), 3,98 (brs, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (brs, 2H), 3,25—3,24 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,49—1,47 (m, 3H).

30 **Пример 75.** 4-(1,3-Диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-N-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2Н)-карбоксамид



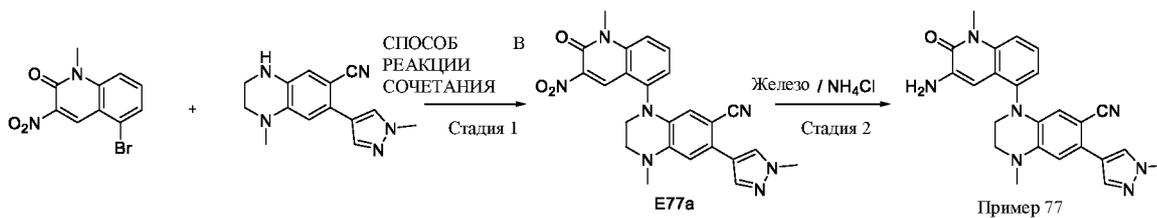
Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному для получения примера 64, с применением промежуточного соединения, представляющего собой 1,3-диметил-5-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)хинолин-2(1H)-он, из стадии 2 примера 74, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (18 мг, 17,1%). LC-MS: 443,2 [M+H]⁺. 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,62 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,56 (t, J = 4,3, 4,3 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33 (t, J = 4,3, 4,3 Гц, 2H), 7,14—7,10 (m, 1H), 6,93 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 6,19—6,17 (m, 1H), 5,44 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,62 (t, J = 4,7, 4,7 Гц, 2H), 2,90 (d, J = 4,4, 4,4 Гц, 3H), 2,18 (d, J = 4,2 Гц, 3H).

Пример 76. 1,3-Диметил-5-(8-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7,8-дигидроптеридин-5(6H)-ил)-7-морфолинохинолин-2(1H)-он



Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ С РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением промежуточных соединений 1,3-диметил-7-морфолино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-илтрифторметансульфоната и 8-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроптеридина с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (40 мг, 19,12%). LC-MS: 487,1 [M+H]⁺. 1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,99 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,05—4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,89—3,83 (m, 5H), 3,4 (s, 3H), 3,71 (s, 1H), 3,61—3,58 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,35—3,29 (m, 4H), 2,09 (s, 3H).

Пример 77. 4-(3-Амино-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрил



Стадия 1. Синтез 1-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила

Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ В РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением промежуточных соединений 5-бром-1-метил-3-нитрохинолин-2(1Н)-она и 1-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 455,95 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 4-(3-амино-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила

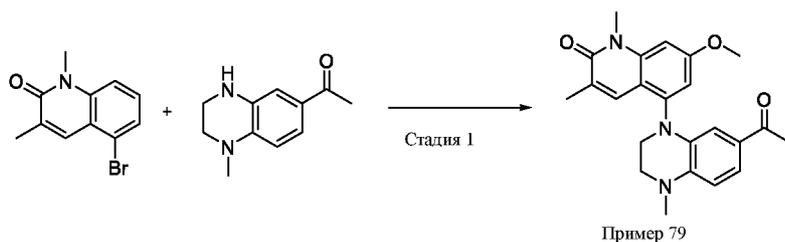
В раствор 1-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила (200 мг, 0,43 ммоль) в этаноле (6 мл) добавляли хлорид аммония (70 мг, 1,3 ммоль), растворенный в воде (2 мл). Затем добавляли железо (245 мг, 4,3 ммоль) и нагревали до 100°C. После нагревания в течение 5 ч. реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали с помощью DCM, органическую часть промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до сухого состояния с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с применением от 30 до 50% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением чистого указанного в заголовке соединения (10 мг, 5,3%). LC-MS: 425,95 [M+H]⁺. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 8,06 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,46—7,32 (m, 3H), 7,17 (dd, J = 7,4, 1,3 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 3,16 (s, 1H), 3,07 (s, 3H).

Пример 78. 1,3-Диметил-5-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2Н)-ил)хинолин-2(1Н)-он.



5 Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением 5-бром-1,3-диметилхинолин-2(1Н)-она и 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (80 мг, 37,2%). LC-MS: 390 [M+H]⁺.

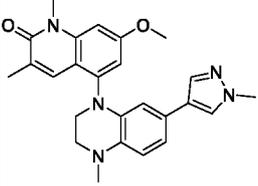
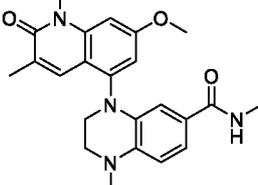
10 **Пример 79.** 5-(7-Ацетил-4-метил-3,4-дигидрохиноксалин-1(2Н)-ил)-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1Н)-он



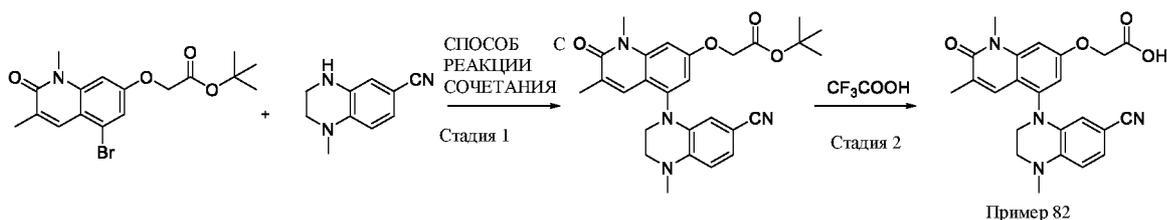
15 В дегазированную смесь 5-бром-1,3-диметилхинолин-2(1Н)-она (200 мг, 0,7 ммоль) и 1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)этан-1-она (140 мг, 0,71 ммоль) и трет-бутоксид натрия (170 мг, 1,77 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Хантфос (80 мг, 0,014 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (70 мг, 0,07 ммоль), нагревали до 20 100°C. Через 12 ч. реакционную массу охлаждали и разбавляли 10% раствором метанола в DCM, фильтровали через слой целита и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии с применением 70% этилацетата в гексане и дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого 20 указанного в заголовке соединения (200 мг, 71,96%). LC-MS: 392,15 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,61 (s, 1H), 7,43—7,40 (m, 1H), 6,77 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,62—6,60 (m, 1H), 3,88 (d, J = 3,2 Гц, 3H),

3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,60 (brs, 1H), 3,49 (brs, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (d, J = 1,6 Гц, 3H).

Примеры 80 и 81 получали в соответствии с процедурой, описанной в синтезе примера 79, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реagens, растворителями и условиями реакции и с подходящими способами реакции сочетания, изложенными в примере 1, 2 или 3.

Пример	Структура	Способ реакции сочетания	Аналитические данные
80		A	LC-MS: 430,4 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ 7,68 (s, 1H), 7,42 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,85 (dd, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,75—6,70 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,22 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,18 (d, J = 1,2 Гц, 3H).
81		A	LC-MS: 407,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,61—7,58 (m, 1H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,69—6,65 (m, 2H), 6,61 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,76 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,84 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,15 (d, J = 1,2 Гц, 3H).

Пример 82. 2-((5-(7-Циано-4-метил-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)уксусная кислота



10 Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-((5-(7-циано-4-метил-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)ацетата

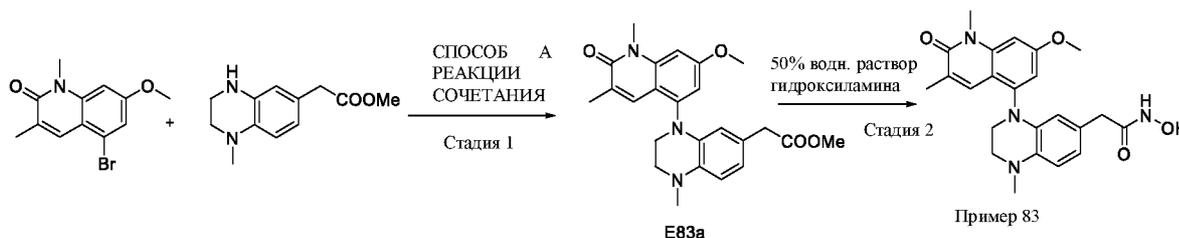
15 Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением промежуточных соединений трет-бутил-2-((5-бром-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)ацетата и 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила, с подходящими вариациями

реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции.
LC-MS: 475,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 2-((5-(7-циано-4-метил-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)уксусной кислоты

5 Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в синтезе примера 69, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (30 мг, 67,8%). LC-MS: 419,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 13,05 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 1,8, 8,4 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,91 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,78—3,70 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,51—3,45 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Пример 83. N-Гидрокси-2-(4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)ацетамид



15 Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-((5-(7-циано-4-метил-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)окси)ацетата

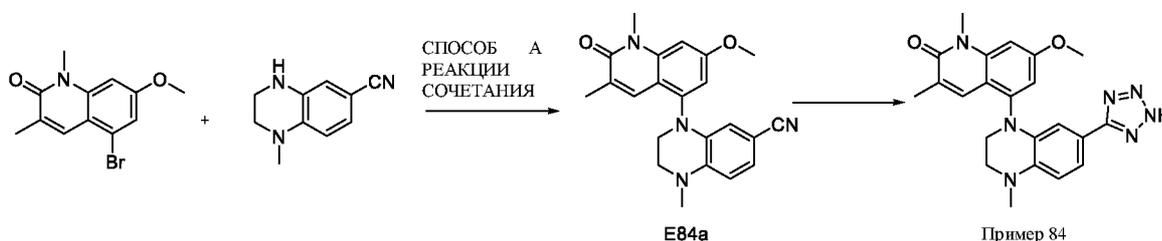
Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением промежуточных соединений 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она и метил-2-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)ацетата, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 422,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез N-гидрокси-2-(4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)ацетамида

25 В перемешиваемый раствор на основе E83a (200 мг, 0,47 ммоль) добавляли метоксид натрия (130 мг, 2,3 ммоль) и 50% водный раствор гидроксиламина (4,7 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем

реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl и разбавляли 10% раствором метанола в хлороформе. Органическую часть высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Полученное очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения (170 мг, 85,6%). LC-MS: 421,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,56 (s, 1H), 6,70—6,68 (m, 2H), 6,59—6,58 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (brs, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (brs, 1H), 3,58—3,52 (m, 1H), 3,35 (brs, 1H), 3,26 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

Пример 84. 7-Метокси-1,3-диметил-5-(4-метил-7-(2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)хинолин-2(1H)-он



Стадия 1. Синтез 4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила

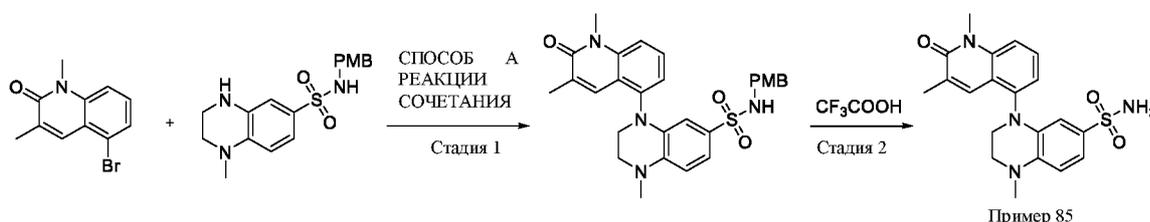
Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она и 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 422,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 7-метокси-1,3-диметил-5-(4-метил-7-(2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)хинолин-2(1H)-она

В раствор E84a (100 мг, 0,26 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли триметилсилилазид (46 мг, 0,4 ммоль) и оксид дибутиллолова и нагревали до 120°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали этилацетатом, органическую часть высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с применением от 20 до 50% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением чистого указанного в заголовке соединения (70 мг, 62,8%). LC-MS: 417,75 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,75 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J =

1,2 Гц, 1H), 7,27—7,26 (m, 1H), 6,78 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 6,63 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,63—3,58 (m, 3H), 3,39 (s, 4H), 3,08 (s, 3H), 1,89 (d, J = 1,2 Гц, 3H).

Пример 85. 4-(1,3-Диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамид



5

Стадия 1. Синтез 4-(1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-N-(4-метоксибензил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамида

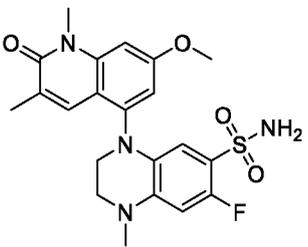
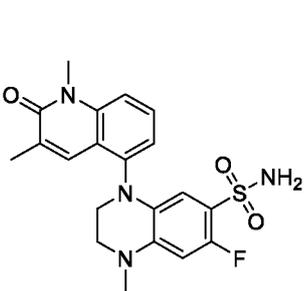
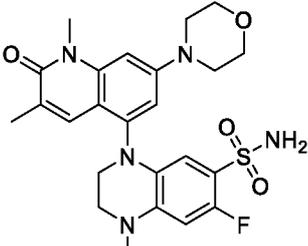
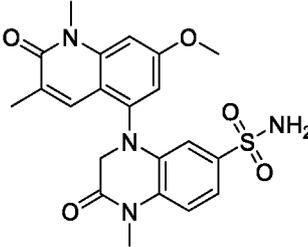
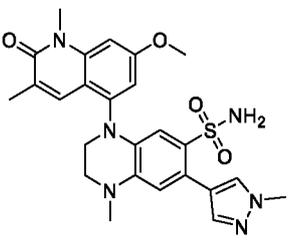
Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением промежуточных соединений 5-бром-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она и N-(4-метоксибензил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамида, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 519,6 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 4-(1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамида

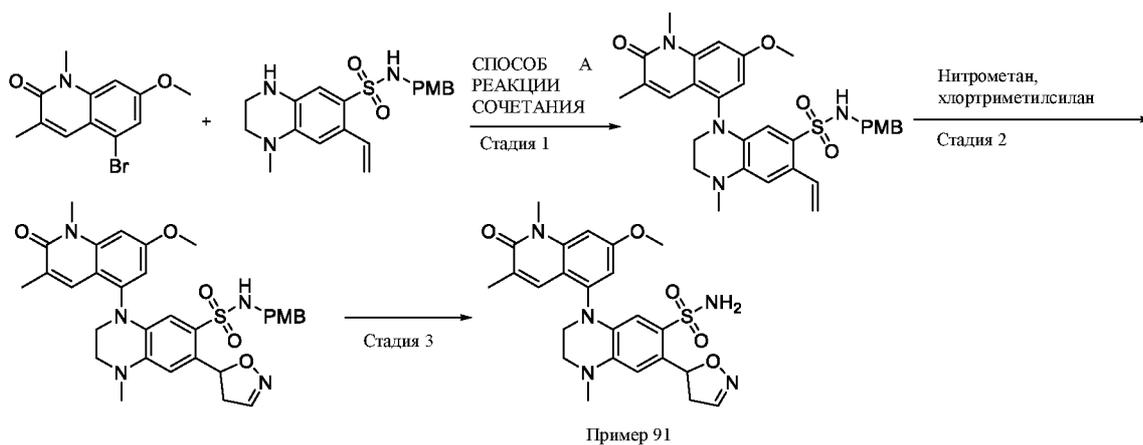
Нагревали раствор соединения, представляющего собой 4-(1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-N-(4-метоксибензил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамид (120 мг, 0,23 ммоль), в трифторуксусной кислоте (3 мл) до 100°C. После нагревания в течение 2 ч. растворитель полностью выпаривали с получением остатка и остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения. LC-MS: 398,2 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,66 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,57—7,53 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5, 2,2 Гц, 2H), 7,10—7,07 (m, 1H), 6,63 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,72 (s, 1H), 3,63—3,59 (m, 1H), 3,47 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,21 (d, J = 1,2 Гц, 3H).

Приведенные ниже примеры (86—90) получали в соответствии с протоколами, описанными в синтезе примера 85, с подходящими вариациями реагирующих веществ,

количествами реагентов, растворителями и условиями реакции с подходящими способами реакции сочетания.

Пример	Структура	Способ реакции сочетания	Аналитические данные
86		A	LC-MS: 446,8 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,57 (t, J = 1,0, 1,0 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,57 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,39 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,18 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 1,58 (s, 3H).
87		A	LC-MS: 417,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,68—7,68 (m, 1H), 7,52 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 7,8, 0,9 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,40 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,48—3,43 (m, 2H), 4,75 (d, J = 7,5 Гц, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,71 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,23 (d, J = 1,2 Гц, 3H).
88		B	LC-MS: 501,8 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,51 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,7 (s, 1H), 6,51 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 6,14 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 3,72 (brs, 5H), 3,63 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,38 (brs, 2H), 3,35 (brs, 4H), 2,97 (s, 2H), 2,00 (s, 5H).
89		C	LC-MS: 443,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, DMSO-D6) δ 7,51 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,17 (s, 2H), 7,00 (d, J = 16,0 Гц, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,57 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 4,07 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).
90		C	LC-MS: 509,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-D6) δ 7,84 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,79 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,47 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (m, 5H), 3,59—3,5 (m, 1H), 3,45 (brs, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Пример 91. 7-(4,5-Дигидроизоксазол-5-ил)-4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамид



Пример 91

Стадия 1. Синтез 4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-N-(4-метоксибензил)-1-метил-7-винил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамида

5 Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением промежуточных соединений 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она и N-(4-метоксибензил)-1-метил-7-винил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамида, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 575,6 [M+H]⁺.

10 Стадия 2. Синтез 7-(4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-N-(4-метоксибензил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамида

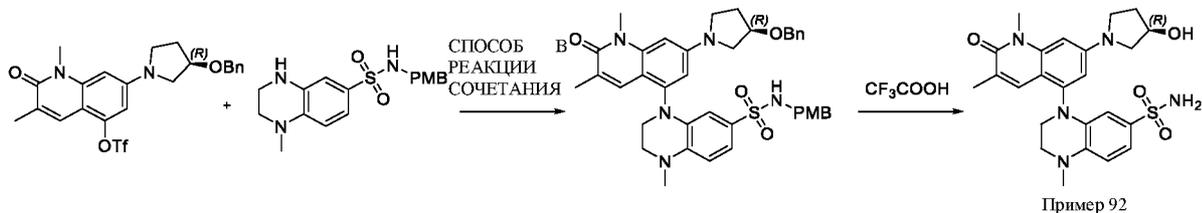
15 Смесь соединения, представляющего собой 4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-N-(4-метоксибензил)-1-метил-7-винил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамид (20 мг, 0,03 ммоль), нитрометана (10 мг, 0,12 ммоль) и хлортриметилсилана в толуоле и перемешивали при комнатной температуре. Через 48 ч. растворитель концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с получением чистого указанного в заголовке соединения (10 мг, 53,9%).

20 Стадия 3. Синтез 7-(4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамида

25 Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в синтезе примера 69, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (10 мг, 12,56%). LC-

MS: 498,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,52 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,65—4,60 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (s, 4H), 3,57—3,44 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Пример 92. (R)-4-(7-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамид



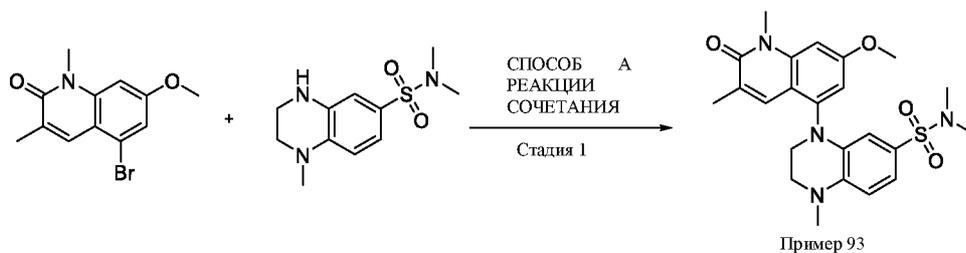
Стадия 1. Синтез (R)-4-(7-(3-(бензилокси)пирролидин-1-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-N-(4-метоксибензил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамида

Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением (R)-7-(3-(бензилокси)пирролидин-1-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-илтрифторметансульфоната и N-(4-метоксибензил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамида, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 575,6 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез (R)-4-(7-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамида

Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в синтезе примера 63, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (30 мг, 38,77%). LC-MS: 484,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 7,46 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,07—7,04 (m, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,34 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,79 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 3,63 (s, 4H), 3,55—3,40 (m, 5H), 3,18 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,09—2,06 (m, 1H), 1,99 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 1,93—1,91 (m, 1H).

Пример 93. 4-(7-Метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-N,N,1-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамид

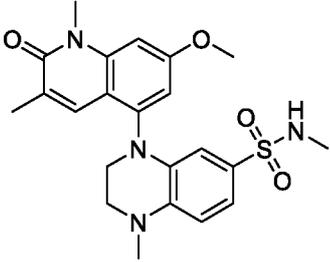
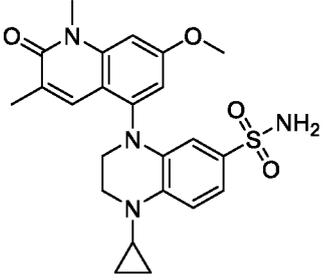
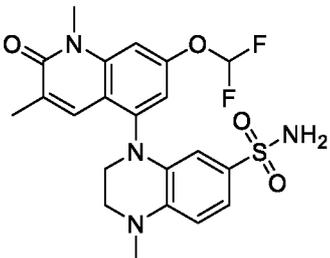
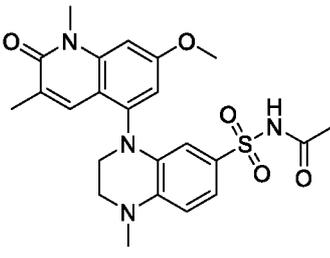
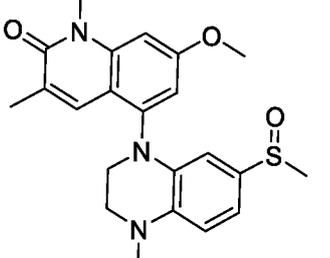


Стадия 1. Синтез 4-(7-метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-N,N,1-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамида

В раствор N,N,1-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамида (100 мг, 0,39 ммоль) и 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она (140 мг, 0,47 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (35 мг, 0,039 ммоль), Хантphos (22 мг, 0,039 ммоль) и трет-бутоксид натрия (120 мг, 1,17 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т., добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого соединения (7 мг, 4,3%). LC-MS: 457,3 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,54 (s, 1H), 7,17—7,14 (m, 1H), 6,65 (d, J = 1,9 Гц, 3H), 6,43 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,48—3,45 (m, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,62 (d, J = 10,3 Гц, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,46 (s, 6H), 2,13 (s, 3H).

Примеры (94—102) получали в соответствии с протоколами, описанными в синтезе примера 93, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции с подходящими способами реакции сочетания.

Пример	Структура	Способ реакции сочетания	Аналитические данные
94		A	LC-MS: 429,1 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,55 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71—3,69 (m, 1H), 3,61 (t, J = 7,6, 7,6 Гц, 1H), 3,45 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,16 (d, J = 1,2 Гц, 3H).

Пример	Структура	Способ реакции сочетания	Аналитические данные
95		A	LC-MS: 442,9 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,55 (s, 1H), 7,04—7,02 (m, 1H), 6,91—6,83 (m, 2H), 6,83 (d, J = 2 Гц, 1H), 6,70—6,67 (m, 1H), 6,24 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85—3,75 (m, 1H), 3,67 (s, 4H), 3,58—3,56 (m, 1H), 3,48—3,47 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,15 (d, J = 5,2 Гц, 3H), 2,00 (s, 3H).
96		A	LC-MS: 455,1 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,51 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,88 (d, J = 2,7 Гц, 3H), 2,51—2,49 (m, 1H), 3,75 (d, J = 2,6 Гц, 3H), 3,67 (d, J = 32,8 Гц, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,50 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 2,17 (s, 3H), 0,96 (s, 2H), 0,71 (d, J = 33,7 Гц, 2H).
97		A	LC-MS: 464,9 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D ₆) δ 9,88 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,08 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 6,75 (t, J = 2,7, 2,7 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,45 (dt, J = 26,6, 5,2, 5,2 Гц, 2H), 3,24 (q, J = 4,1, 4,1, 3,3 Гц, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,05—2,00 (m, 3H).
98		A	LC-MS: 471,1 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,10 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,71—6,55 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (dd, J = 8,1, 4,4 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,62—3,59 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,13 (d, J = 1,3 Гц, 3H), 1,94 (s, 3H).
99		B	LC-MS: 412,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,54 (s, 1H), 7,09—6,9 (m, 1H), 6,71—6,67 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (brs, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70—3,59 (m, 2H), 3,45 (brs, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,50—2,46 (m, 3H), 2,14 (s, 3H).

Пример	Структура	Способ реакции сочетания	Аналитические данные
100		A	LC-MS: 427,8 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,52 (s, 1H), 7,31—7,29 (m, 1H), 6,72 (d, J = 2 Гц, 1H), 6,66—6,64 (m, 2H), 6,55 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77—3,75 (m, 4H), 3,24—3,20 (m, 1H), 3,49—3,47 (m, 1H), 3,09 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).
101		A	LC-MS: 427 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D6) δ 8,18 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,50 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,37 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,26 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (tt, J = 4,8, 4,8, 2,4, 2,4 Гц, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,12 (d, J = 1,2 Гц, 3H).
102		B	LC-MS: 505,3 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,447 (s, 1H), 7,16—7,0 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,89—6,87 (m, 2H), 6,7 (d, J = 2 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 2 Гц, 1H), 6,51—6,49 (m, 1H), 6,42—6,37 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

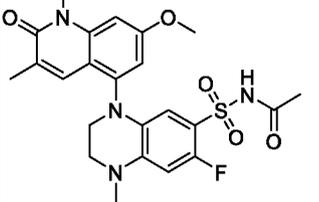
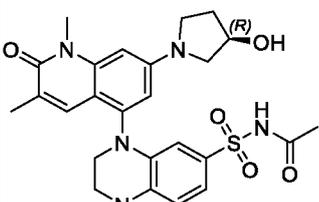
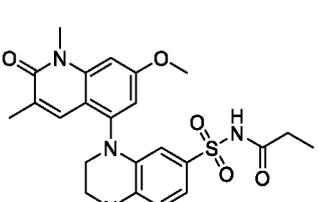
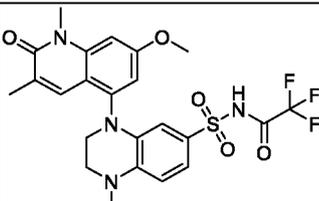
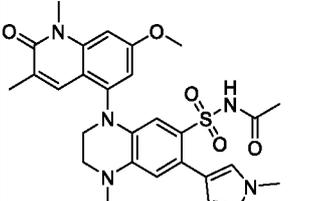
Пример 103. N-((4-(1,3-Диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-ил)сульфонил)ацетамид



5 Охлаждали раствор 4-(1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамида (80 мг, 0,2 ммоль) в DCM (5 мл) до 0°C и добавляли триметиламин (60 мг, 0,6 ммоль), 4-диметиламинопиридин (5 мг, 0,04 ммоль) с последующим добавлением по каплям ацетилхлорида (50 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 4 ч. Затем гасили водой, экстрагировали с помощью DCM, органическую

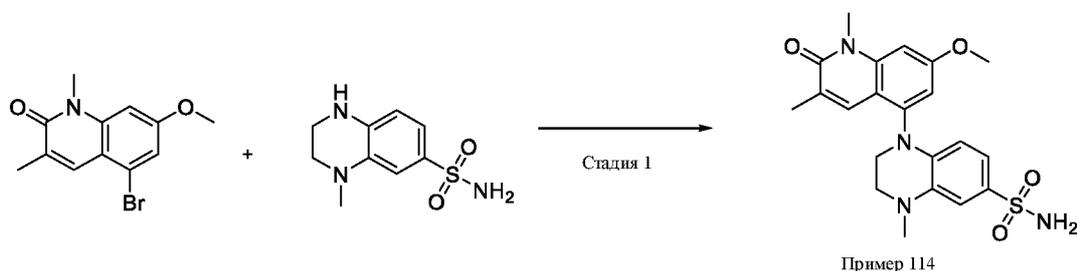
часть высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения (30 мг, 34,05%) LC-MS: 441,2 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,90 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58—7,54 (m, 1H), 7,45—7,42 (m, 1H), 7,29—7,27 (m, 1H), 7,08—7,06 (m, 1H), 6,64—6,61 (m, 1H), 6,53 (d, J = 2 Гц, 1H), 3,79—3,77 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,62—3,58 (m, 1H), 3,49—3,45 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,19 (d, J = 1,6 Гц, 3H), 1,94 (s, 3H).

Примеры 104—113 получали в соответствии с протоколами, описанными в синтезе примера 103, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции.

Пример	Структура	Аналитические данные
104		LC-MS: 489,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-D6) δ 11,88 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,8 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,56—6,52 (m, 1H), 6,28—6,25 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,80 (s, 3H).
105		LC-MS: 526,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D6) δ 7,42 (s, 1H), 7,15 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,46 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,33 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,27 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,82 (dd, J = 7,8, 3,5 Гц, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,51—3,42 (m, 5H), 3,21 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,97 (s, 4H), 1,71 (s, 3H), 11,51—11,46 (m, 1H).
106		LC-MS: 485,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D6) δ 11,41 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,19—7,16 (m, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,67—6,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,310—6,305 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,80—3,75 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,59—3,49 (m, 3H), 3,026 (s, 3H), 2,015 (s, 3H), 1,99 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 2,007 (s, 3H).
107		LC-MS: 525,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-D6) δ 7,56 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,66—6,64 (m, 1H), 6,33 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 3,9 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,61—3,49 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,007 (s, 3H).
108		LC-MS: 551,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, DMSO-D6) δ 11,15 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,92 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,79—3,69 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,56—3,43 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

109		LC-MS: 511,4 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (s, 1H), 3,58 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,4 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,46 (t, J = 10,8, 5,6 Гц, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,0—0,9 (m, 2H), 0,75 (s, 2H).
110		LC-MS: 537,6 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,57 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,71 (d, J = 2 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,72—3,58 (m, 2H), 3,47 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,7—2,5 (m, 4H), 2,16 (d, J = 0,8 Гц, 3H), 2,03—2,01 (m, 2H), 1,91 (s, 3H).
111		LC-MS: 513,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,81 (s, 1H), 7,52—7,45 (m, 2H), 6,71 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,63—6,548 (m, 2H), 6,544 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 5H), 3,57—3,43 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 1,9 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 1,48 (s, 4H), 1,02—0,99 (m, 3H).
112		LC-MS: 521,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 11,12 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,70—7,60 (m, 1H), 7,48—7,46 (m, 2H), 7,19—7,17 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78—3,74 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,60—3,53 (m, 1H), 3,47—3,43 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).
113		LC-MS: 536,1 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D6) δ 7,96 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,50 (brs, 2H), 2,88 (brs, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,40 (s, 3H).

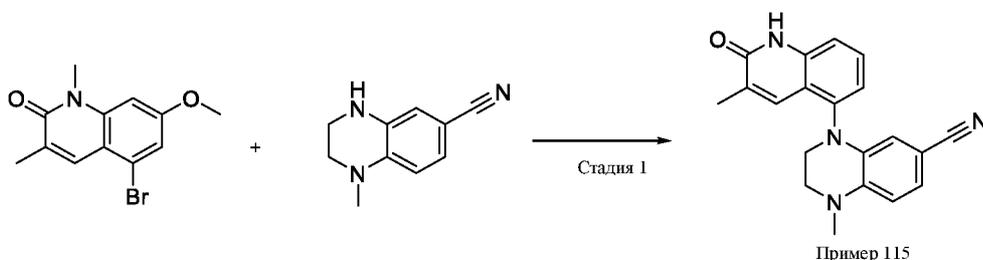
Пример 114. 1-(7-Метокси-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамид



5 Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она и 4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-сульфонамида, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 428,5 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц,

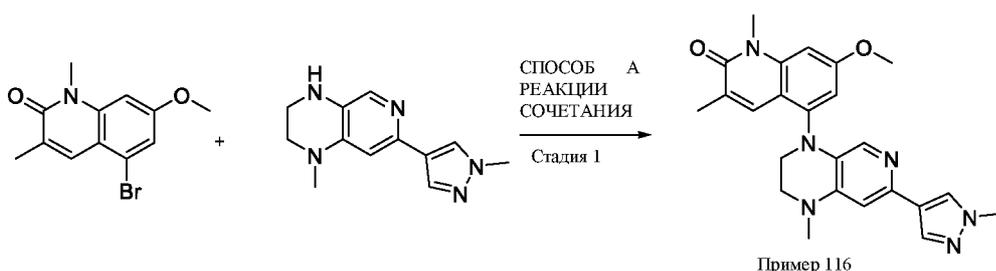
DMSO-D6) δ 7,655 (s, 1H), 6,78—6,73 (m, 2H), 6,66 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 2 Гц, 1H), 6,40 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,756 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,9 (d, J = 1,2 Гц, 3H).

Пример 115. 1-Метил-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрил



Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ В РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением промежуточных соединений 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она и 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрила, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (80 мг, 28%). LC-MS: 331 [M+H]⁺. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D6) δ 11,93 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (t, J = 8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 12,4, 4,7 Гц, 2H), 6,66 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,94 (s, J = 2,0 Гц, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,05 (s, 2H).

Пример 116. 7-Метокси-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)хинолин-2(1H)-он

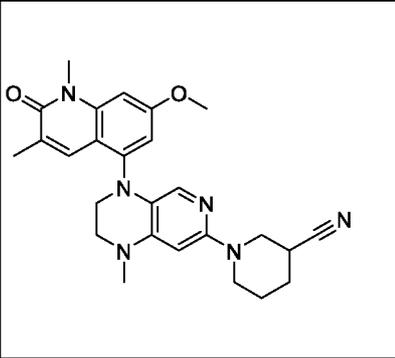
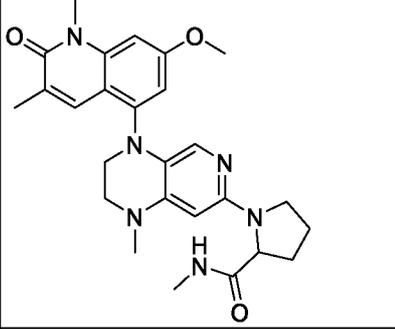
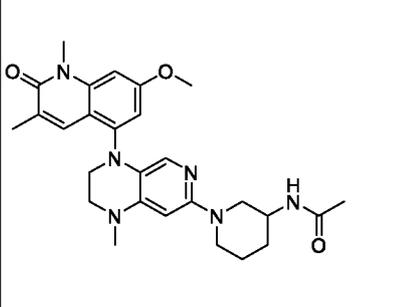
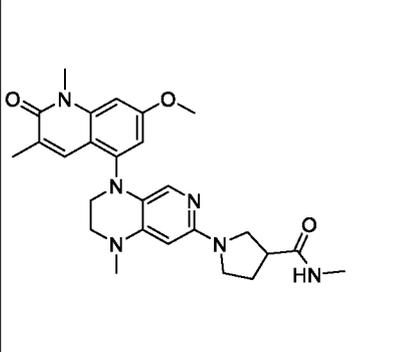
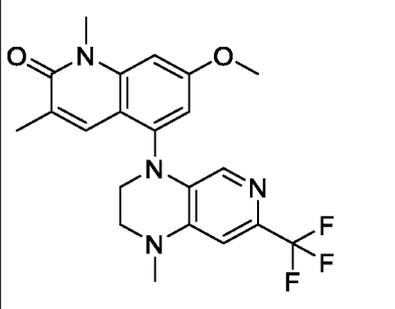


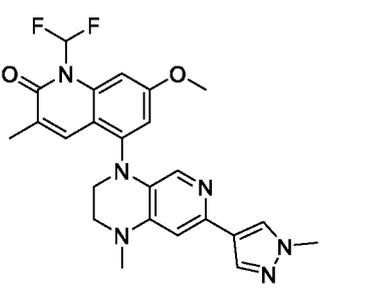
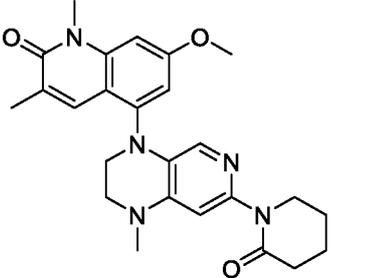
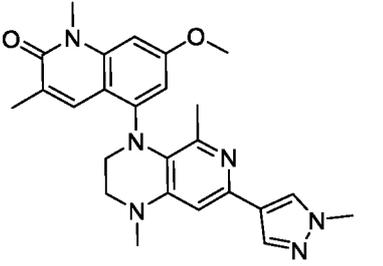
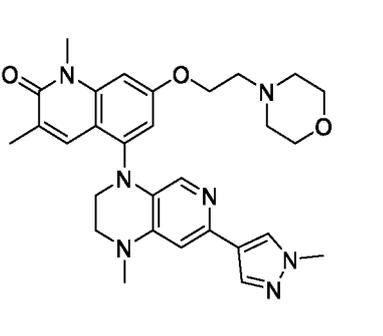
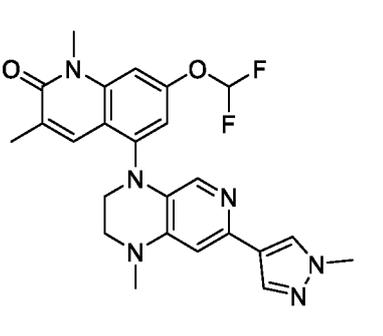
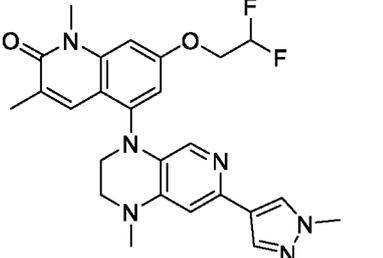
В раствор 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она (100 мг, 0,43 ммоль) и 1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,4-b]пиразина (197 мг, 0,52 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (39 мг, 0,043 ммоль), Хантфос (24 мг, 0,043 ммоль) и трет-бутоксид натрия (123 мг, 1,29 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т., добавляли воду, экстрагировали 10% раствором метанола в DCM. Органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с

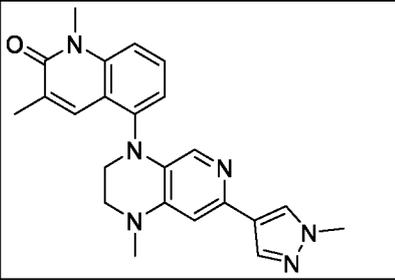
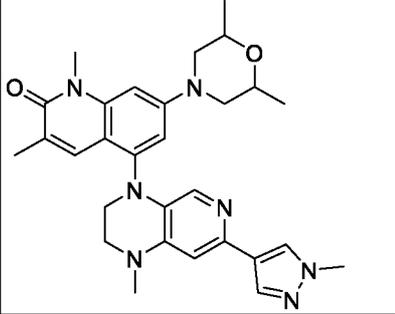
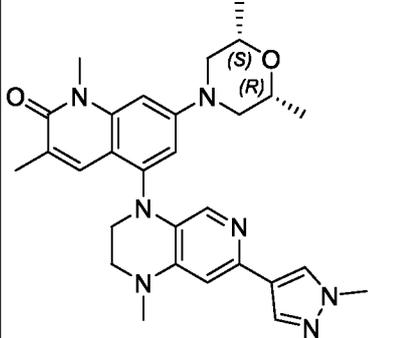
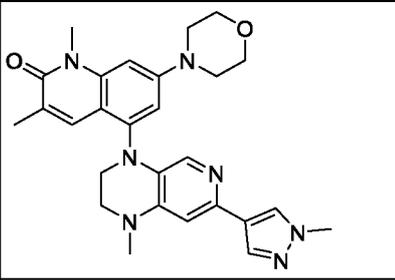
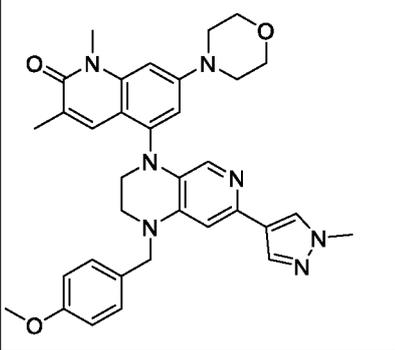
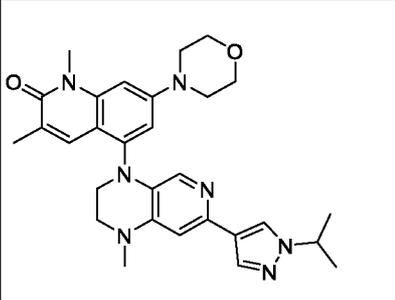
получением остатка. Остаток очищали путем очистки с помощью препаративной HPLC-хроматографии с получением чистого соединения (100 мг, 65,5%). LC-MS: 430 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,80 (d, J = 21,4 Гц, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,68—6,64 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (s, 5H), 3,57 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Примеры 117—144 получали в соответствии с протоколами, описанными в синтезе примера 116, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции с подходящими способами реакции сочетания.

Пример	Структура	Способ реакции сочетания	Аналитические данные
117		A	LC-MS: 491,1 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,75 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,60 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,53—5,51 (m, 1H), 4,13 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 3,84 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (d, J = 32,1 Гц, 3H), 3,03 (d, J = 2,6 Гц, 3H), 2,82 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 2,75 (t, J = 11,8, 11,8 Гц, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,92 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,79—1,76 (m, 2H).
118		A	LC-MS: 491,4 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 3,57 (s, 4H), 3,45 (d, J = 7,4 Гц, 5H), 3,31 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 3,74—3,73 (m, 6H), 7,04 (s, 1H), 7,76—7,75 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,85 (s, 3H).
119		A	LC-MS: 477,3 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,71 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,62 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (d, J = 5,5 Гц, 6H), 3,56 (t, J = 5,2, 5,2 Гц, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,32 (t, J = 5,3, 5,3 Гц, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

120		A	<p>LC-MS: 459,3 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,73 (s, 1H), 2,05—2,02 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 1,65—1,64 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 1,83—1,81 (m, 2H), 3,73—3,72 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 5,89—5,89 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 3,04 (s, 3H), 7,01—7,00 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 3,98—3,97 (m, 1H), 3,85—3,85 (m, 3H), 2,19 (d, J = 1,2 Гц, 3H).</p>
121		A	<p>LC-MS: 477,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 3,49 (s, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,73 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 2,19 (d, J = 1,2 Гц, 6H), 2,01 (s, 1H), 3,66—3,61 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,66 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 6,56 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (s, 5H).</p>
122		A	<p>LC-MS: 491 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,54 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 5,93—5,90 (m, 1H), 4,09 (brs, 1H), 3,89 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,71—3,65 (m, 1H), 3,53—3,48 (m, 3H), 3,338 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,99 (s, 4H), 1,88 (brs, 2H), 1,78—1,73 (m, 3H).</p>
123		A	<p>LC-MS: 477,3 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,79—7,77 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,57 (d, J = 2 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,63—3,59 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,43—3,39 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,98 (s, 1H), 2,82 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 2,24 (t, J = 6,2, 6,2 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H).</p>
124		A	<p>LC-MS: 419,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,54 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,79—3,76 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,62—3,57 (m, 1H), 3,50—3,45 (m, 1H), 3,10 (s, J = 1,6 Гц, 3H), 2,17 (d, J = 1,2 Гц, 3H).</p>

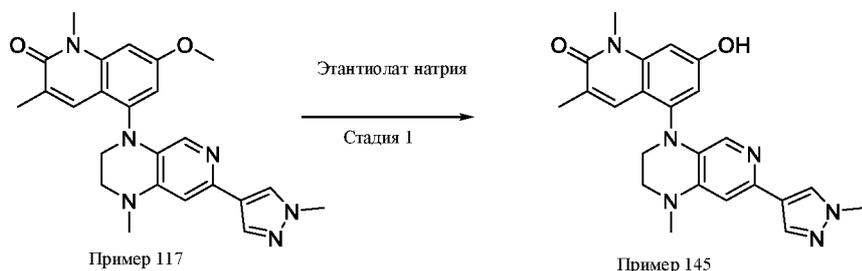
125		A	<p>LC-MS: 467,3 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,98—7,96 (m, 1H), 7,81 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (d, J = 2,3 Гц, 4H), 3,48 (s, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,30 (d, J = 1,0 Гц, 3H).</p>
126		A	<p>LC-MS: 448,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,65 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,68—6,66 (m, 2H), 3,87 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 3,74—3,73 (m, 7H), 3,52 (brs, 1H), 3,42 (brs, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,55—2,53 (m, 2H), 2,18 (d, J = 6 Гц, 3H), 1,89 (t, J = 6, 3 Гц, 4H).</p>
127		A	<p>LC-MS: 445,3 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,12 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,58—3,53 (m, 2H), 3,42—3,38 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,14 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).</p>
128		A	<p>LC-MS: 530,6 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 8,47 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,66 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,18—4,15 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,89—3,87 (m, 2H), 3,73 (d, J = 4,8 Гц, 5H), 3,71 (s, 3H), 3,55 (d, J = 4,2 Гц, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,83—2,81 (m, 3H), 2,15 (s, 3H).</p>
129		A	<p>LC-MS: 467,1 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,95 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,18—3,16 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,48 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,46 (s, 1H), 1,21 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 0,83 (s, 1H), 7,27—7,26 (m, 1H).</p>
130		A	<p>LC-MS: 481,2 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,82 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70—7,69 (m, 1H), 6,70—6,64 (m, 3H), 6,09 (t, J = 4,0, 4,0 Гц, 1H), 4,27—4,20 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,66—3,44 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,19 (d, J = 1,2 Гц, 4H).</p>

131		A	LC-MS: 401,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,81 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,53—7,49 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,24—7,17 (m, 1H), 7,05—7,03 (m, 1H), 6,56 (d, J = 2 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,774 (s, 3H), 3,75—3,42 (m, 4H), 3,10 (m, 3H), 2,21 (s, 3H).
132		C	LC-MS: 514,6 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,82 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,77—3,74 (m, 7H), 3,58—3,45 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 3,52—3,47 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).
133		B	LC-MS: 514,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d) δ 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83—3,79 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,58—3,54 (m, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,47—2,45 (brs, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,92 (brs, 3H), 1,24—1,23 (m, 6H).
134		B	LC-MS: 485,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,77 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,45—3,42 (m, 1H), 6,65 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (d, J = 4,9 Гц, 5H), 3,73 (s, 4H), 3,59 (s, 1H), 3,24—3,22 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,17 (d, J = 1,4 Гц, 3H), 6,57—6,56 (m, 2H).
135		C	LC-MS: 592,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (t, J = 8, 4,8 Гц, 3H), 6,92—6,90 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,65 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,52—4,66 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,87—3,84 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,69—3,50 (m, 3H), 3,24 (d, J = 4 Гц, 4H), 2,18 (d, J = 1,2 Гц, 3H).
136		C	LC-MS: 514,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,85 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,66 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 6,56 (d, J = 2 Гц, 1H), 4,54—4,45 (m, 1H), 3,86—3,84 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,71—3,49 (m, 4H), 3,24—3,22 (m, 4H), 3,10 (m, 3H), 2,16 (m, 3H), 1,52—1,50 (m, 6H).

137		C	LC-MS: 476,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,36—7,35 (s, 1H), 6,86—6,84 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,62 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,09—4,04 (m, 1H), 4,0—3,91 (m, 3H), 3,88—3,87 (m, 5H), 3,84—3,73 (m, 4H), 3,29—3,27 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,53 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,02—1,96 (m, 2H), 0,88—0,82 (m, 3H).
138		C	LC-MS: 446,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D6) δ 7,57 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,74—3,72 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,33 (s, 7H), 3,28 (d, J = 4,4 Гц, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,015 (s, 3H), 1,89—1,77 (m, 2H).
139		C	LC-MS: 489,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,70 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,55 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,84—3,83 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,61—3,48 (m, 3H), 3,34—3,32 (m, 4H), 3,75 (brs, 2H), 3,19 (s, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,64—1,59 (m, 2H), 1,57 (s, 3H).
140		C	LC-MS: 488,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,54 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,68 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,87—3,85 (m, 3H), 3,75 (brs, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (brs, 2H), 3,50 (brs, 2H), 3,26—3,24 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).
141		C	LC-MS: 512,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,44 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,69 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 3,88—3,86 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,68—3,62 (m, 2H), 3,48—3,45 (m, 1H), 3,27—3,25 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,32—1,26 (m, 6H).

142		C	LC-MS: 471,4 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,81 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,14—4,087 (m, 1H), 4,080 (brs, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81—3,77 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75—3,73 (m, 1H), 3,57 (brs, 1H), 3,48—3,44 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,43—2,40 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,02—1,99 (m, 1H).
143		C	LC-MS: 485,4 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,82 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,949 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,09—4,07 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,76—3,72 (m, 2H), 3,58—3,43 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,86—2,82 (m, 1H), 2,20 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 1,85—1,78 (m, 4H).
144		C	LC-MS: 500,4 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,95 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,85—6,82 (m, 2H), 6,71 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 1H), 3,77—3,75 (m, 5H), 3,66 (s, 3H), 3,31 (brs, 6 Гц), 3,04 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 3,69—3,50 (m, 3H), 3,24 (d, J = 4 Гц, 4H), 2,18 (d, J = 1,2 Гц, 3H).

Пример 145. 7-Гидрокси-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)хинолин-2(1H)-он

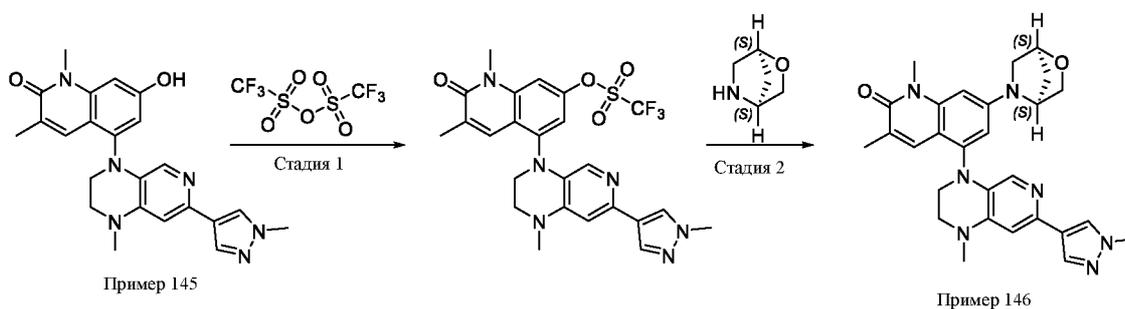


5 В раствор 7-метокси-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)хинолин-2(1H)-она (500 мг, 1,16 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли этангиолат натрия (980 мг, 11,6 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором хлорида аммония, промывали солевым

10 раствором, высушивали над сульфатом натрия, концентрировали с получением

неочищенного остатка. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением 10% метанола в DCM в качестве элюента (10 мг). LC-MS: 549,4 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-D₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,69—3,45 (m, 8H), 3,03 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Пример 146. 7-((1S,4S)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)хинолин-2(1H)-он



10 Стадия 1. Синтез 1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-илтрифторметансульфоната

Охлаждали раствор 7-гидрокси-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)хинолин-2(1H)-она (450 мг, 1,08 ммоль) в DCM (10 мл) до 0°C и добавляли пиридин (210 мг, 2,7 ммоль), затем добавляли по каплям трифторметансульфоноый ангидрид (460 мг, 1,62 ммоль). Через 3 ч. в реакционную смесь добавляли воду, органическую часть промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до сухого состояния с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60—120 меш) с применением от 70 до 80% этилацетата в гексане в качестве элюента. Таким образом получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 67,52%). LC-MS: 549,4 [M+H]⁺.

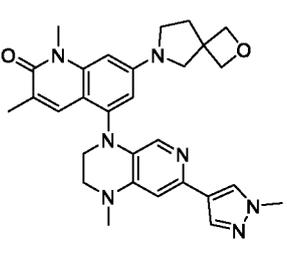
25 Стадия 2. Синтез 7-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)хинолин-2(1H)-она

Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ С РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением 1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-

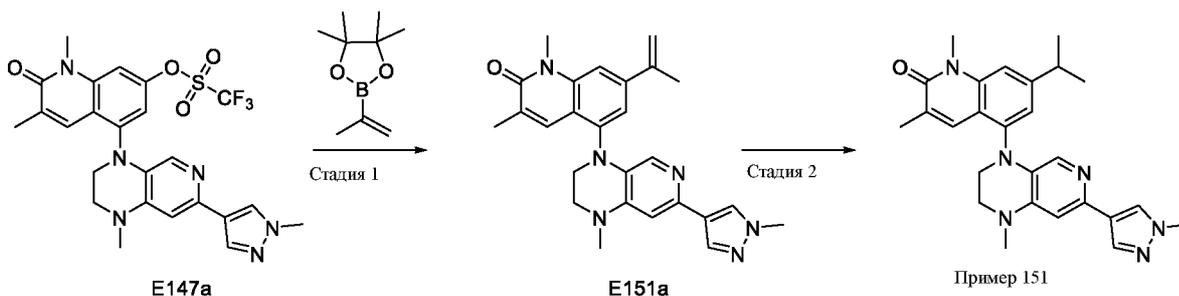
метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-*b*]пиразин-4(1Н)-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-илтрифторметансульфоната и (1*S*,4*S*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепта, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (40 мг, 29,77%). LC-MS: 498,6 [M+H]⁺; 1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*D*) δ 7,83 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,9—3 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,5—4,42 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,80—3,70 (m, 4H), 3,62—3,52 (s, 2H), 3,39—3,48 (m, 2H), 3,25—3,21 (m, 2H), 3,1 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,04—1,97 (brs, 2H).

Приведенные ниже примеры (147—150) получали в соответствии с протоколами, описанными в синтезе примера 147, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции с подходящими способами реакции сочетания.

Пример	Структура	Способ реакции сочетания	Аналитические данные
147		-	LC-MS: 500,4 [M+H] ⁺ ; 1Н-ЯМР (600 МГц, хлороформ- <i>D</i>) δ 7,81 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,66—6,64 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,03 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,01 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (brs, 1H), 3,79—3,76 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,59—3,45 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,96—2,92 (m, 1H), 2,62—2,58 (m, 1H), 2,21—2,19 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).
148		C	LC-MS: 534,5 [M+H] ⁺ ; 1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>D</i>) δ 7,81—7,79 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,26—7,25 (s, 1H), 6,66—6,59 (4H), 3,91—3,87 (m, 7H), 3,72—3,71 (m, 5H), 3,59 (brs, 1H), 3,44 (brs, 1H), 3,13—3,10 (7H), 2,18 (s, 3H).
149		C	LC-MS: 509,3 [M+H] ⁺ ; 1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>D</i>) δ 7,82 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,67 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,59 (d, J = 2 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,62—3,53 (m, 3H), 3,49—3,27 (m, 3H), 3,25—3,15 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,90 (brs, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09—1,90 (m, 2H).

150		C	LC-MS: 512,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,81 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,72 (d, J = 6 Гц, 2H), 4,66 (d, J = 6 Гц, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,76—3,74 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,42—3,32 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,34—2,32 (m, 2H), 2,15 (s, 3H).
-----	---	---	--

Пример 151. 7-Изопропил-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)хинолин-2(1H)-он



Стадия 1. Синтез 1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)-7-(проп-1-ен-2-ил)хинолин-2(1H)-она

В дегазированный раствор 1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-илтрифторметансульфоната (150 мг, 0,27 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (230 мг, 1,35 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли карбонат калия (110 мг, 0,81 ммоль) и Pd(DPPF)Cl₂ (20 мг, 0,03 ммоль) и нагревали до 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь пропускали через слой целита, промывали 10% раствором метанола в DCM, фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (100 мг). LC-MS: 441,5 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 7-изопропил-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)хинолин-2(1H)-она

В раствор 1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)-7-(проп-1-ен-2-ил)хинолин-2(1H)-она (100 мг, 0,23 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли 10% Pd-C (120 мг) и перемешивали при положительном давлении водорода с применением баллона и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через целит и промывали 10% раствором метанола в DCM. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC с

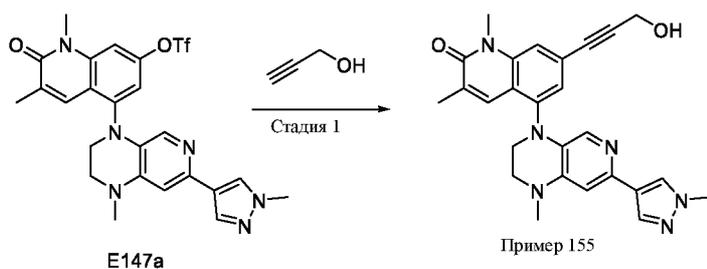
получением чистого указанного в заголовке соединения (7 мг, 6,8%) LC-MS: 443,7 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,073 (s, 1H), 6,95 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (brs, 2H), 3,57 (brs, 1H), 3,46 (brs, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,99—2,96 (m, 1H), 2,18 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 1,28 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,245 (s, 3H).

Примеры (152—154) получали в соответствии с протоколами, описанными в синтезе примера 151, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции с подходящими способами реакции сочетания.

Пример	Структура	Спектральные данные
152		LC-MS: 483,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,74—3,72 (m, 2H), 3,57—3,55 (m, 1H), 3,47—3,43 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,59—2,55 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,90—1,83 (s, 4H), 1,46—1,35 (m, 4H), 1,28—1,23 (m, 2H).
153		LC-MS: 526,4 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,82 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,81—4,79 (m, 1H), 3,92 (brs, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,57 (brs, 1H), 3,18—3,14 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,82 (brs, 2H), 2,63—2,59 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,90 (brs, 2H), 1,68 (s, 2H).
154		LC-MS: 519,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,81—7,79 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,76 (s, 5H), 3,57—3,45 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,67 (brs, 2H), 2,18 (brs, 5H), 1,93—1,79 (m, 5H).

10

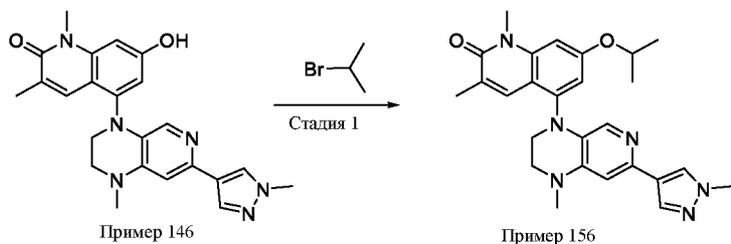
Пример 155. 7-(3-Гидроксипроп-1-ин-1-ил)-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиазин-4(1H)-ил)хинолин-2(1H)-он



В дегазированный раствор 1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиазин-4(1H)-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-

илтрифторметансульфоната (40 мг, 0,07 ммоль) и проп-2-ин-1-ола (10 мг, 110 ммоль) в DMF добавляли CuI (10 мг, 0,04 ммоль), триметиламин (20 мг, 0,21 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 мг, 10 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 12 ч. и охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали этилацетатом, промывали ледяной водой и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения (20 мг, 62,8%) LC-MS: 455,3 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,2 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,72 (s, 5H), 3,56 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Пример 156. 7-Изопропокси-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)хинолин-2(1H)-он

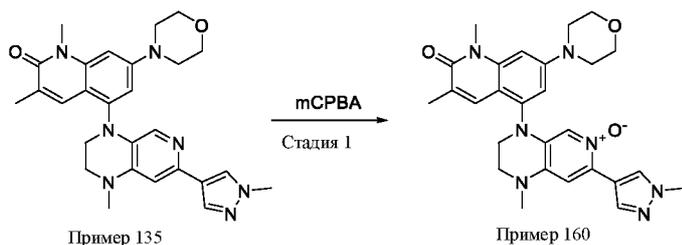


В раствор 7-гидрокси-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)хинолин-2(1H)-она (300 мг, 0,72 ммоль), 2-бромпропана (130 мг, 1,08 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (700 мг, 2,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь экстрагировали 10% раствором метанола в DCM, органическую часть промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 1,51%). LC-MS: 459,5 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,81—7,79 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,26—7,23 (m, 1H), 6,68 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,61 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,62—4,59 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,59 (brs, 1H), 3,48 (brs, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,16 (d, J = 0,8 Гц, 3H), 1,36—1,34 (m, 6H).

Примеры (157 и 159) получали в соответствии с протоколами, описанными в синтезе примера 156, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции с подходящими способами реакции сочетания.

Пример	Структура	Спектральные данные
157		LC-MS: 487,3 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ 7,82 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,0 (brs, 1H), 3,99—3,91 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,70—3,62 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,1 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,16—2,05 (m, 1H).
158		LC-MS: 501,4 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,82 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,71 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,65 (t, J = 4,4, 2 Гц, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,92—4,01 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (brs, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,45 (brs, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (brs, 1H), 1,8 (brs, 1H).
159		LC-MS: [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,82—7,79 (m, 2H), 7,69—7,67 (m, 2H), 7,25—7,15 (m, 1H), 6,85 (d, J = 2 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 4 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,70—3,45 (m, 5H), 3,09 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

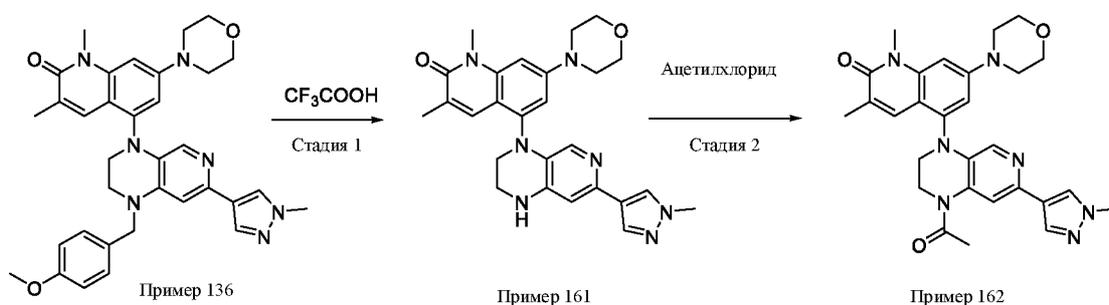
Пример 160. 4-(1,3-Диметил-7-морфолино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,4-b]пиразин-6-оксид



Охлаждали раствор 1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)-7-морфолинохинолин-2(1H)-она (200 мг, 0,41 ммоль) в этаноле (5 мл) и хлороформе (5 мл) до 0°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч. После этого повышали основность смеси насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом, органическую часть высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 9,7%) LC-MS: [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, J = 0,8 Гц, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,43—4,40 (m, 2H), 4,31—4,20 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,80—3,78 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,63—3,60 (m, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,88—2,86 (m, 2H), 2,12 (s, 3H).

Пример 161. 1,3-Диметил-5-(7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-*b*]пиазин-4(1Н)-ил)-7-морфолинохинолин-2(1Н)-он

Пример 162. 5-(1-Ацетил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-*b*]пиазин-4(1Н)-ил)-1,3-диметил-7-морфолинохинолин-2(1Н)-он



5

Стадия 1. Синтез 1,3-диметил-5-(7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-*b*]пиазин-4(1Н)-ил)-7-морфолинохинолин-2(1Н)-она

Нагревали раствор 5-(1-(4-метоксибензил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-*b*]пиазин-4(1Н)-ил)-1,3-диметил-7-морфолинохинолин-2(1Н)-она (600 мг, 1,01 ммоль) в TFA до 100°C в течение 2 ч. TFA выпаривали, остаток промывали эфиром с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения (30 мг, 19%). LC-MS: 472 [M+H]⁺; 1Н-ЯМР (600 МГц, хлороформ-*D*) δ 8,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,70—6,68 (m, 1H), 6,58 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 4,95 (brs, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87—3,86 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,72—3,70 (m, 4H), 3,57 (t, J = 8,4, 4,8 Гц, 2H), 3,26 (d, J = 3,6 Гц, 3H), 2,18 (s, 3H).

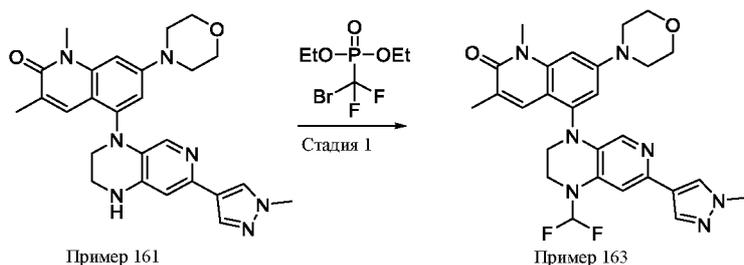
15

Стадия 2. Синтез 5-(1-ацетил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-*b*]пиазин-4(1Н)-ил)-1,3-диметил-7-морфолинохинолин-2(1Н)-она

Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному на стадии 3 примера 61, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (20 мг, 35,4%). LC-MS: 514 [M+H]⁺; 1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*D*) δ 7,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,26 (brs, 2H), 4,0 (brs, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87—3,85 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (brs, 2H), 3,26 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

25

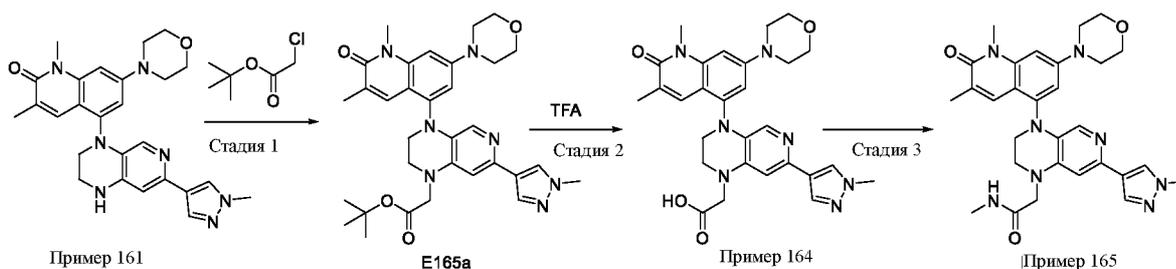
Пример 163. 5-(1-(Дифторметил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-*b*]пиазин-4(1Н)-ил)-1,3-диметил-7-морфолинохинолин-2(1Н)-он



В раствор 1,3-диметил-5-(7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-*b*]пиазин-4(1Н)-ил)-7-морфолинохинолин-2(1Н)-она (20 мг, 0,04 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли CsF (10 мг, 0,04 ммоль) с последующим добавлением диэтил(бромдифторметил)фосфоната (10 мг, 0,04 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч., в реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали этилацетатом, органическую часть промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения (5 мг, 24%). LC-MS: 522,2 [M+H]⁺; 1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*D*) δ 8,82 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,71—6,66 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,98 (s, 1H), 3,92—3,90 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,61—3,59 (m, 2H), 3,32—3,10 (m, 4H), 2,19 (s, 3H).

Пример 164. 2-(4-(1,3-диметил-7-морфолино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-*b*]пиазин-1(2Н)-ил)уксусная кислота

Пример 165. 2-(4-(1,3-Диметил-7-морфолино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-*b*]пиазин-1(2Н)-ил)-*N*-метилацетамид



Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-(4-(1,3-диметил-7-морфолино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-1(2Н)-ил)ацетата

В раствор 1,3-диметил-5-(7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1Н)-ил)-7-морфолинохинолин-2(1Н)-она (500 мг, 1,06 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1040 мг, 3,18 ммоль) с последующим добавлением трет-бутилхлорацетата (210 мг, 1,38 ммоль), смесь нагревали до 50°C в течение 12 ч. Затем в реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали этилацетатом, органическую часть промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии с применением 10% метанола в DCM с получением чистого указанного в заголовке соединения (400 мг, 64,4%) LC-MS: 586,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 2-(4-(1,3-диметил-7-морфолино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-1(2Н)-ил)уксусной кислоты

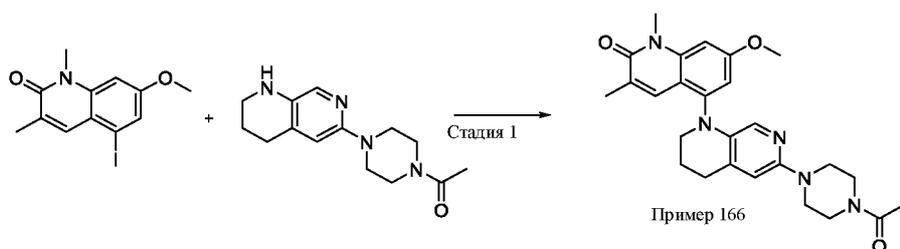
Перемешивали раствор трет-бутил-2-(4-(1,3-диметил-7-морфолино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-1(2Н)-ил)ацетата (200 мг, 0,34 ммоль) в TFA (10 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель полностью выпаривали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения (100 мг, 55,54%) LC-MS: 530,6 [M+H]⁺; 1Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,78 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72—3,3,69 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,55—3,46 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,28—3,27 (m, 3H), 2,03 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез 2-(4-(1,3-диметил-7-морфолино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-1(2Н)-ил)-N-метилацетамида

Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в примере 69 (стадия 3), с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (20 мг, 19,4%). LC-MS:

543,3 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,77—7,72 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,03 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86—3,80 (m, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (brs, 1H), 3,53 (brs, 1H), 3,23 (d, J = 3,2 Гц, 4H), 2,90 (d, J = 5,2 Гц, 3H), 2,17 (s, 3H).

5 **Пример 166.** 5-(6-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-1,7-нафтиридин-1(2H)-ил)-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-он



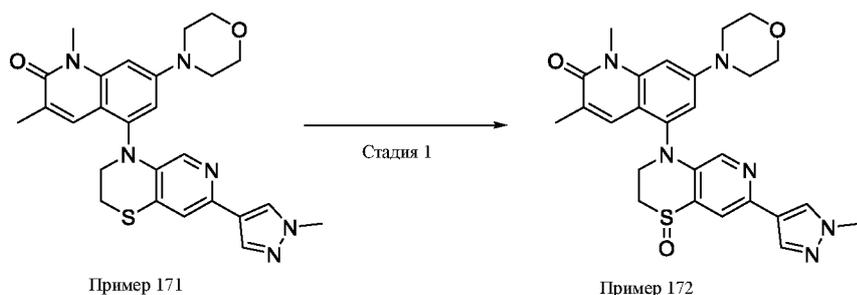
В дегазированный раствор 5-йод-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она (380 мг, 1,15 ммоль) и 1-(4-(1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она (100 мг, 0,38 ммоль) в 1,4-диоксане добавляли NaOBu^t (110 мг, 1,15 ммоль) с последующим добавлением Pd2(dba)₃ (36 мг, 0,038 ммоль), Xantphos (23 мг, 0,038 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч., охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, экстрагировали этилацетатом и органическую часть промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения (60 мг, 49,4%). LC-MS: 462 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ 7,66—7,65 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,66 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 6,46 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 5H), 3,54 (t, J = 2,7, 2,7 Гц, 4H), 3,40 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 3,29 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 5H).

Приведенные ниже примеры (167—171) получали в соответствии с протоколами, описанными в синтезе примера 166, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции с подходящими способами реакции сочетания.

Пример	Структура	Способ реакции сочетания	Спектральные данные
--------	-----------	--------------------------	---------------------

167		-	LC-MS: 416,3 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,75—6,71 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,59 (d, J = 4,3 Гц, 2H), 2,97 (d, J = 10,1 Гц, 2H), 2,18 (d, J = 1,2 Гц, 5H).
168		A	LC-MS: 483,4 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,36 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,85—7,84 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,23—7,19 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,40—6,34 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,55—4,51 (m, 1H), 3,95 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 3,93—3,91 (m, 1H), 3,74 (d, J = 3,2 Гц, 3H), 3,71—3,68 (m, 2H), 3,62—3,58 (m, 1H), 3,31—3,25 (m, 1H), 3,18—3,15 (m, 2H), 2,28 (d, J = 4 Гц, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,08—2,00 (m, 2H).
169		C	LC-MS: 471 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ 7,80 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,72 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,75 (brs, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88—3,84 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,60—3,56 (m, 3H), 3,27—3,24 (m, 4H), 2,98—2,96 (m, 1H), 2,36—2,20 (m, 1H), 2,17 (s, 3H).
170		A	LC-MS: 418 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-D ₆) δ 8,14 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,932 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,07 (s, 3H).
171		C	LC-MS: 489 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,80 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,63—6,59 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,87—3,84 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,65—3,29 (m, 4H), 3,24 (d, J = 2 Гц, 4H), 2,18 (s, 3H).

Пример 172. 1,3-Диметил-5-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-оксидо-2,3-дигидро-4H-пиридо[4,3-b][1,4]тиазин-4-ил)-7-морфолинохинолин-2(1H)-он



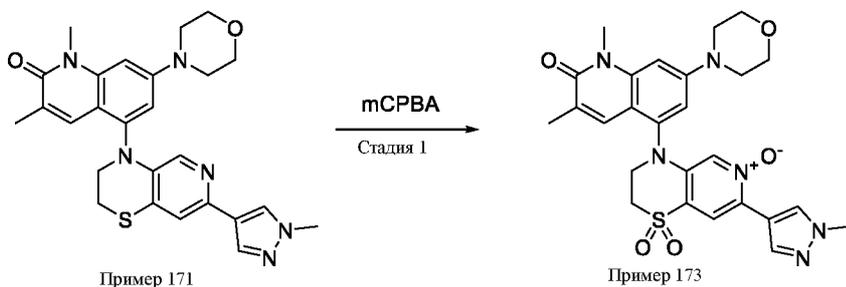
Пример 171

Пример 172

Охлаждали раствор 1,3-диметил-5-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидро-4H-пиридо[4,3-b][1,4]тиазин-4-ил)-7-морфолинохинолин-2(1H)-она (150 мг,

0,31 ммоль) в DCM (15 мл) до 0°C и добавляли mCPBA (160 мг, 0,93 ммоль).
 Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. при комнатной температуре,
 повышали ее основность с помощью NaHCO₃, экстрагировали 10% раствором
 метанола в DCM, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением
 5 смеси 1,3-диметил-5-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-оксидо-2,3-дигидро-4H-
 пиридо[4,3-b][1,4]тиазин-4-ил)-7-морфолинохинолин-2(1H)-она и 1,3-диметил-5-(7-(1-
 метил-1H-пиразол-4-ил)-1,1-диоксидо-2,3-дигидро-4H-пиридо[4,3-b][1,4]тиазин-4-
 ил)-7-морфолинохинолин-2(1H)-она. Далее данную смесь очищали с помощью
 препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения (20 мг,
 10 33,03%) LC-MS: 504,6 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,85 (s, 1H), 7,75 (d,
 J = 5,4 Гц, 2H), 7,66 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,46—7,40 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,72—6,68 (m,
 1H), 4,42—4,36 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87—3,86 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,70—3,67 (m, 1H),
 3,38—3,31 (m, 1H), 3,28 (d, J = 4,2 Гц, 4H), 3,13—3,09 (m, 1H), 2,18 (s, 3H).

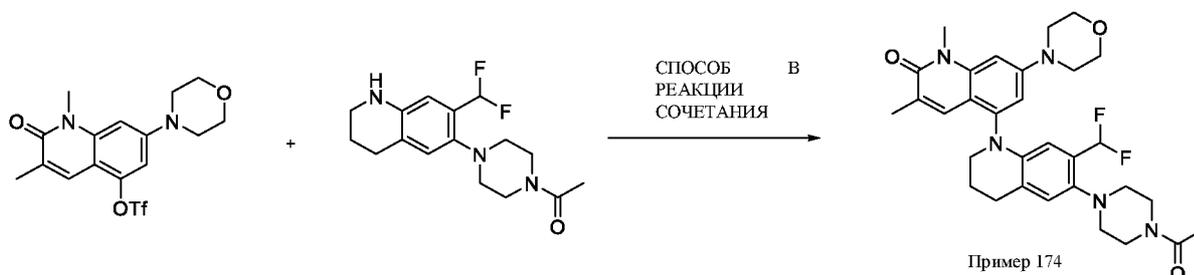
Пример 173. 4-(1,3-Диметил-7-морфолино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-7-
 15 (1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]тиазин-6-оксид-1,1-
 диоксид



Охлаждали раствор 1,3-диметил-5-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидро-
 4H-пиридо[4,3-b][1,4]тиазин-4-ил)-7-морфолинохинолин-2(1H)-она (100 мг,
 20 0,31 ммоль) в DCM (10 мл) до 0°C и добавляли mCPBA (70 мг, 0,4 ммоль).
 Реакционную смесь перемешивали в течение 42 ч. при комнатной температуре,
 повышали основность с помощью NaHCO₃, экстрагировали 10% раствором метанола в
 DCM, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением
 неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью
 25 препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения (20 мг,
 18,6%). LC-MS: 536,6 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 8,60 (s, 1H), 7,88 (s,
 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57—7,55 (m, 3H), 4,75—4,71 (m, 2H), 4,35—4,32 (m, 1H),

4,21—4,18 (m, 1H), 4,0—3,95 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,68—3,59 (m, 2H), 3,17—3,14 (m, 2H), 2,26 (s, 3H).

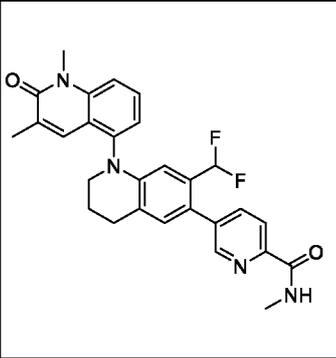
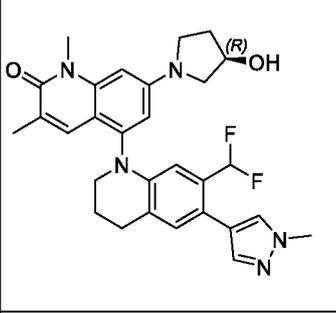
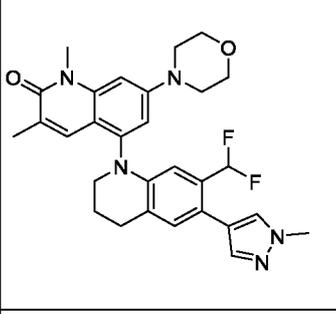
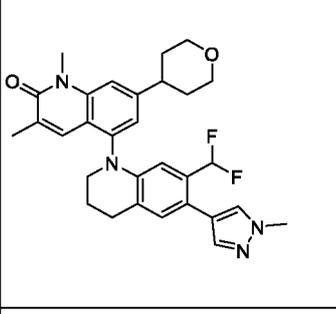
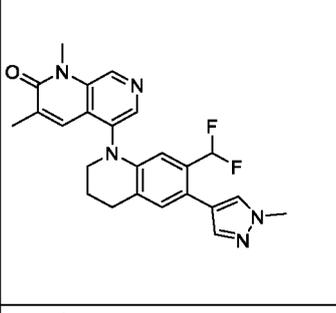
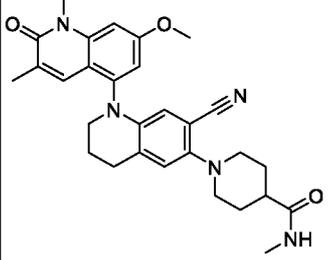
Пример 174. 6-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-7-(дифторметил)-1',3'-диметил-7'-морфолино-3,4-дигидро-2H-[1,5'-бихинолин]-2'(1'Н)-он

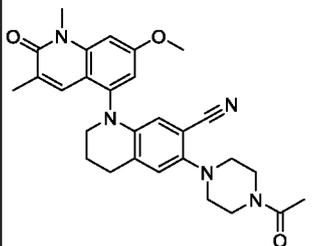
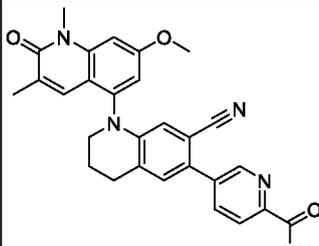
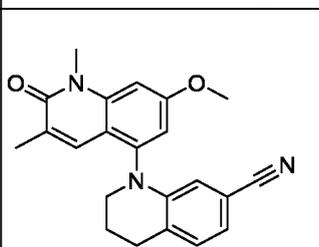
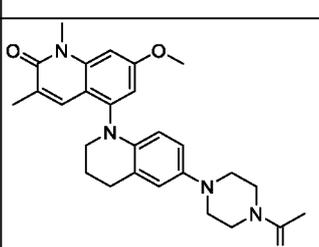
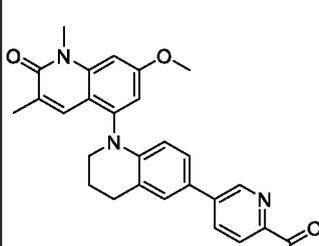
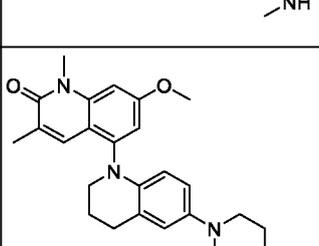


5 В дегазированный раствор 1,3-диметил-7-морфолино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-илтрифторметансульфоната (70 мг, 0,16 ммоль) и 1-(4-(7-(дифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она (50 мг, 0,16 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг, 0,002 ммоль), Хантфос (10 мг, 0,02 ммоль) и карбонат цезия (160 мг, 0,49 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого соединения (16 мг, 17,6%). LC-MS: 566,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,91 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,39 (s, 3H), 3,83—3,77 (m, 6H), 3,67 (s, 3H), 3,56 (d, $J = 4,6$ Гц, 4H), 3,03 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,18—2,14 (m, 2H), 2,10 (d, $J = 1,2$ Гц, 3H).

Приведенные ниже примеры (175—191) получали в соответствии с протоколами, описанными в синтезе примера 174, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции с подходящими способами реакции сочетания.

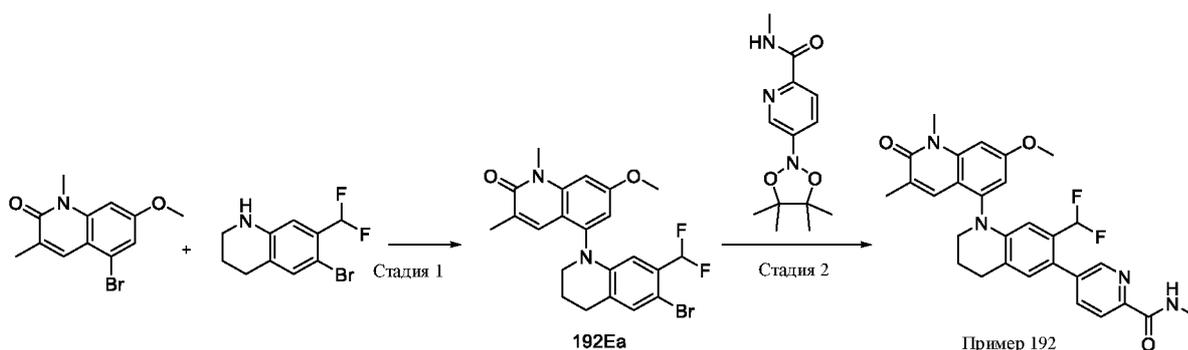
Пример	Структура	Способ реакции сочетания	Спектральные данные
175		A	LC-MS: 385,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ 7,54 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,56 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,17 (d, $J = 1,2$ Гц, 3H), 2,13 (d, $J = 4,9$ Гц, 2H), 6,33—6,31 (m, 1H).

176		A	<p>LC-MS: 489,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,51 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 0,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0, 2,2 Гц, 1H), 7,66 (s, J = 1,3 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,63 (m, J = 10,1, 4,8, 4,8 Гц, 2H), 3,08—3,02 (m, 4H), 2,26—2,23 (m, 3H).</p>
177		-	<p>LC-MS: 520,1 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 3,72—3,71 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,02—2,99 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 7,53—7,52 (m, 1H), 6,49—6,47 (m, 1H), 3,57 (s, 4H), 3,43—3,36 (m, 2H), 2,22 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,15 (s, 4H), 1,87 (s, 1H), 7,08—7,07 (m, 1H), 7,40—7,39 (m, 1H).</p>
178		B	<p>LC-MS: 520,65 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 7,68 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,74 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (d, J = 4,9 Гц, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,58 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,26 (t, J = 4,7, 4,7 Гц, 4H), 2,91 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).</p>
179		B	<p>LC-MS: 519,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,03 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,55—6,27 (m, 1H), 4,10—4,07 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,59—3,50 (m, 4H), 2,99—2,98 (m, 2H), 2,90—2,87 (m, 1H), 2,21 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 2,17—2,15 (m, 2H), 1,87—1,81 (m, 4H).</p>
180		C	<p>LC-MS: 436,2 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,74 (s, 1H), 8,37 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,11 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,94 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 3,86 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,27 (d, J = 1,3 Гц, 3H), 2,24—2,18 (m, 2H).</p>
181		A	<p>LC-MS: 500,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,49 (s, 1H), 6,76—6,73 (m, 2H), 6,63 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,24 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,88 (d, J = 2,6 Гц, 3H), 3,74 (d, J = 2,8 Гц, 3H), 3,51 (d, J = 15,2 Гц, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,99—2,91 (m, 2H), 2,81 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,70 (dd, J =</p>

			11,8, 2,7 Гц, 2H), 2,22 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 1H), 2,00—1,96 (m, 2H), 1,91—1,87 (m, 2H).
182		A	LC-MS: 486 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D ₆) δ 7,56—7,55 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,95 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,58—3,53 (m, 5H), 3,45 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 2,94 (d, J = 5,1 Гц, 4H), 2,88 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 2,12 (s, 2H), 2,06 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 2,03 (s, 3H).
183		A	LC-MS: 493,9 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,67 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,98—7,94 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,83 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,66—3,62 (m, 2H), 3,06 (d, J = 4,7 Гц, 5H), 2,21 (d, J = 1,3 Гц, 5H).
184		A	LC-MS: 360,1 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,45—7,43 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,90 (dd, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,25 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,61—3,56 (m, 2H), 2,99 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 2,18—2,13 (m, 5H).
185		A	LC-MS: 461,1 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,64 (s, 1H), 6,68 (d, J = 18,8 Гц, 3H), 6,52—6,49 (m, 1H), 6,12 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,58—3,49 (m, 6H), 2,98 (dd, J = 13,1, 7,8 Гц, 8H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (d, J = 2,8 Гц, 3H).
186		A	LC-MS: 469,3 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 8,67 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,14—7,12 (m, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,18 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,64—3,57 (m, 2H), 3,06—3,01 (m, 5H), 2,17 (s, 5H).
187		A	LC-MS: 475,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,66 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,53—3,43 (m, 4H), 2,91 (s, 1H), 2,82 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,88 (d, J = 44,8 Гц, 4H).

188		A	LC-MS: 401 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D ₆) δ 11,83 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (t, J = 7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,06 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,01—2,96 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,22—2,20 (m, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,69—1,62 (m, 2H).
189		A	LC-MS: 415,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,82 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,55—6,48 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,90 (dd, J = 18,1, 1,1 Гц, 6H), 3,72 (d, J = 1,1 Гц, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,18 (s, 3H).
190		A	LC-MS: 385 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D ₆) δ 3,28—3,26 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,05—3,02 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,15 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 5,76—5,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,53 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,40—7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 7,9, 0,8 Гц, 1H).
191		A	LC-MS: 419,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D ₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,88 (d, J = 1,7 Гц, 3H), 3,84 (d, J = 1,8 Гц, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (d, J = 4,0 Гц, 3H), 3,29 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,10 (d, J = 1,1 Гц, 3H).

Пример 192. 5-(7-(Дифторметил)-7'-метокси-1',3'-диметил-2'-оксо-1',2',3,4-тетрагидро-2H-[1,5'-бихинолин]-6-ил)-N-метилпиколинамид



Стадия 1. Синтез 6-бром-7-(дифторметил)-7'-метокси-1',3'-диметил-3,4-дигидро-5-2H-[1,5'-бихинолин]-2'(1H)-она

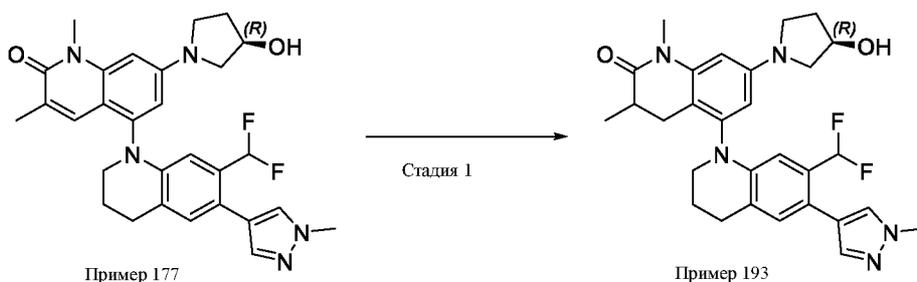
Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением промежуточных соединений 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она и 6-бром-7-(дифторметил)-1,2,3,4-

тетрагидрохинолина, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 465,0 $[M+2H]^+$.

Стадия 2. Синтез 5-(7-(дифторметил)-7'-метокси-1',3'-диметил-2'-оксо-1',2',3,4-тетрагидро-2Н-[1,5'-бихинолин]-6-ил)-N-метилпиколинамида

В дегазированный раствор 6-бром-7-(дифторметил)-7'-метокси-1',3'-диметил-3,4-дигидро-2Н-[1,5'-бихинолин]-2'(1'Н)-она (60 мг, 0,12 ммоль) и N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксазолидин-2-ил)пиколинамида (37 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) добавляли Pd(Amphos)Cl₂ (10 мг, 0,02 ммоль) и карбонат карбоната калия (35 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения (20 мг, 29,8%). LC-MS: 519 $[M+2H]^+$. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 3,90 (s, 3H), 3,82—3,80 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,93 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,16—2,14 (m, 3H), 6,64—6,63 (m, 1H), 8,53—8,52 (m, 1H), 8,26—8,24 (m, 1H), 7,08—7,07 (m, 1H), 8,03—8,02 (m, 1H), 7,83—7,81 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,95—7,94 (m, 1H).

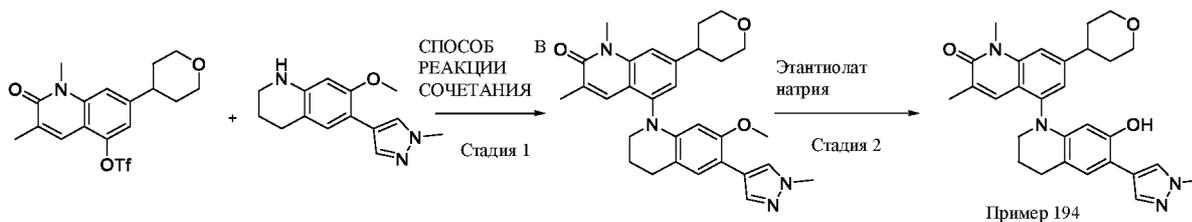
Пример 193. 7-(Дифторметил)-7'-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-1',3'-диметил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,3',4,4'-тетрагидро-2Н-[1,5'-бихинолин]-2'(1'Н)-он



25 Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в примере 70, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (20 мг, 29,49%). LC-MS: 522,3

[M+2H]⁺. 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,52 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,58—6,44 (m, 2H), 6,15 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 4,62 (s, 1H), 3,93 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 3,61—3,49 (m, 5H), 3,40 (s, 3H), 3,33—3,27 (m, 2H), 2,96—2,90 (m, 2H), 2,72 (q, J = 5,4, 4,8, 4,8 Гц, 1H), 2,53 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 2,37—2,34 (m, 1H), 2,20—2,10 (m, 5H), 1,18—1,14 (m, 4H).

Пример 194. 7-Гидрокси-1',3'-диметил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7'-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-дигидро-2H-[1,5'-бихинолин]-2'(1'H)-он



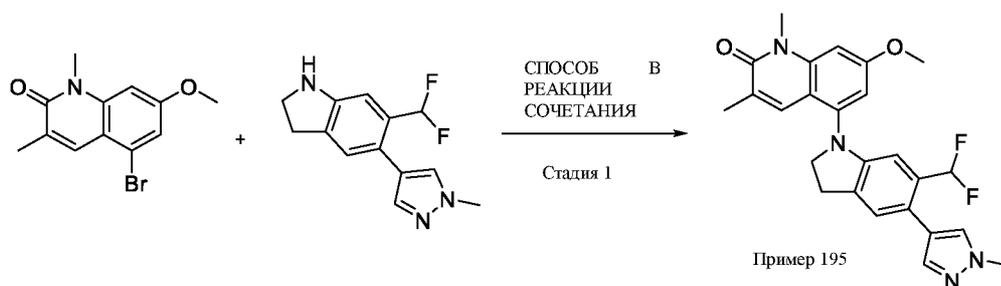
Стадия 1. Синтез 7-метокси-1',3'-диметил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7'-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-дигидро-2H-[1,5'-бихинолин]-2'(1'H)-она

Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ В РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением промежуточных соединений 1,3-диметил-2-оксо-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2-дигидрохинолин-5-илтрифторметансульфоната и 7-метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 499,4 [M+1H]⁺.

Стадия 2. Синтез 7-гидрокси-1',3'-диметил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7'-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-дигидро-2H-[1,5'-бихинолин]-2'(1'H)-она

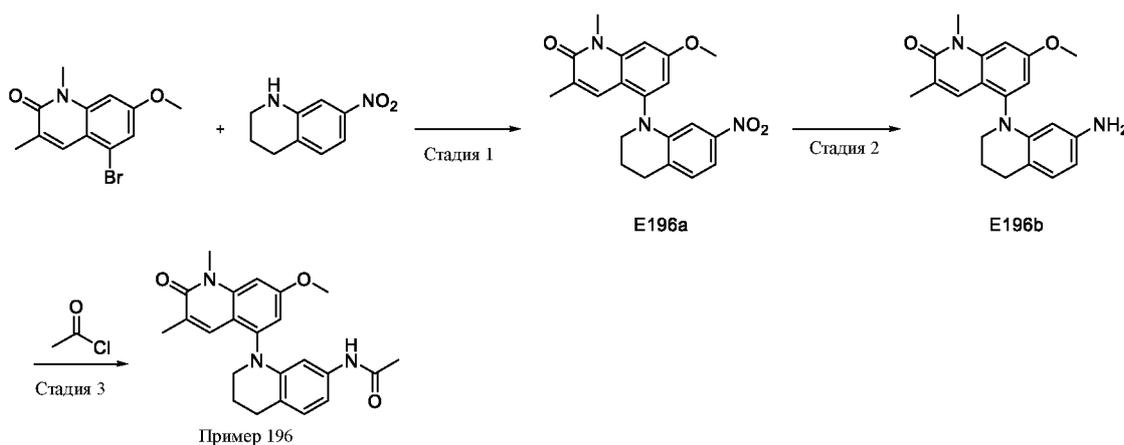
Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в примере 145, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (30 мг, 28,5%). LC-MS: 485,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,67 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,10—4,07 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,61—3,51 (m, 4H), 2,96—2,84 (m, 3H), 2,18—2,17 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,87—1,80 (m, 4H).

Пример 195. 5-(6-(Дифторметил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)индолин-1-ил)-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-он



Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (20 мг, 10%). LC-MS: 451,3 [M+1H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,70 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,89—3,87 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

Пример 196. N-(7'-Метокси-1',3'-диметил-2'-оксо-1',2',3,4-тетрагидро-2H-[1,5'-бихинолин]-7-ил)ацетамид



Стадия 1. Синтез 7'-метокси-1',3'-диметил-7-нитро-3,4-дигидро-2H-[1,5'-бихинолин]-2'(1H)-она

В дегазированный раствор 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она (100 мг, 0,35 ммоль) и 7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (80 мг, 0,43 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (20 мг, 0,07 ммоль), гас-BINAP (40 мг, 0,07 ммоль) и Cs₂CO₃ (350 мг, 1,06 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 10% метанола в DCM в

качестве элюента с получением чистого соединения (80 мг, 60,2%). LC-MS: 380,25 [M+H]⁺.

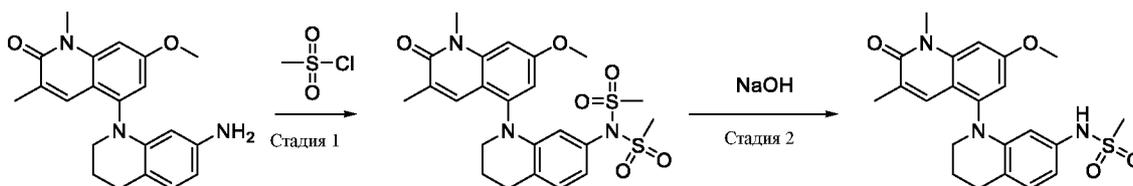
Стадия 2. Синтез 7-амино-7'-метокси-1',3'-диметил-3,4-дигидро-2H-[1,5'-бихинолин]-2'(1H)-она.

5 Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в примере 77, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 349,9 [M+1H]⁺;

Стадия 3. Синтез N-(7'-метокси-1',3'-диметил-2'-оксо-1',2',3,4-тетрагидро-2H-[1,5'-бихинолин]-7-ил)ацетамида

10 Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в примере 63, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 392,15 [M+1H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 9,40 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,02 (s, J = 8,4 Гц, 1H), 6,90—6,86 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,51 (s, 1H), 3,40 (d, J = 4 Гц, 1H),
15 2,83—2,79 (m, 2H), 2,05—2,0 (s, 4H), 1,81 (s, 3H).

Пример 197. N-(7'-Метокси-1',3'-диметил-2'-оксо-1',2',3,4-тетрагидро-2H-[1,5'-бихинолин]-7-ил)метансульфонамид



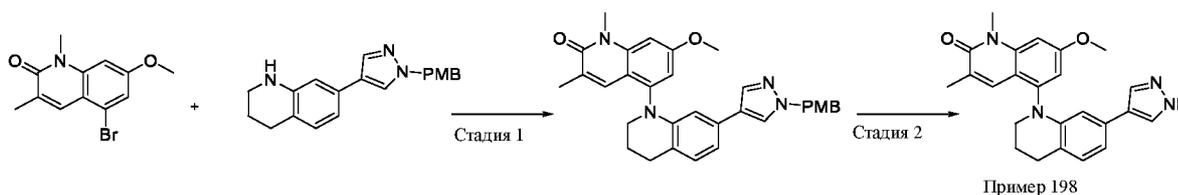
Стадия 1. Синтез N-(7'-метокси-1',3'-диметил-2'-оксо-1',2',3,4-тетрагидро-2H-[1,5'-
20 [1,5'-бихинолин]-7-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамида

В ледяной раствор 7-амино-7'-метокси-1',3'-диметил-3,4-дигидро-2H-[1,5'-
бихинолин]-2'(1H)-она (150 мг, 0,43 ммоль) в DCM (5 мл) и триметиламина (130 мг,
1,29 ммоль) добавляли по каплям метансульфонилхлорид (50 мг, 0,43 ммоль). После
перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч. реакционную смесь
25 экстрагировали с помощью DCM, органическую часть промывали насыщенным
раствором NaHCO₃, солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄, и концентрировали
с получением неочищенного соединения (150 мг). LC-MS: 506,15 [M+1H]⁺.

Стадия 2. Синтез N-(7'-метокси-1',3'-диметил-2'-оксо-1',2',3,4-тетрагидро-2Н-[1,5'-бихинолин]-7-ил)метансульфонамида

Добавляли гидроксид натрия (20 мг, 0,59 ммоль) в воде (3 мл) в перемешиваемый раствор N-(7'-метокси-1',3'-диметил-2'-оксо-1',2',3,4-тетрагидро-2Н-[1,5'-бихинолин]-7-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамида (150 мг, 0,3 ммоль) в 5 ТНФ при комнатной температуре в течение 13 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и этилацетатом, органическую часть промывали водой, 10 высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное соединение промывали 30% раствором этилацетата в гексане с получением чистого указанного в заголовке соединения (28 мг, 21,8%). LC-MS: 42815 [M+1H]⁺; 1Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-D₆) δ 9,1 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,97—6,92 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,509 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,74 (s, 4H), 2,1 (s, 2H), 2,04 (s, 3H).

Пример 198. 7'-Метокси-1',3'-диметил-7-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-[1,5'-бихинолин]-2'(1'Н)-он



Стадия 1. Синтез 7'-метокси-7-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-ил)-1',3'-диметил-3,4-дигидро-2Н-[1,5'-бихинолин]-2'(1'Н)-она

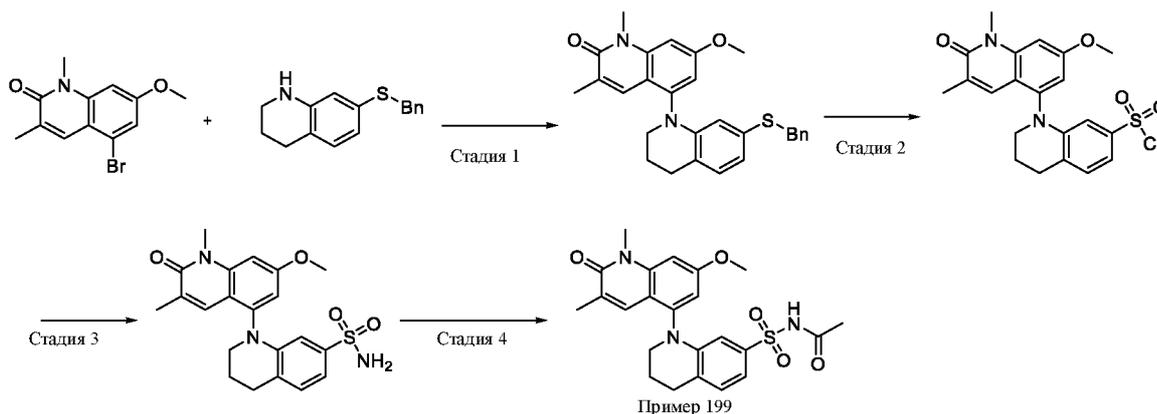
Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением промежуточных соединений 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1Н)-она и 7-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 491,1 [M+1H].

Стадия 2. Синтез 7'-метокси-1',3'-диметил-7-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-[1,5'-бихинолин]-2'(1'Н)-она

Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному на стадии 1 примера 62, с подходящими вариациями реагирующих веществ,

количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (30 мг, 29,96%). LC-MS: 401,1 [M+1H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,65—7,64 (m, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,10—7,06 (m, 1H), 6,83 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 6,76—6,74 (m, 2H), 6,24 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,99—2,94 (m, 2H), 2,18 (d, J = 1,3 Гц, 5H).

Пример 199. N-((7'-Метокси-1',3'-диметил-2'-оксо-1',2',3,4-тетрагидро-2H-[1,5'-бихинолин]-7-ил)сульфонил)ацетамид



Стадия 1. Синтез 7-(бензилтио)-7'-метокси-1',3'-диметил-3,4-дигидро-2H-[1,5'-бихинолин]-2'(1H)-она

Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в СПОСОБЕ А РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ, с применением промежуточных соединений 5-бром-7-метокси-1,3-диметилхинолин-2(1H)-она и 7-(бензилтио)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции.

Стадия 2. Синтез 7'-метокси-1',3'-диметил-2'-оксо-1',2',3,4-тетрагидро-2H-[1,5'-бихинолин]-7-сульфонилхлорида

В охлажденный льдом раствор 7-(бензилтио)-7'-метокси-1',3'-диметил-3,4-дигидро-2H-[1,5'-бихинолин]-2'(1H)-она (150 мг, 0,33 ммоль) в ацетонитриле (3,0 мл) добавляли уксусную кислоту (3,0 мл) и воду (1,0 мл), затем посредством щепоток добавляли N-хлорсукцинимид (0,18 г, 1,32 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, после завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой промывали водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органические слои высушивали над сульфатом натрия и

концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт без дополнительной очистки применяли непосредственно на следующей стадии. LC-MS: 433 [M+H]⁺.

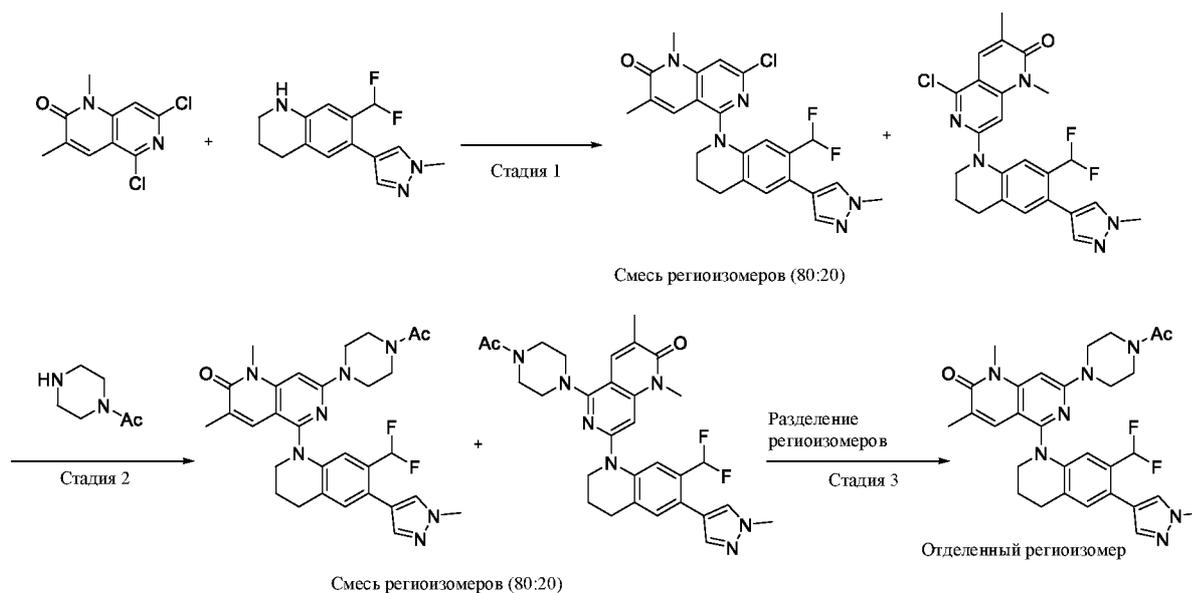
5 Стадия 3. Синтез 7'-метокси-1',3'-диметил-2'-оксо-1',2',3,4-тетрагидро-2Н-[1,5'-бихинолин]-7-сульфонамида

В охлажденный льдом раствор 7'-метокси-1',3'-диметил-2'-оксо-1',2',3,4-тетрагидро-2Н-[1,5'-бихинолин]-7-сульфонилхлорида (150 мг, 0,32 ммоль) в THF (2 мл) добавляли аммиак в THF (20 мл, 0,5 М в THF). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. после завершения реакции; 10 реакцию смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии CombiFlash с применением системы EtOAc/петролейный эфир в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (80 мг, 56%). LC-MS: 414,2 [M+H]⁺.

15 Стадия 4. Синтез N-((7'-метокси-1',3'-диметил-2'-оксо-1',2',3,4-тетрагидро-2Н-[1,5'-бихинолин]-7-ил)сульфонил)ацетамида

В охлажденный льдом раствор 7'-метокси-1',3'-диметил-2'-оксо-1',2',3,4-тетрагидро-2Н-[1,5'-бихинолин]-7-сульфонамида (80 мг, 0,19 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли триэтиламин (0,058 г, 0,58 ммоль), DMAP (0,002 г, 0,019 ммоль) и уксусный ангидрид (0,039 г, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 20 комнатной температуре, после завершения реакции реакцию смесь концентрировали и остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде белого 25 твердого вещества (40 мг, 55,5%). LC-MS: 356,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 11,72 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,18—7,24 (m, 1H), 7,06—7,08 (m, 1H), 6,97 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,39 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,60—3,65 (m, 1H), 3,48—3,52 (m, 1H), 2,96—2,94 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,10—2,03 (m, 2H), 2,04 (s, 3H).

30 **Пример 200.** 7-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-он



Стадия 1. Синтез 7-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она

5 В дегазированный раствор 5,7-дихлор-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она (800 мг, 3,29 ммоль) и 7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолина (950 мг, 3,62 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли карбонат калия (1360 мг, 9,87 ммоль), гас-BINAP (410 мг, 0,66 ммоль), Pd₂(dba)₃ (150 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Полученное

10 охлаждали и фильтровали через слой целита и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100—200 меш) с применением 40% этилацетата в гексане в качестве элюента. Таким образом получали смесь 7-хлор-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она и 5-хлор-7-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2Н)-ил)-1,3-

15 диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она при соотношении ~80:20. LC-MS: 470,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 7-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она

20 В дегазированный раствор смеси при соотношении примерно 80:20 7-хлор-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она и 5-хлор-7-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-

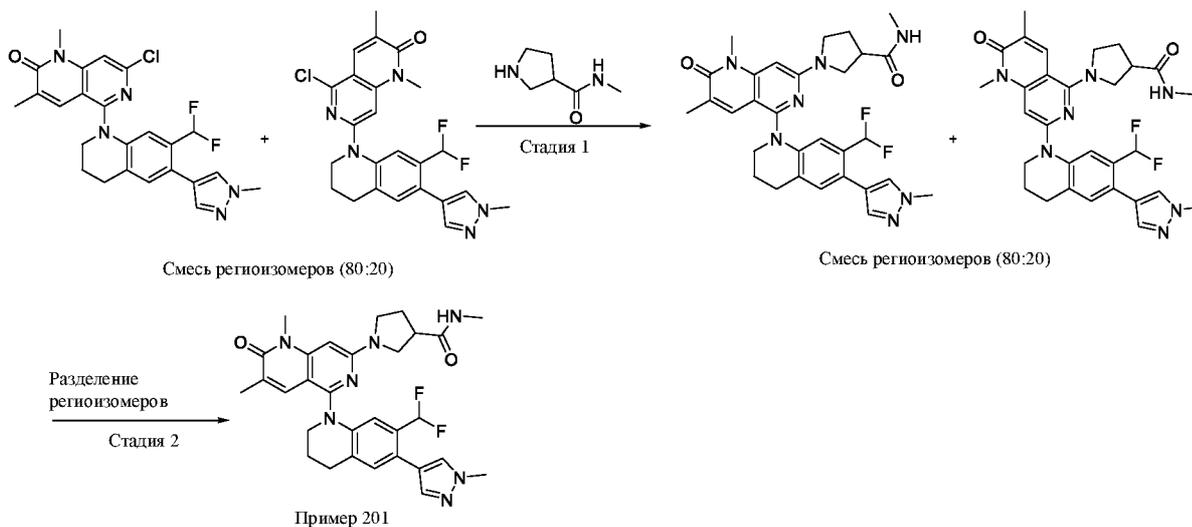
5 пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (200 мг, 0,43 ммоль), и N-ацетилпиперазина (80 мг, 0,64 ммоль) добавляли карбонат калия (180 мг 1,28 ммоль), BINAP (50 мг, 0,09 ммоль), Pd₂(dba)₃ (20 мг, 0,02 ммоль). Данную полученную смесь нагревали в закрытой с помощью завинчивающейся крышки пробирке в течение 16 ч. Реакционную смесь пропускали через слой целита и концентрировали с получением остатка. LC-MS: 562,4 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 7-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она

10 Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с применением 0,01% аммиака в воде и ацетонитрила в качестве подвижной фазы с применением колонки GEMINI-NX (150 мм × 21,2 мм; 5,0 мк со скоростью потока 20 мл в минуту). Таким образом получали 7-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он

15 (10 мг, 4,14%). LC-MS: 562,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,76 (s, 4H), 3,675 (m, 5H), 3,581—3,566 (t, J = 5,4, 3,6 Гц, 4H), 2,987—2,967 (t, J = 6 Гц, 2H), 2,144—2,116 (d, J = 16,8 Гц, 8H).

20 **Пример 201.** 1-(5-(7-(Дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)-N-метилпирролидин-3-карбоксамид



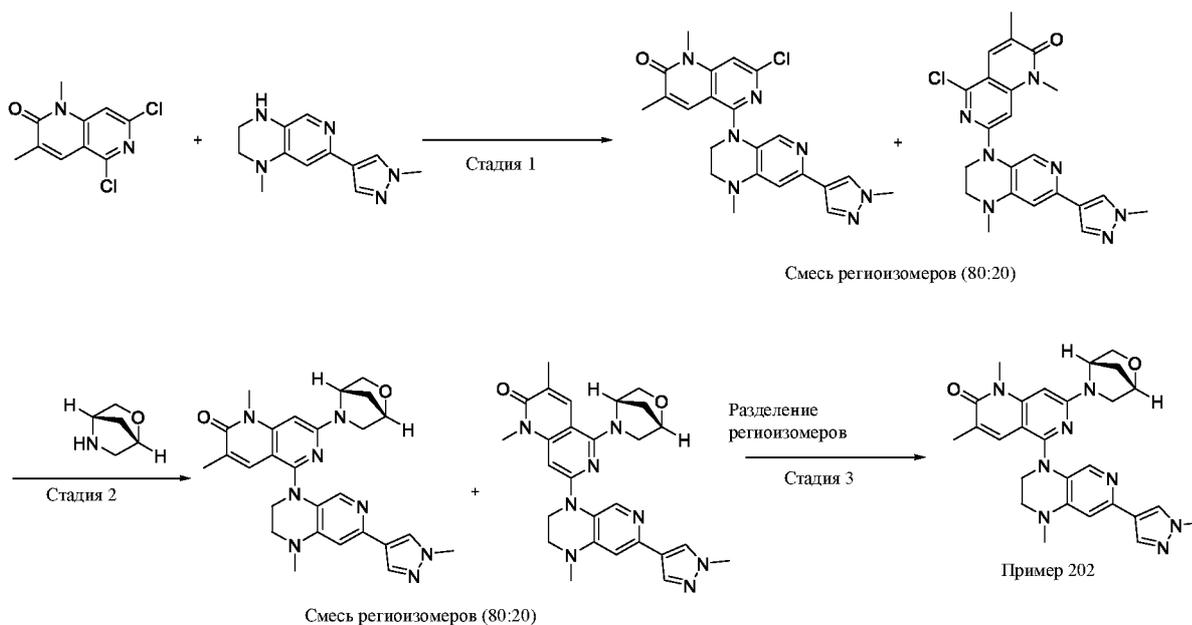
Стадия 1. Синтез 1-(5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)-N-метилпирролидин-3-карбоксамида

Способ D реакции сочетания В раствор смеси в соотношении примерно 80:20
 5 7-хлор-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она и 5-хлор-7-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (200 мг, 0,43 ммоль) и N-метилпирролидин-3-карбоксамида (270 мг, 2,13 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли карбонат калия (350 мг, 2,56 ммоль) и нагревали до 100°C в
 10 течение ночи. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли лед, отделяли твердое вещество. Твердое вещество фильтровали и промывали водой, и высушивали. LC-MS: 562,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 1-(5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)-N-метилпирролидин-3-карбоксамида
 15

Неочищенное твердое вещество, полученное на стадии-1, очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Также дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC с применением подвижной фазы, состоящей из 0,02% аммиака в воде и ацетонитрила, с применением колонки YMC (150 мм × 21,2 мм); 5,0 мк со скоростью потока 20 мл в минуту. Таким образом получали чистый 1-(5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)-N-метилпирролидин-3-карбоксамид (90 мг, 37,2%). LC-MS: 562,3 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,55 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,41—7,40 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,75—6,75 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,73 (td, J = 13,8, 12,8, 7,9 Гц, 5H), 3,64 (s, 3H), 3,50—3,45 (m, 2H), 3,00—2,96 (m, 3H), 2,33—2,24 (m, 4H), 2,13 (dd, J = 6,5, 5,0 Гц, 3H), 2,09 (d, J = 1,1 Гц, 3H).
 20
 25

Пример 202. 7-((1S,4S)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиаззин-4(1H)-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он
 30



Стадия 1. Синтез 7-хлор-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она и 5-хлор-1,3-диметил-7-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она

Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному на стадии 1 примера 200, с применением промежуточных соединений 5,7-дихлор-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она и 1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,4-b]пиразина, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции. LC-MS: 436,5 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 7-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она и 5-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-1,3-диметил-7-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она

Способ Е реакции сочетания В в раствор смеси при соотношении примерно 80:20 7-хлор-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она и 5-хлор-1,3-диметил-7-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (50 мг, 0,11 ммоль) и (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (60 мг, 0,44 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли карбонат калия (90 мг, 0,66 ммоль) и йодид меди (10 мг, 0,06 ммоль) и нагревали до 125°C в течение

48 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли 10% раствором метанола в хлороформе и воде. Органическую часть промывали водой и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии с применением подвижной фазы, состоящей из 10% метанола в хлороформе, с получением указанной в заголовке смеси. LC-MS: 499,5 [M+H]⁺.

Стадия 3. Очистка смеси 7-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она и 5-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-1,3-диметил-7-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она

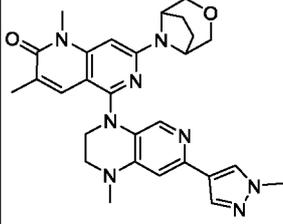
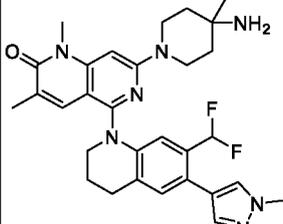
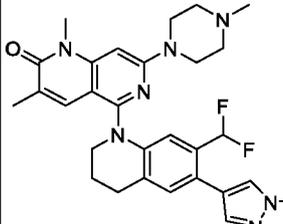
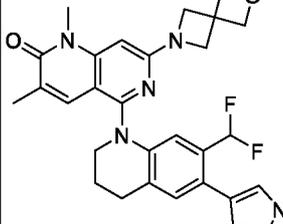
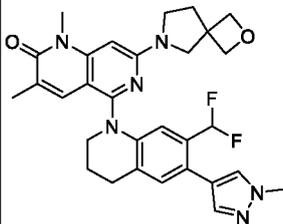
Неочищенное соединение, полученное на стадии 1, очищали с помощью хроматографии CombiFlash® с применением 10% метанола в хлороформе в качестве элюента. Данное соединение дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC с применением подвижной фазы, состоящей из 0,02% TFA в воде и смеси (1:1) ацетонитрила с метанолом. Смесь (1:1) ацетонитрила с метанолом находилась в градиенте 20% на 0-й мин., 30% на 2-й минуте и 40% на 9-й минуте с применением колонки KINETEX EVO C18 (150 мм × 21,2 мм); 5,0 мк со скоростью потока 20 мл в минуту. Таким образом получали чистый 7-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-1,3-диметил-5-(1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-4(1H)-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (15 мг, 30,09%). LC-MS: 499,1 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,82 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,80—3,78 (m, 2H), 3,63—3,61 (m, 5H), 3,53—3,51 (m, 1H), 3,40—3,37 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,95 (s, 2H).

Приведенные ниже примеры (203—232) получали в соответствии с протоколами, описанными в синтезе примера 201, примера 202 и примера 203, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции с подходящими способами сочетания.

Пример	Структура	Способ реакции сочетания	Спектральные данные
203		D	LC-MS: 575,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,57 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,88—7,86 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,00 (t, J = 6,1, 6,1 Гц, 2H), 3,91 (t, J = 4,6, 4,6 Гц, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,31 (s, 4H), 3,08 (d, J = 5,0 Гц, 3H), 2,89 (t, J = 6,5, 6,5 Гц, 2H), 2,23 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 2,11—2,08 (m, 2H), 7,63—7,62 (m, 1H).
204		E	LC-MS: 502,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,35 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,47—7,44 (m, 2H), 7,20 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,60—6,32 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90—3,88 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,30 (brs, 2H), 2,19—2,14 (m, 5H).
205		D	LC-MS: 528,1 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81—3,79 (m, 3H), 3,67—3,63 (m, 3H), 3,61 (s, 4H), 3,48 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,99 (s, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,30—2,25 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).
206		D	LC-MS: 528,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 8,41 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,41 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,84 (s, 1H), 3,73 (d, J = 13,0 Гц, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,42 (q, J = 8,9, 8,6, 8,6 Гц, 2H), 7,12—7,03 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,65 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 2,32—2,20 (m, 3H), 2,15 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 2,04 (s, 3H), 7,72—7,64 (m, 1H).
207		D	LC-MS: 487,2 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,93 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,13—3,12 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,61 (s, 7H), 2,14 (dd, J = 8,4, 4,1 Гц, 5H), 2,07 (s, 3H).
208		D	LC-MS: 521,15 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 6,75 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,61—4,59 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,76 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 3,65 (s, 8H), 2,97 (s, 2H), 2,18 (dd, J = 8,9, 4,8 Гц, 4H), 2,09 (d, J = 1,2 Гц, 4H), 7,11—7,10 (m, 1H).

209		D	<p>LC-MS: 521,2 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,55 (s, 1H), 7,40 (t, J = 1,0, 1,0 Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,76 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 3,63 (d, J = 8,1 Гц, 7H), 2,97 (s, 2H), 2,15 (d, J = 5,5 Гц, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,71 (s, 1H).</p>
210		D	<p>LC-MS: 521,3 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,55 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,42—7,39 (m, 2H), 7,10 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,62—4,60 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (td, J = 4,0, 3,8, 2,4 Гц, 2H), 3,63 (d, J = 7,0 Гц, 7H), 2,96 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 2,17—2,10 (m, 4H), 2,09 (d, J = 1,2 Гц, 3H).</p>
211		D	<p>LC-MS: 562,1 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,55 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,76—3,70 (m, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,48—3,46 (m, 1H), 3,00 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 5,84—5,83 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,32 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 2,24 (q, J = 3,7, 3,7, 3,3 Гц, 1H), 2,13 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 6,75—6,74 (m, 1H).</p>
212		D	<p>LC-MS: 562,1 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,55 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,60—5,58 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81—3,69 (m, 5H), 3,64 (s, 3H), 3,48—3,47 (m, 1H), 2,97 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 2,85 (d, J = 4,9 Гц, 3H), 2,33—2,25 (m, 2H), 2,14—2,07 (m, 5H), 7,10—7,07 (m, 1H).</p>
213		D	<p>LC-MS: 537,2 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D6) δ 7,76 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,95 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 4,16—4,13 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,57 (s, 5H), 3,30 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,09—2,05 (m, 2H), 1,97 (d, J = 1,2 Гц, 3H).</p>
214		D	<p>LC-MS: 501,1 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,54 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,32 (dd, J = 9,8, 6,3 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (dd, J = 9,7, 4,3 Гц, 2H), 3,73 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,97 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 2,13 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).</p>

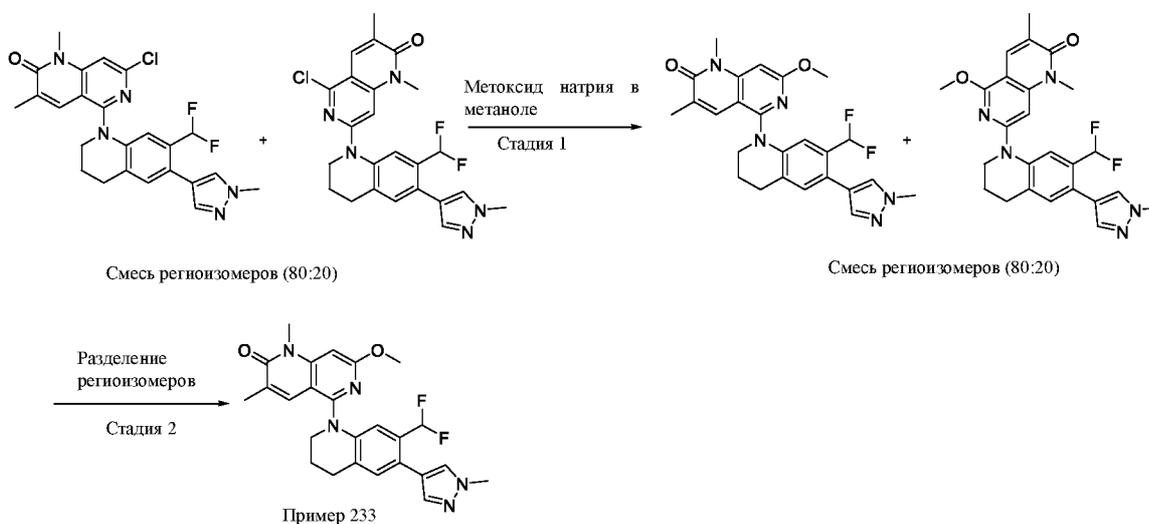
215		D	<p>LC-MS: 537,3 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 7,76 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,58 (s, 5H), 2,92 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 2,08 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 1,97 (d, J = 1,2 Гц, 3H).</p>
216		D	<p>LC-MS: 562,3 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,76 (d, J = 5,2 Гц, 3H), 3,58—3,50 (m, 6H), 2,97 (s, 2H), 2,30 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 2,15 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (d, J = 2,6 Гц, 4H).</p>
217		D	<p>LC-MS: 574,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 3,74 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,13 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,13—2,10 (m, 5H), 1,96 (s, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,54 (s, 2H), 3,87—3,84 (m, 2H), 7,55 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 7,42—7,41 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,82—6,81 (m, 1H), 3,95 (s, 3H).</p>
218		D	<p>LC-MS: 547,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 3,82 (s, 2H), 3,73 (d, J = 5,6 Гц, 3H), 3,59 (dd, J = 10,8, 1,7 Гц, 5H), 2,96 (s, 2H), 2,12—2,10 (m, 7H), 1,99 (t, J = 3,7, 3,7 Гц, 2H), 3,95—3,93 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,44 (d, J = 3,8 Гц, 2H).</p>
219		D	<p>LC-MS: 533,2 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 6,45 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,74—4,72 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 5,00—4,98 (m, 1H), 3,74 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,54 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 3,39 (s, 1H), 2,96 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 6,79—6,78 (m, 1H), 2,14 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,10—7,09 (m, 1H), 2,10—2,08 (m, 3H), 1,94 (s, 2H).</p>
220		D	<p>LC-MS: 499,2 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,82 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,85 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (brs, 2H), 3,62 (brs, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).</p>

221		D	<p>LC-MS: 513,5 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,82 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,85—3,82 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,58—3,45 (m, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,10—2,02 (m, 6H), 1,63 (brs, 2H).</p>
222		D	<p>LC-MS: 448,3 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ 7,64 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,69—6,61 (m, 1H), 6,5—6,3 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,77—3,73 (m, 4H), 3,66—3,61 (m, 6H), 2,96 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 2,14—2,11 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,6 (d, J = 3,9 Гц, 4H), 1,2 (s, 3H).</p>
223		D	<p>LC-MS: 434,3 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,58—6,30 (3m, 1H), 6,06 (s, 1H), s 3,94 (s, 3H), 3,77—3,74 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,62—3,60 (m, 4H), 2,96 (brs, 2H), 2,52—2,49 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,13—2,09 (m, 5H).</p>
224		D	<p>LC-MS: 533,5 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,56 (s, 1H), 7,43—7,41 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,60—6,33 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,86 (s, 4H), 4,22 (s, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,76—3,73 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,98 (brs, 2H), 2,17—2,14 (m, 2H), 2,10 (s, 3H).</p>
225		D	<p>LC-MS: 547,5 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,54 (s, 1H), 7,41—7,39 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,54—6,35 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,71 (d, J = 6 Гц, 2H), 4,64 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,75 (d, J = 5,4 Гц, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,51—3,49 (m, 2H), 2,97—2,95 (m, 1H), 2,33—2,30 (m, 2H), 2,16—2,12 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,61 (s, 3H).</p>

226		D	<p>LC-MS: 523,3 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,90 (s, 1H), 7,61—7,34 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,39 (s, 3H), 3,83—3,80 (m, 6H), 3,66 (s, 3H), 3,57—3,55 (m 4H), 3,02 (brs, 2H), 2,20—2,10 (m, 5H).</p>
227		D	<p>LC-MS: 511,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,35 (s, 1H), 7,25—7,23 (m, 1H), 6,70—6,61 (m, 1H), 6,53 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,0—4,98 (m, 1H), 4,59 (brs, 1H), 4,13—4,10 (m, 1H), 3,91—3,88 (m, 1H), 3,74—3,68 (m, 2H), 3,62 (d, J = 7,8 Гц, 3H), 3,60—3,54 (m, 4H), 2,93 (brs, 2H), 2,29—2,17 (m, 1H), 2,17—2,08 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,04—1,99 (m, 2H), 1,76—1,72 (m, 2H).</p>
228		D	<p>LC-MS: 511,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,37 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,47—6,44 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,61 (brs, 1H), 4,1—4,05 (m, 2H), 3,9—3,8 (m, 1H), 3,76—3,742 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,62—3,58 (m, 3H), 2,93 (brs, 2H), 2,45—2,43 (m, 1H), 2,16—2,13 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,05—2,0 (m, 1H), 1,57 (s, 4H).</p>
229		D	<p>LC-MS: 512,2 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,96 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,99 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 3,88 (dt, J = 12,8, 5,1, 5,1 Гц, 2H), 3,69 (dt, J = 3,7, 1,8, 1,8 Гц, 1H), 3,64 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 3,56 (d, J = 1,1 Гц, 3H), 3,22 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 2,82 (s, 2H), 2,20 (d, J = 1,1 Гц, 3H), 2,10—2,03 (m, 5H), 1,85 (d, J = 5,2 Гц, 3H).</p>
230		D	<p>LC-MS: 441,15 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,36 (s, 1H), 7,15 (d, 7,6 Гц, 1H), 6,78—6,76 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,46—6,22 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,61 (brs, 1H), 3,73 (brs, 2H), 3,64—3,58 (m, 6H), 2,96 (brs, 2H), 2,13—2,12 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,56 (brs, 3H).</p>
231		D	<p>LC-MS: 482,1 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,36 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,59 (s, 1H) 3,76—3,70 (m, 4H), 3,63 (d, J = 3,7 Гц,</p>

			3H), 3,47 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,97 (dd, J = 25,2, 6,8 Гц, 3H), 2,85 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,31—2,25 (m, 2H), 2,12 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 2,07 (d, J = 3,7 Гц, 3H), 6,49—6,48 (m, 1H).
232		D	LC-MS: 501,15 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,77 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,79—3,75 (m, 2H), 3,64 (d, J = 5,5 Гц, 5H), 3,48 (s, 3H), 2,89 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 2,18—2,11 (m, 6H), 2,06 (s, 3H).

Пример 233. 5-(7-(Дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-7-метокси-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он



Стадия 1. Синтез 5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-7-метокси-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он

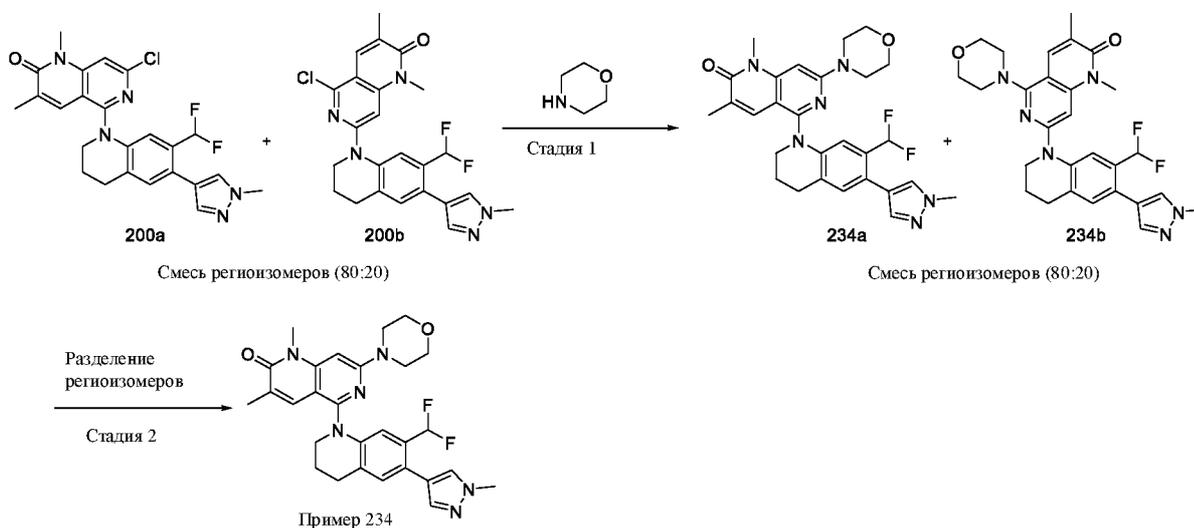
В смесь E00a и E200b (150 мг, 0,32 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли метоксид натрия (20 мг, 46,5 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь нагревали до 70°C в течение 48 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т., добавляли воду, экстрагировали этилацетатом, экстракты высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. LC-MS: 501,15 [M+H]⁺;

Стадия 2. Разделение 5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-7-метокси-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она и 7-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-5-метокси-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она

15 Остаток, полученный на стадии 1, очищали с помощью препаративной HPLC с применением подвижной фазы, содержащей 0,02% гидроксида аммония в воде и

ацетонитриле, в колонке: KINETEX EVO C18 (21,2 мм × 150 мм) со скоростью потока 20 мл/минута. Таким образом получали 5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-7-метокси-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-он (30 мг, 20,1%) LC-MS: 466,3 [M+H]⁺. 1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,57 (t, J = 1,0, 1,0 Гц, 1Н), 7,47—7,43 (m, 2Н), 7,14 (d, J = 1,5 Гц, 1Н), 6,75 (s, 1Н), 6,48—6,43 (m, 1Н), 6,33 (d, J = 1,2 Гц, 1Н), 3,98—3,96 (m, 3Н), 3,93—3,92 (m, 3Н), 3,81 (t, J = 5,4, 5,4 Гц, 2Н), 3,68—3,67 (m, 3Н), 2,99 (d, J = 6,5 Гц, 2Н), 2,18 (d, J = 6,3 Гц, 2Н), 2,13 (t, J = 1,2, 1,2 Гц, 3Н).

Пример 234. 5-(7-(Дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-7-морфолино-1,6-нафтиридин-2(1Н)-он



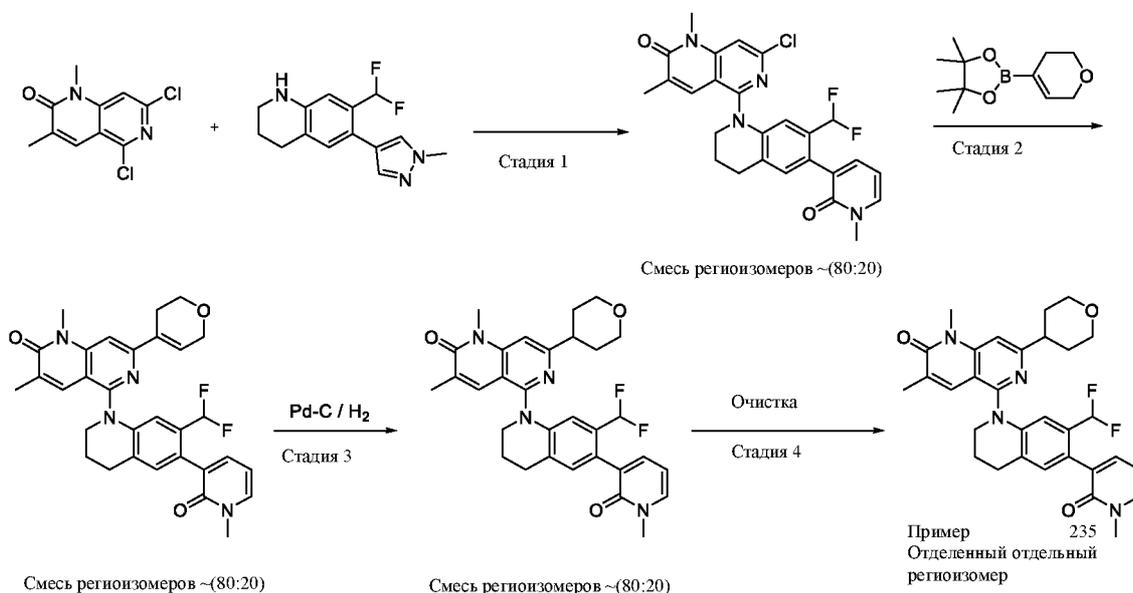
Стадия 1. Синтез 5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-7-морфолино-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она и 7-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-5-морфолино-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она

В раствор смеси при соотношении примерно 80:20 7-хлор-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она и 5-хлор-7-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она (200 мг, 0,43 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли морфолин (110 мг, 1,28 ммоль) и нагревали до 110°C в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли воду. Отделенное твердое вещество фильтровали и высушивали. LC-MS: 520,8 [M+H]⁺;

Стадия 2. Очистка 5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-7-морфолино-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она и 7-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-5-морфолино-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она

5 Неочищенное твердое вещество, полученное на стадии 1, очищали с помощью препаративной HPLC с применением подвижной фазы, состоящей из 0,01% TFA в ацетонитриле в воде, с применением колонки ZZORBAX ECLIPSE C18 (150 мм × 20 мм); 5,0 мк со скоростью потока 20 мл в минуту. Таким образом получали чистый 5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-7-морфолино-1,6-нафтиридин-2(1Н)-он (30 мг, 13,4%). LC-MS: 520,8 [M+H]⁺; 1Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ 7,55 (d, J = 0,7 Гц, 1Н), 7,41 (d, J = 3,0 Гц, 2Н), 7,11 (s, 1Н), 6,78 (s, 1Н), 6,12 (s, 1Н), 3,95 (s, 3Н), 3,82 (dd, J = 5,8, 3,8 Гц, 4Н), 3,77 (d, J = 5,7 Гц, 2Н), 3,66 (s, 3Н), 3,56 (dd, J = 5,6, 4,1 Гц, 4Н), 2,98 (d, J = 6,5 Гц, 2Н), 2,15 (d, J = 5,9 Гц, 2Н), 2,10 (d, J = 1,2 Гц, 4Н).

15 **Пример 235.** 5-(7-(Дифторметил)-6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,6-нафтиридин-2(1Н)-он



Стадия 1. Синтез 7-хлор-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она

В раствор смеси при соотношении примерно 80:20 7-хлор-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она и 5-хлор-7-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (300 мг, 1,03 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли карбонат калия (430 мг, 3,09 ммоль), *Rac*-BINAP (130 мг, 0,21 ммоль), Pd₂(dba)₃ (90 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры экстрагировали 10% раствором метанола в DCM, органическую часть высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенной смеси региоизомеров (80:20) 7-хлор-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она и 5-хлор-7-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она. LC-MS: 497,2 [M+H]⁺;

Стадия 2. Синтез 5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-7-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она

Дегазированный раствор 7-хлор-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (80 мг, 0,16 ммоль) и 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (50 мг, 0,24 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (2 мл) и воде (0,5 мл). Затем в смесь добавляли Pd(Amphos)Cl₂ (10 мг, 0,02 ммоль) и карбонат калия (70 мг, 0,48 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение пропускали через флэш-колонку с применением хроматографии CombiFlash® с применением 90% этилацетата в гексане в качестве элюента, с получением смеси региоизомеров (~80:20) 5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-7-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она и 7-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3,4-дигидрохинолин-

1(2H)-ил)-5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (150 мг). LC-MS: 545,0 [M+H]⁺;

Стадия-3. 5-(7-(Дифторметил)-6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он

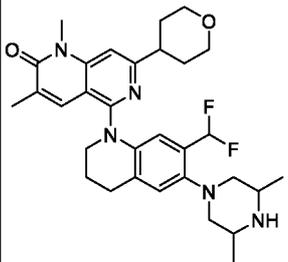
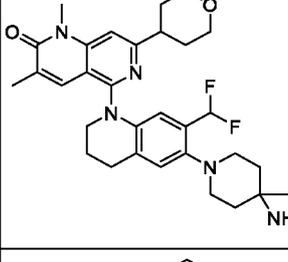
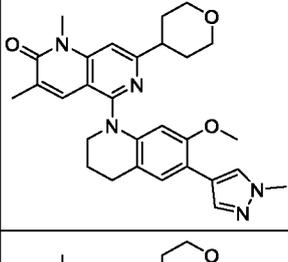
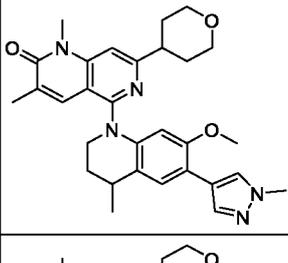
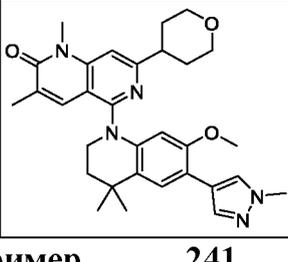
В раствор смеси E235b (150 мг, 0,28 ммоль) добавляли 10% Pd-C (0,3 г, 300 вес. %) в смеси 1:1 этилацетата и этанола (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при положительном давлении водорода из баллона в течение 24 ч. Pd-C отфильтровывали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения. Данное соединение очищали препаративной с помощью TLC с элюированием с помощью 10% метанола в DCM, с получением смеси региоизомеров 5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она и 7-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (24 мг).

Стадия 4. Очистка 5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она

Региоизомеры, полученные на стадии 3, разделяли с помощью препаративной HPLC с применением колонки: ZORBAX (21,2 мм × 150 мм) и элюентов А = 0,1% TFA в воде; В = CAN в программе градиента 40% В на 0-й минуте, 50% на 2-й минуте и 60% на 10-й минуте. В результате получали (20 мг, 13,075). LC-MS: 547,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,75—6,71 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,59 (d, J = 4,3 Гц, 2H), 2,97 (d, J = 10,1 Гц, 2H), 2,18 (d, J = 1,2 Гц, 5H).

Приведенные ниже примеры (236—240) получали в соответствии с протоколами, описанными в синтезе примера 235, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции с подходящими способами сочетания.

Пример	Структура	Спектральные данные
--------	-----------	---------------------

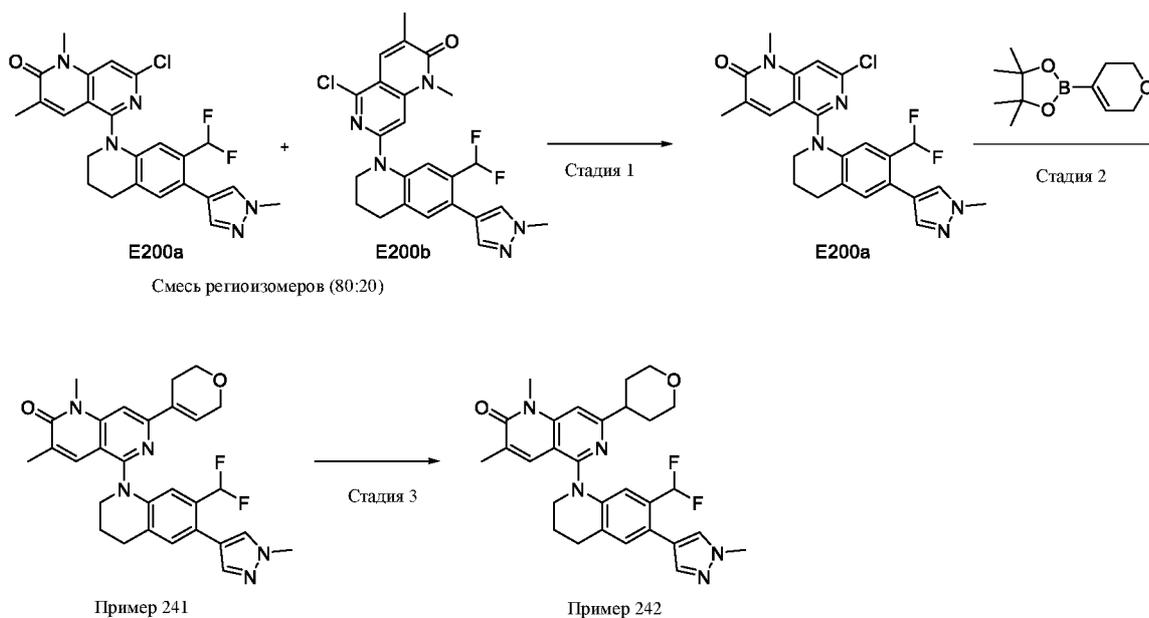
236		LC-MS: 552,4 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,51 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,94—6,85 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,09—4,06 (m, 2H), 3,75—3,74 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,56—3,50 (m, 3H), 3,06—3,02 (m, 2H), 2,95—2,92 (m, 3H), 2,87—2,84 (m, 2H), 2,40—2,35 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,12—2,10 (m, 3H), 1,93—1,87 (m, 4H), 1,10—1,08 (m, 6H).
237		LC-MS: 552,4 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,50 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,74—3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,54—3,49 (m, 2H), 2,94—2,91 (m, 5H), 2,80—2,77 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,09 (s, 2H), 1,92—1,87 (m, 4H), 1,71—1,66 (m, 3H), 1,56 (brs, 1H), 1,19 (s, 3H).
238		LC-MS: 500,3 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,11—4,08 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,880—3,77 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,55—3,54 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,05—2,95 (m, 1H), 2,93—2,90 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 2H), 1,93—1,89 (m, 4H).
239		LC-MS: 514,3 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,9 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,58—3,52 (m, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,07—3,05 (m, 2H), 2,14 (brs, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,96—1,91 (m, 4H), 1,43—1,41 (m, 3H).
240		LC-MS: 528,4 [M+H] ⁺ ; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,78 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (brs, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,58—3,52 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,98—2,97 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,97—1,91 (m, 6H), 1,43— (s, 6H).

Пример 241.

5-(7-(Дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-7-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он;

пример 242.

5-(7-(Дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он;



Стадия 1. Синтез 7-хлор-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она

5 Растворили смесь (80:20) региоизомеров 7-хлор-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она и 5-хлор-7-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она (1000 мг, 3,7 ммоль) в этилацетате (4 мл, ~4 вес/об.), после соскребания шпателем соединение, представляющее собой 7-хлор-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-он, начало отделяться в виде твердого осадка. 10 Полученное отстаивали в течение 48 ч., осадок фильтровали и промывали холодным этилацетатом, и высушивали с получением единственного изомера (750 мг, 42,02%) LC-MS: 470,4 [M+H]⁺;

15 Стадия 2. Синтез 5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-7-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она

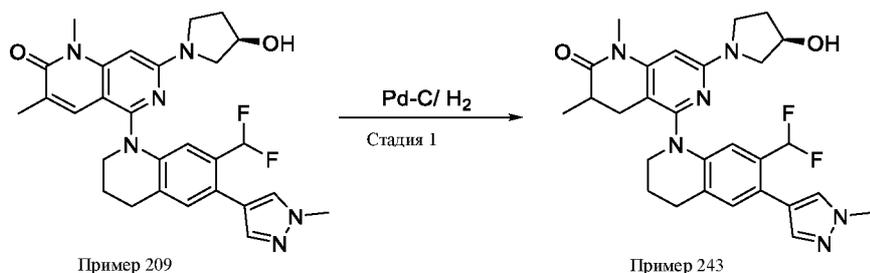
20 Дегазированный раствор 7-хлор-5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1Н)-она (750 мг, 0,103 ммоль) и 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (402 мг, 1,2 ммоль) в диоксане (16 мл) и воде (4 мл). Затем в смесь добавляли Pd(Amphos)Cl₂ (560 мг, 0,08 ммоль) и карбонат карбоната калия (660 мг, 4,7 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение перекристаллизовывали с этилацетатом и промывали диэтиловым эфиром с получением чистого указанного в заголовке соединения (600 мг, 72,6%). LC-MS: 518,3 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,55 (d, J = 0,4 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,58—6,25 (m, 1H), 4,39 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 3,97—3,95 (m, 2H), 3,94 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 3,85—3,82 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,99 (brs, 2H), 2,64 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 2,18—2,17 (m, 2H), 2,15 (d, J = 1,6 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез 5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она

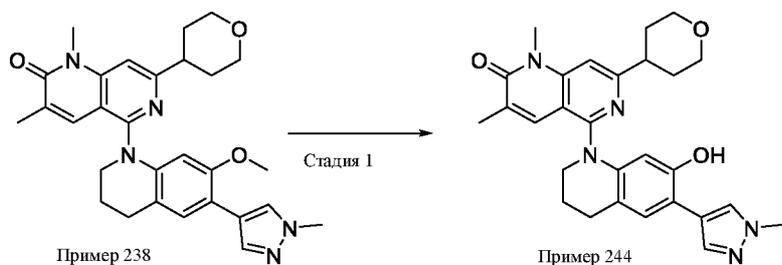
В раствор 5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-7-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (2300 мг, 4,4 ммоль) добавляли 10% Pd-C (1,655 г, 1,55 ммоль) в этилацетате (100 мл) и THF (30 мл). Смесь перемешивали при положительном давлении водорода из баллона в течение 12 ч. Pd-C отфильтровывали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения. Данное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии с применением от 40 до 60% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Его дополнительно перекристаллизовывали в этилацетате с получением 5-(7-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (1200 мг, 51,9%). LC-MS: 520,5 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,58—6,43 (m, 1H), 4,13—4,08 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,76—3,82 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,58—3,50 (m, 3H), 2,93—3,02 (m, 3H), 2,20—2,12 (m, 5H), 1,99—1,84 (m, 4H).

Пример 243. 5-(7-(Дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-7-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-1,3-диметил-3,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2(1H)-он



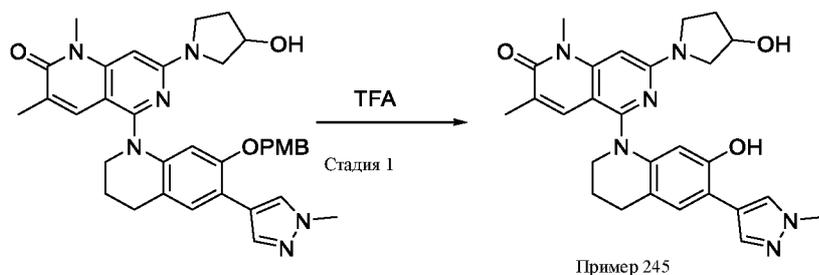
Гидрогенизировали раствор (R)-5-(7-(диформетил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-7-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (19 мг, 0,039 ммоль) в этаноле (10 мл) в реакторе Парра с применением 10% палладия на угле (19 мг) при 70 фунтов/кв. дюйм в течение 4 дней. Затем смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения (20 мг, 95,68%). LC-MS: 523,2 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 3,60 (s, 4H), 3,37—3,36 (m, 3H), 1,16 (s, 3H), 2,91—2,90 (m, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,73—1,73 (m, 1H), 2,26—2,25 (m, 1H), 2,13 (dd, J = 6,4, 2,2 Гц, 4H), 3,73—3,72 (m, 2H), 7,52—7,50 (m, 1H), 7,40—7,40 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 7,06—7,05 (m, 1H), 5,83—5,82 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,58 (s, 1H).

Пример 244. 5-(7-Гидрокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он



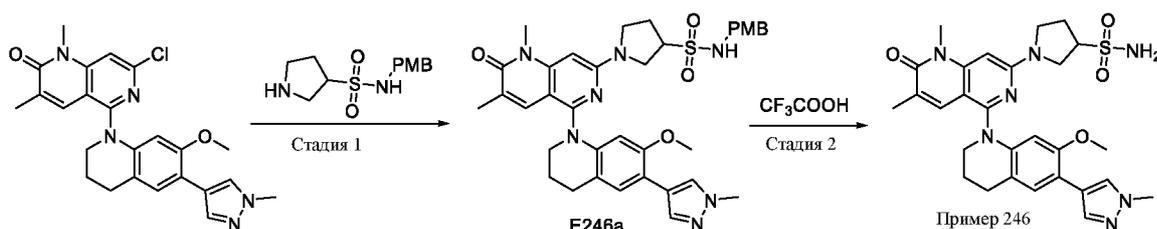
Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в примере 194, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (10 мг, 20,5%). LC-MS: 486,3 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (brs, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,56—3,52 (m, 2H), 3,02—2,89 (m, 3H), 2,15 (s, 2H), 2,12 (d, J = 0,8 Гц, 3H), 1,94—1,88 (m, 4H).

Пример 245. 5-(7-Гидрокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-7-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он



Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в примере 161, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (20 мг, 13,7%). LC-MS: 487,1 [M+H]⁺;
 5 ¹H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-D) δ 7,70—7,69 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,07 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,61—3,55 (m, 2H), 3,5 (s, 3H), 2,86—2,82 (m, 3H), 2,13—2,10 (m, 4H), 2,0 (s, 3H).

Пример 246. 1-(5-(7-Метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)пирролидин-3-сульфонамид



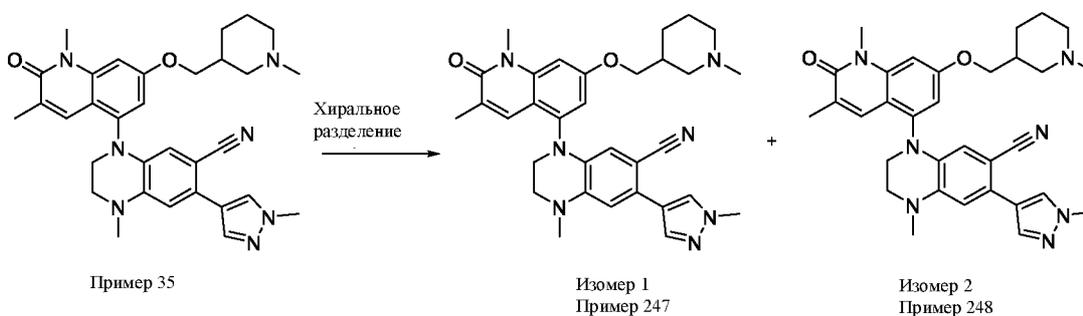
Стадия 1. Синтез 1-(5-(7-метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)-N-(4-метоксибензил)пирролидин-3-сульфонамида

15 Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в примере 202, с применением промежуточных соединений 7-хлор-5-(7-метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она и N-(4-метоксибензил)пирролидин-3-сульфонамида с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и
 20 условиями реакции. LC-MS: 564,1 [M+H]⁺;

Стадия 2. Синтез 1-(5-(7-метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)пирролидин-3-сульфонамида

Данное соединение получали с применением протокола, подобного описанному в примере 62, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количествами реагентов, растворителями и условиями реакции (10 мг, 35,48%). LC-MS: 487,1 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-D) δ 7,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,43—7,41 (m, 1H), 7,2 (s, 1H), 6,0 (s, 1H), 5,8 (s, 1H), 4,75—4,71 (m, 2H), 4,0—3,9 (m, 2H), 3,94—3,90 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,79—3,72 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,61—3,58 (m, 1H), 3,48 (d, J = 6 Гц, 3H), 2,58—2,49 (m, 2H), 2,17—2,09 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

Пример 247 и пример 248. 4-(1,3-Диметил-7-((1-метилпиперидин-3-ил)метокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрил



Энантиомеры рацемического соединения, представляющего собой 4-(1,3-диметил-7-((1-метилпиперидин-3-ил)метокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбонитрил, разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC с получением двух разделенных энантиомеров (изомер 1, пример 247, и изомер 2, пример 248).

Данные характеристик изомера 1 (примера 247): LC-MS: 552,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, DMSO-D₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,94 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,88 (t, J = 1,9, 1,9 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 5,91 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 4,02 (m, 3H), 3,88 (d, J = 1,5 Гц, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,68 (d, J = 1,5 Гц, 3H), 3,53—3,48 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,83 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 2,64—2,61 (m, 1H), 2,40—2,37 (m, 1H), 2,16 (s, 4H), 2,05 (s, 4H), 1,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,52—1,48 (m, 1H).

Данные характеристик изомера 2 (примера 248): LC-MS: 552,4 [M+H]⁺; 1H-ЯМР (600 МГц, DMSO-D₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,71 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,02 (t, J = 11,7, 5,2, 5,2 Гц, 2H), 3,88 (d, J = 1,5 Гц, 3H), 3,82—3,75 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,54—3,48 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,84 (s,

1H), 2,61 (t, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (s, 4H), 1,91 (s, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,76—1,62 (m, 3H), 1,50 (m, 1H).

Приведенные ниже соединения-изомеры (249—252) разделяли с помощью процедуры, подобной описанной в примере 247 и примере 248, с подходящими изменениями в способах разделения, как показано в таблице.

Пример	Структура	Способ разделения	Спектральные данные
249	Изомер 1 примера 99	Колонка: Chiralpak IH (250 мм × 20 мм); подвижная фаза: гексан (A); 50% этанола в метаноле (B); поток: 15 мл; изократическое элюирование: 60:40 (A:B).	LC-MS: [M+H] ⁺ ; 412,3; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,58 (s, 1H), 7,09—6,9 (m, 1H), 6,75—6,62 (m, 3H), 6,65—6,49 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (brs, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70—3,61 (m, 2H), 3,39—3,48 (brs, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,55—2,46 (m, 3H), 2,14 (s, 3H).
250	Изомер 2 примера 99	Колонка: Chiralpak IH (250 мм × 20 мм); подвижная фаза: гексан (A); 50% этанола в метаноле (B); поток: 15 мл; изократическое элюирование: 60:40 (A:B).	LC-MS: [M+H] ⁺ ; 412,3; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,58 (s, 1H), 7,09—6,9 (m, 1H), 6,75—6,62 (m, 3H), 6,65—6,49 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (brs, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70—3,61 (m, 2H), 3,39—3,48 (brs, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,55—2,46 (m, 3H), 2,14 (s, 3H).
251	Изомер 1 примера 227	Колонка: Regis (s, s) whelk-01, (250 мм × 21,2 мм); Подвижная фаза: гексан (A); 0,1% диэтиламина в 50% растворе этанола в метаноле (B); поток: 15 мл Изократическое элюирование: 50:50 (A:B)	LC-MS: [M+H] ⁺ ; 510,6; LC-MS: [M+H] ⁺ ; 510,6; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,35 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,61 (t, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,8 (s, 1H), 5,02—4,89 (m, 1H), 4,6 (brs, 1H), 4,23—4,18 (m, 1H), 3,86—3,78 (m, 1H), 3,73—3,70 (m, 2H), 3,62—3,57 (m, 7H), 2,93 (brs, 2H), 2,61—2,57 (m, 1H), 2,11—2,05 (m, 9H), 1,6—1,42 (m, 2H).
252	Изомер 2 примера 227	Колонка: Regis (s,s) whelk- 01, (250 мм × 21,2 мм); Подвижная фаза: гексан (A); 0,1% диэтиламина в 50% растворе этанола в метаноле (B); поток: 15 мл Изократическое элюирование: 50:50 (A:B)	LC-MS: [M+H] ⁺ ; 510,6; 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ 7,35 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,61 (t, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,8 (s, 1H), 5,02—4,89 (m, 1H), 4,6 (brs, 1H), 4,23—4,18 (m, 1H), 3,86—3,78 (m, 1H), 3,73—3,70 (m, 2H), 3,62—3,57 (m, 7H), 2,93 (brs, 2H), 2,61—2,57 (m, 1H), 2,11—2,05 (m, 9H), 1,6—1,42 (m, 2H).

Пример P1. TR-FRET анализ СВР

Способность соединений ингибировать фермент CREBBP тестировали в анализе вытеснения TR-FRET с применением рекомбинантного бромодомена CREBBP, полученного от BPS Bioscience, США. Буфер для анализа представлял собой 50 мМ

HEPES (pH 7,5), 50 mM NaCl, 0,008% Brij 35, 0,01% BSA, 1 mM TCEP. Инкубировали 50 нМ CREBBP и 500 нМ биотинилированного лиганда при комнатной температуре в течение 30 минут, реакцию инициировали путем добавления предварительно инкубированной смеси фермент-лиганд к исследуемым соединениям. Через 60 мин. инкубации реакцию останавливали путем добавления стоп-смеси, содержащей 1 нМ антитела LANCE Europium-anti-6xHis (Perkin Elmer, США) и 40 нМ смеси аллофикоцианин-стрептавидин Sure Light (Perkin Elmer, США). Флуоресцентное излучение образцов при 665 и 615 нм измеряли при значении длины волны возбуждения 340 нм и строили на графике их соотношение в зависимости от концентрации соединения для получения кривой доза-эффект. Процент ингибирования испытываемых соединений рассчитывали с применением соотношения контрольных значений ферментативной активности. Результаты приведены ниже.

Пример	% ингибирования (10 мкМ)
1	99
5	38
6	100
7	90
35	96
36	100
37	100
38	98
42	96
46	98
50	90
51	99

Пример	% ингибирования (10 мкМ)
52	83
54	91
58	91
78	25
101	27
126	46
188	25
190	52
192	47
247	95
248	100

В вышеупомянутых процедурах анализа проводили скрининг выбранных соединений по настоящему изобретению и определяли значения IC_{50} путем подгонки данных доза-эффект к уравнению сигмоидальной кривой подгонки с применением программного обеспечения Graphpad Prism V7. Результаты сведены в группы А, В и С в таблице, приведенной ниже. В данном документе группа «А» относится к значениям IC_{50} ниже 0,05 мкМ, группа «В» относится к значениям IC_{50} от 0,051 до 0,1 мкМ (оба включительно), и группа «С» относится к значениям IC_{50} выше 0,01 мкМ.

Группа	Пример
А	1, 2, 7, 9-23, 25, 26, 28-32, 34-43, 45, 47-49, 53, 56, 59-61, 65-69, 71-73, 76, 84, 86, 88, 90, 91, 94-95, 98, 104, 105, 108-110, 112, 115, 127, 132, 134, 136, 140, 142, 146, 150, 153, 158, 162, 165, 167-171, 176, 178, 179, 181-183, 195, 200, 201, 208-219, 222-225, 228, 234-238, 242, 244, 245, 247, 248 и 251.

В	27, 33, 55, 58, 63, 70, 79, 82, 85, 87, 93, 96, 99, 100, 106, 107, 116, 124, 128, 130, 133, 135, 141, 143-145, 147, 134, 151, 152, 154, 155-157, 159, 164, 166, 174, 177, 180, 186, 205, 226, 227, 232, 233, 239, 241 и 246.
С	3, 6, 8, 24, 44, 46, 50-52, 54, 57, 62, 74, 75, 77, 80, 81, 83, 89, 97, 102, 103, 111, 114, 117-123, 129, 131, 137-139, 148, 160, 161, 163, 175, 184, 185, 187, 189, 191, 193, 196-199, 203-207, 220, 221, 230, 243, 250 и 252.

Пример Р2. TR-FRET анализ Р300

Способность соединений ингибировать фермент Р300 тестировали в анализе вытеснения TR-FRET с применением рекомбинантного бромодомена Р300, полученного от BPS Bioscience, США. Буфер для анализа представлял собой 50 мМ НЕРЕС (рН 7,5), 50 мМ NaCl, 0,008% Brij 35, 0,01% BSA, 1 мМ ТСЕР. Инкубировали 50 нМ Р300 и 500 нМ биотинилированного лиганда при комнатной температуре в течение 30 минут, реакцию инициировали путем добавления предварительно инкубированной смеси фермент-лиганд к исследуемым соединениям. Через 60 мин. инкубации реакцию останавливали путем добавления стоп-смеси, содержащей 1 нМ антитела LANCE Europium-anti-6xHis (Perkin Elmer, США) и 40 нМ смеси аллофикоцианин-стрептавидин Sure Light (Perkin Elmer, США). Флуоресцентное излучение образцов при 665 и 615 нм измеряли при значении длины волны возбуждения 340 нм и строили на графике их соотношение в зависимости от концентрации соединения для получения кривой доза-эффект.

В вышеупомянутых процедурах анализа проводили скрининг выбранных соединений по настоящему изобретению и определяли значения IC_{50} путем подгонки данных доза-эффект к уравнению сигмоидальной кривой подгонки с применением программного обеспечения Graphpad Prism V7. Результаты сведены в группы А, В и С в таблице, приведенной ниже. В данном документе группа «А» относится к значениям IC_{50} ниже 25 нМ, группа «В» относится к значениям IC_{50} от 25,01 нМ до 50 нМ (оба включительно), и группа «С» относится к значениям IC_{50} выше 50 мкМ.

Группа	Пример
А	1, 2, 9, 11-14, 16, 23, 35-37, 39, 48, 60, 69, 71, 72, 94, 108, 176, 178, 180, 201, 209, 211, 212, 215, 234, 242, 247 и 248.
В	10, 15, 18-20, 25, 40, 42, 62, 67, 68, 86, 195, 210 и 225.
С	3, 6-8, 17, 38, 54, 57, 77, 80, 134, 146 и 224.

Пример Р3. TR-FRET анализ BRD4 FL

Способность соединений ингибировать фермент BRD4 FL тестировали в анализе вытеснения TR-FRET с применением рекомбинантного бромодомена BRD4 FL,

полученного в лаборатории авторов изобретения. Буфер для анализа представлял собой 50 mM HEPES (pH 7,5), 50 mM NaCl, 500 мкМ CHAPS. Инкубировали 10 нМ BRD4 FL и 300 нМ биотинилированного ацетилгистона H4 (Lys 5, 8, 12, 16) (Millipore, США) при комнатной температуре в течение 30 минут, реакцию инициировали путем добавления предварительно инкубированной смеси фермент-лиганд к исследуемым соединениям. Через 30 мин. инкубации реакцию останавливали путем добавления стоп-смеси, содержащей 1 нМ криптата стрептавидина европия (Cisbio, США) и 5 нМ Mab ANTI 6HIS-XL665 (Cisbio, США), разбавленных в буфере для анализа, содержащем 2,4 М фторида калия. Флуоресцентное излучение образцов при 665 и 615 нм измеряли при значении длины волны возбуждения 340 нм и строили на графике их соотношение в зависимости от концентрации соединения для получения кривой доза-эффект. Процент ингибирования испытуемых соединений рассчитывали с применением соотношения контрольных значений ферментативной активности. Результаты приведены ниже.

Пример	% ингибирования (10 мкМ)
7	77
26	24
42	81
52	35
54	48
69	39
79	56
98	56
103	36
104	48
106	16
107	15
112	44
116	50
120	34
122	33
127	32
130	48
131	52

Пример	% ингибирования (10 мкМ)
137	26
139	43
147	66
148	55
151	49
152	48
153	45
156	47
157	41
161	16
163	16
164	38
165	51
199	45
204	12
205	43
217	46
230	21
241	22

В вышеупомянутых процедурах анализа проводили скрининг выбранных соединений по настоящему изобретению и определяли значения IC₅₀ путем подгонки данных доза-эффект к уравнению сигмоидальной кривой подгонки с применением программного обеспечения Graphpad Prism V7. Результаты сведены в группы А, В и С

в таблице, приведенной ниже. В данном документе группа «А» относится к значению IC_{50} ниже 2 мкМ, группа «В» относится к значению IC_{50} от 2,01 до 5 мкМ (оба включительно), и группа «С» относится к значению IC_{50} выше 5 мкМ.

Группа	Пример
А	1-3, 7-20, 22-25, 28-30, 32, 34-43, 45, 47, 48, 50, 53, 56, 58, 60-63, 67, 71, 76, 80, 81, 90, 93, 99, 115, 124, 140, 141, 155, 158, 168, 169, 171, 174, 177, 178, 197, 201, 209, 210-213, 215, 216, 222-225, 228, 232, 234-239, 242, 244, 246-248 и 251.
В	6, 27, 29, 31, 33, 46, 51, 65, 66, 68, 70, 73, 77, 82, 83, 85-88, 91, 92, 94-96, 100, 102, 119, 129, 132, 133, 135, 136, 138, 149, 150, 154, 159, 162, 166, 167, 170, 179, 180-183, 193, 196, 198, 200, 203, 208, 214, 218-220, 226, 233, 243, 245, 249 и 250.
С	59, 72, 74-75, 108-110, 117, 118, 128, 134, 142-145, 184-187, 202, 206, 207, 221 и 229.

Включение признаков посредством ссылки

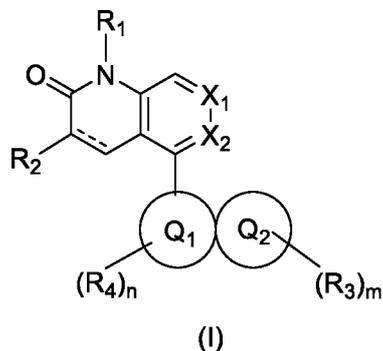
5 Все публикации и патенты, указанные в данном документе, настоящим включены посредством ссылки в полном объеме, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и отдельно указаны для включения посредством ссылки. В случае конфликта настоящая заявка, включая любые приведенные в данном документе определения, будет иметь преимущественную силу.

10 **Эквиваленты**

Несмотря на то, что рассматривали конкретные варианты осуществления заявленного изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничительным. Многие варианты настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после ознакомления с данным описанием и 15 приведенной ниже формулой изобретения. Полный объем настоящего изобретения должен быть определен ссылками на пункты формулы изобретения наряду с их полным объемом эквивалентов и описанием, вместе с такими вариациями.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где

==== представляет собой одинарную связь или двойную связь;

-X₁-X₂- представляет собой -CR_{X1}-CR_{X2}-, -N-CR_{X2}- или -CR_{X1}-N-;

R_{X1} и R_{X2} независимо представляют собой водород, -OR_a, алкил, алкинил-ОН, -N(алкил)₂, циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил; где циклоалкил, гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены 1—3 заместителями, выбранными из алкила, ацила, галогена, -CN, оксо, -NH₂, -ОН, -NHCO-алкила, -SO₂NH₂ и -CONH-алкила;

R_a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, алкокси, (гетероциклоалкил)алкил-, гетероциклоалкил, гетероарил, (гетероарил)алкил-; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 заместителями, независимо выбранными из -ОН, -COOH, -COO-алкила, алкокси, -NH(алкил)₂, -CONH-O-алкила и гетероциклоалкила, и где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из алкила, оксо и ацила;

Q₁ представляет собой 5—7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

Q₂ представляет собой конденсированное 5—6-членное гетероарильное кольцо или конденсированное бензо-кольцо;

R₁ представляет собой водород, алкил или галогеналкил;

R₂ представляет собой водород, алкил или -NH₂;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, алкил, алкокси, галогеналкил, $-CHO$, ацил, $-CONH$ -алкил, $-COO$ -алкил, $-COOH$, $-OH$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -алкил, $-SO_2N$ (алкил) $_2$, $-SO_2NH$ -арил, $-SO$ -алкил, $-SO_2$ -алкил, $-SO_2NHCO$ -алкил, $-SO_2NHCO$ -галогеналкил, $-S(O)(NH)$ -алкил, $-NHSO_2$ -алкил, $-NHCO$ -алкил, $-N$ (алкил) CO -алкил, гетероарил, гетероциклоалкил, карбоцикл или циклоалкил; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A} ; гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} ; и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C} ;

R_{3A} в каждом случае независимо представляет собой алкокси, $-OH$, $-CONHON$ или $-NHCO$ -алкил;

R_{3B} в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, $-OH$, $-COOH$, оксо, $-COO$ -алкил, $-CONH$ -алкил или $-CONH-OH$;

R_{3C} в каждом случае независимо в каждом случае независимо представляет собой алкил, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-N$ (алкил) $_2$, ацил, оксо, $-CONH$ -алкил, $-NHCO$ -алкил или $-CONH$ -алкил- OH ;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, ацил, $-CONH$ -алкил, оксо, $-SO_2$ -алкил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил; где алкил, арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1—3 вариантами R_{4A} ;

R_{4A} в каждом случае независимо представляет собой алкокси, $-COOCH_2CH_3$, $-COOH$ или $-CONH$ -алкил;

m представляет собой 1, 2, 3 или 4; и

n представляет собой 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение по п. 1, где $-X_1-X_2-$ представляет собой $-CR_{X1}-CR_{X2}-$.

3. Соединение по п. 1, где $-X_1-X_2-$ представляет собой $-CR_{X1}-N-$.

4. Соединение по п. 1, где R_1 представляет собой алкил или галогеналкил, и R_2 представляет собой алкил или амино.

5. Соединение по п. 1, где R_1 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CHF_2$.

6. Соединение по п. 1, где R_2 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-NH_2$.

7. Соединение по любому из пп. 1—6, где R_{X1} представляет собой водород, $-OR_a$, $-CH_3$, $-C\equiv CCH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, азетидинил, фуранил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиранил, дигидропиранил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазолил или изооксазолил, где каждая циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-CH_3$, $-COCH_3$, $-F$, $-CN$, оксо, $-NH_2$, $-OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$ и $-CONHCH_3$.

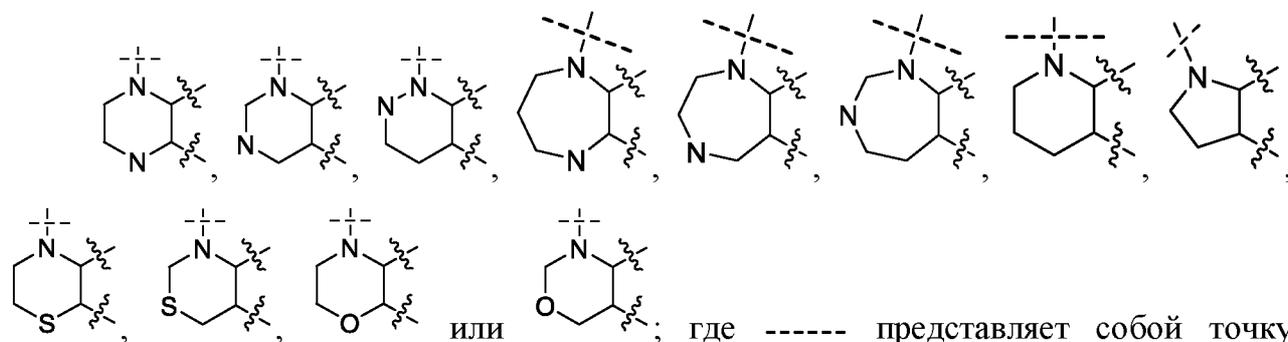
8. Соединение по п. 7, где R_a представляет собой $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2COOC(CH_3)_3$, $-CH_2$ -пиперидинил(CH_3), $-CH_2-CH_2$ -морфолин, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, азетидинил, $-CH_2$ -оксазол, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2$ -пиперизинил($COCH_3$), $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CONH(OCH_3)$, $-CHF_2$ или $-CH_2-CHF_2$.

9. Соединение по любому из пп. 1—8, где R_{X2} представляет собой водород или алкил.

10. Соединение по любому из пп. 1—9, где Q_1 представляет собой 5—6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

11. Соединение по любому из пп. 1—9, где Q_1 представляет собой 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

12. Соединение по любому из пп. 1—11, где Q_1 представляет собой



где ----- представляет собой точку присоединения к кольцу, содержащему X_1 и X_2 и \sim представляет собой точки сочленения с Q_2 .

карбоциклил или циклоалкил; где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A} ; гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} ; и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C} .

18. Соединение по п. 1, где R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, ацил, $-\text{CONH}$ -алкил, оксо, $-\text{SO}_2$ -алкил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил; где алкил, арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1—3 вариантами R_{4A} .

19. Соединение по п. 1, где

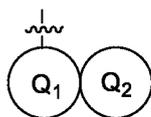
----- представляет собой одинарную связь или двойную связь;

$-\text{X}_1-\text{X}_2-$ представляет собой $-\text{CR}_{\text{X}_1}-\text{CR}_{\text{X}_2}$, $-\text{N}-\text{CR}_{\text{X}_2}-$ или $-\text{CR}_{\text{X}_1}-\text{N}-$;

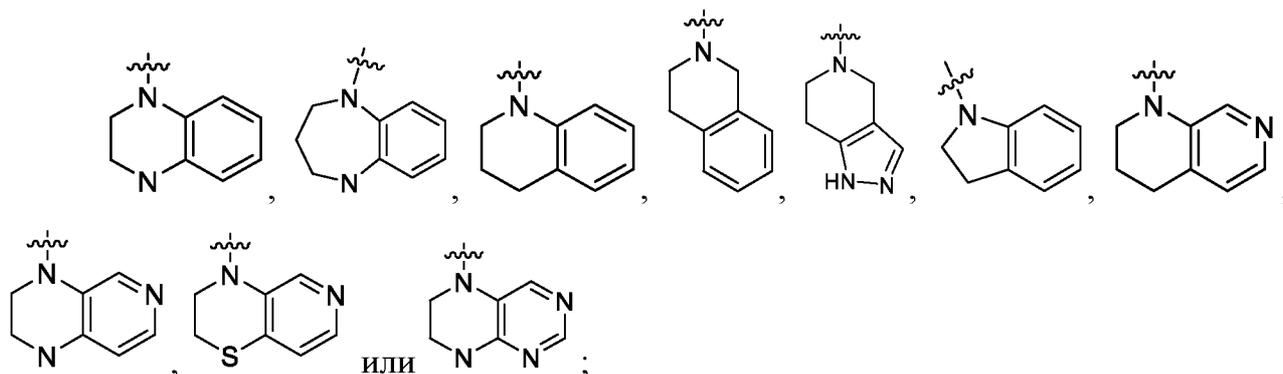
R_{X_1} представляет собой водород, $-\text{OR}_a$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, азетидинил, фуранил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиранил, дигидропиранил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазолил или изооксазолил, где каждая циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ и $-\text{CONHCH}_3$;

R_{X_2} представляет собой водород или $-\text{CH}_3$;

R_a представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2$ -пиперидинил(CH_3), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -морфолин, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, азетидинил, $-\text{CH}_2$ -оксазол, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -пиперизинил(COCH_3), $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{CONH}(\text{OCH}_3)$, $-\text{CHF}_2$ или $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$;



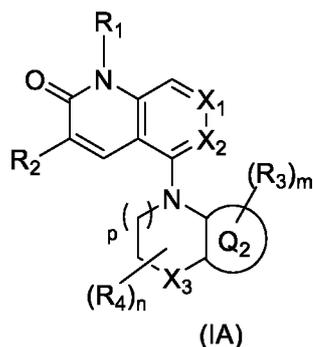
представляет собой



R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CONHOH}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHO}$, ацил, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOH}$, оксо, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{фенил})$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHCOCF}_3$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, пиразолил, пиридил, тетразолил, тиенил, 2Н-пиридил, дигидропиридил, дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил или азетидинил; где пиразолил, пиридил, тетразолил и тиенил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из метила, этила, метокси, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, оксо, $-\text{COO}$ -алкила, $-\text{CONH}$ -алкила или $-\text{CONH-OH}$, и 2Н-пиридил, дигидропиридил, дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил и азетидинил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COCH}_3$, оксо, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$ и $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2(p\text{-(OCH}_3)\text{фенил})$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_3$, оксо, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, морфолинил, пиранил или циклопропил.

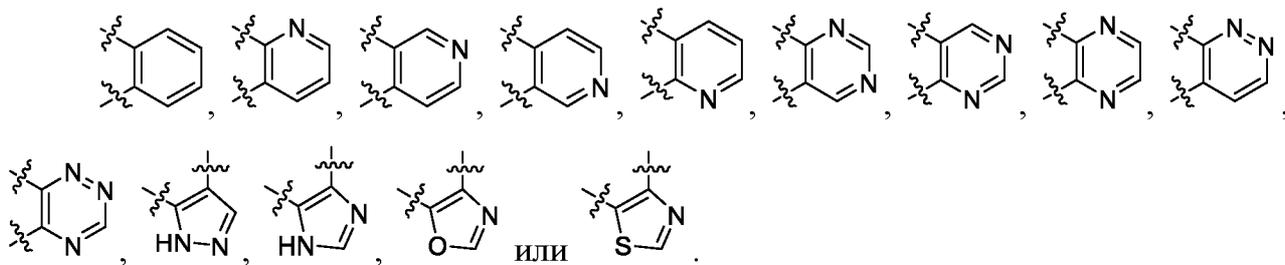
20. Соединение по п. 1, представленное соединением формулы (IA):



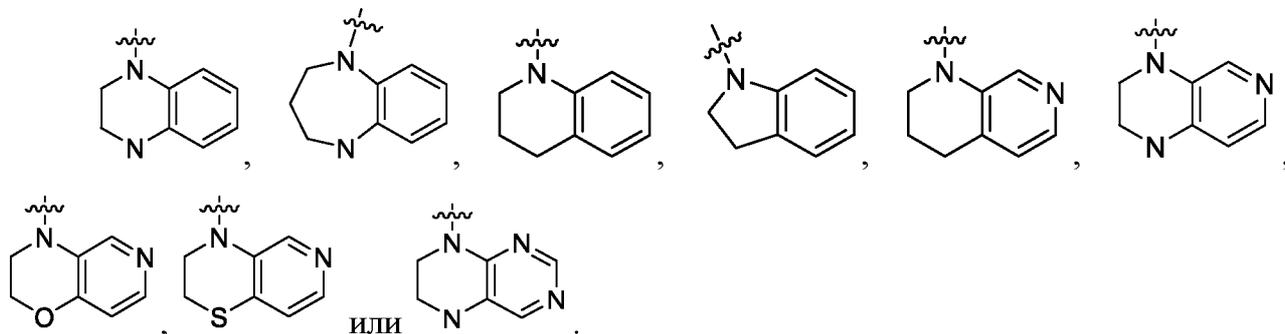
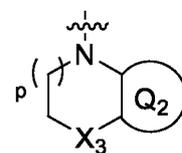
или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир; где X_3 представляет собой N, O, S или C, и p представляет собой 0, 1 или 2.

21. Соединение по п. 20, где X_3 представляет собой N, S или C.

22. Соединение по п. 20, где Q_2 представляет собой



23. Соединение по любому из пп. 20—22, где формула представляет собой



24. Соединение по любому из пп. 20—23, где

R_1 и R_2 независимо представляют собой водород или $-CH_3$;

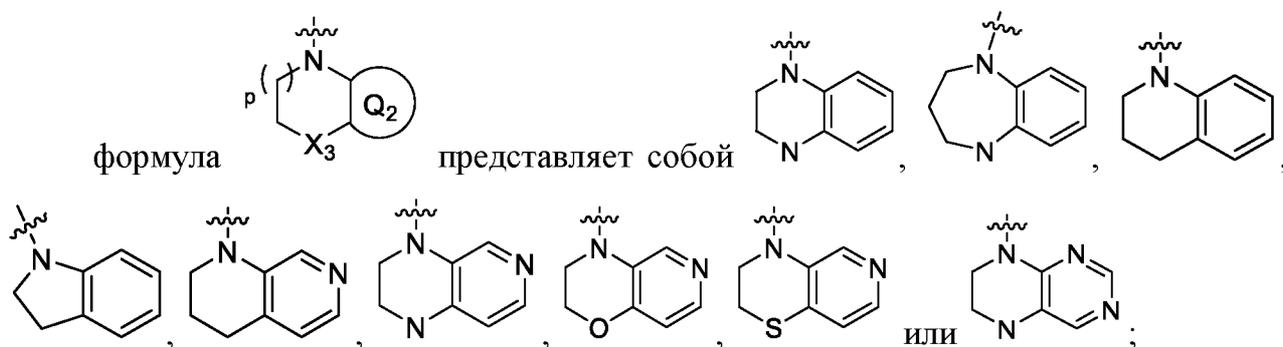
$-X_1-X_2-$ представляет собой $-CR_{X1}-CR_{X2}-$, $-N-CR_{X2}-$ или $-CR_{X1}-N-$;

R_{X1} представляет собой водород, $-OR_a$, $-CH_3$, $-C\equiv CCH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, азетидинил, фуранил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиранил, дигидропиранил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазолил или изооксазолил, где каждая циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, независимо

выбранными из $-\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ и $-\text{CONHCH}_3$;

R_{X_2} представляет собой водород или алкил;

R_a представляет собой водород, алкил, галогеналкил, алкокси, (гетероциклоалкил)алкил-, гетероциклоалкил, гетероарил или (гетероарил)алкил-; где алкил в каждом случае обязательно замещен 1—3 заместителями, независимо выбранными из гетероциклоалкила, $-\text{COOH}$, алкокси, $-\text{NH}(\text{алкил})_2$ и $-\text{CONH-O-алкила}$; и где гетероциклоалкил и гетероарил обязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из алкила и ацила;

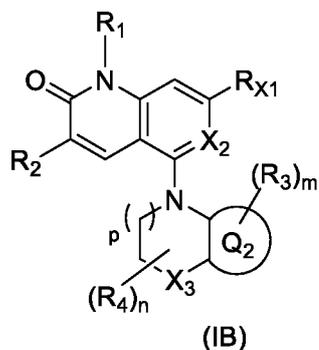


R_3 в каждом случае независимо представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CONHOH}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHO}$, ацил, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOH}$, оксо, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{фенил})$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHCOCF}_3$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, пиразолил, пиридил, тетразолил, тиенил, 2Н-пиридил, дигидропиридил, дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил или азетидинил; где пиразолил, пиридил, тетразолил и тиенил обязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, оксо, $-\text{COO-алкила}$, $-\text{CONH-алкила}$ и $-\text{CONH-OH}$; и 2Н-пиридил, дигидропиридил, дигидрооксазолил, тетрагидрофуранил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, пиперидинил и азетидинил обязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COCH}_3$, оксо, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$ и $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2COOH$, $-CH_2(p-(OCH_3)\text{фенил})$, $-CHF_2$, $-COCH_3$, $-CH_2COOCH_2CH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CONHCH_3$, оксо, $-SO_2CH_2CH_3$, морфолинил, пиранил или циклопропил; и

n представляет собой 1, 2 или 3.

25. Соединение по п. 1, представленное соединением формулы (IB):



или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир.

26. Соединение по п. 25, где

X_2 представляет собой CH или N;

R_{X1} представляет собой водород, $-OR_a$, $-CH_3$, $-C\equiv CCH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, азетидинил, фуранил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиранил, дигидропиранил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазолил или изооксазолил, где каждая циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-CH_3$, $-COCH_3$, $-F$, $-CN$, оксо, $-NH_2$, $-OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$ и $-CONHCH_3$;

R_a представляет собой $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2COOC(CH_3)_3$, $-CH_2$ -пиперидинил(CH_3), $-CH_2-CH_2$ -морфолин, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, азетидинил, $-CH_2$ -оксазол, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2$ -пиперизинил($COCH_3$), $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CONH(OCH_3)$, $-CHF_2$ или $-CH_2-CHF_2$;

Q_2 представляет собой

X_2 представляет собой СН или N;

R_{X1} представляет собой водород, $-OR_a$, $-CH_3$, $-C\equiv CCH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, азетидинил, фуранил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиранил, дигидропиранил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазолил или изооксазолил; где каждая циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-CH_3$, $-COCH_3$, $-F$, $-CN$, оксо, $-NH_2$, $-OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$ и $-CONHCH_3$;

R_a представляет собой $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-COOC(CH_3)_3$, $-CH_2$ -пиперидинил(CH_3), $-CH_2-CH_2$ -морфолин, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, азетидинил, $-CH_2$ -оксазол, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2$ -пиперизинил($COCH_3$), $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CONH(OCH_3)$, $-CHF_2$ или $-CH_2-CHF_2$;

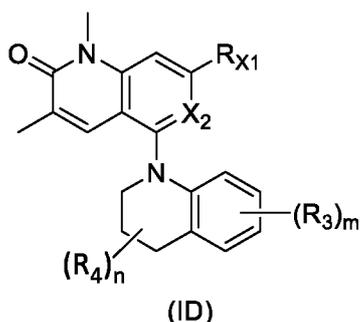
R_3 в каждом случае независимо представляет собой $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CONHOH$, $-F$, $-CN$, $-OCH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHO$, ацил, $-CONHCH_3$, $-COOCH_3$, $-COOH$, оксо, $-OH$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH$ (фенил), $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_3$, $-SO_2NHCOCF_3$, $-S(O)(NH)CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_2CH_3$, $-NHSO_2CH(CH_3)_3$, $-NHCOCH_3$, $-N(CH_3)COCH_3$, пиразолил, пиридил, тетразолил или тиенил; где пиразолил, пиридил, тетразолил или тиенил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, $-OH$, $-COOH$, оксо, $-COO$ -алкила, $-CONH$ -алкила и $-CONH-OH$;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2COOH$, $-CH_2(p-(OCH_3)фенил)$, $-CHF_2$, $-COCH_3$, $-CH_2COOCH_2CH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CONHCH_3$, оксо, $-SO_2CH_2CH_3$, морфолинил, пиранил или циклопропил; где морфолинил, пиранил и циклопропил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-OCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-COOH$ и $-CONHCH_3$;

m представляет собой 1, 2 или 3; и

n представляет собой 1, 2 или 3.

29. Соединение по п. 1, представленное соединением формулы (ID),



или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир.

30. Соединение по п. 29, где

X_2 представляет собой CH или N;

R_{X1} представляет собой водород, $-OR_a$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C\equiv CCH_2OH$, пиперидинил, морфолинил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазолил или изооксазолил; где каждая циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-CH_3$, $-COCH_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-SO_2NH_2$ и $-CONHCH_3$;

R_a представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-COOC(CH_3)_3$, $-CH_2$ -пиперидинил(CH_3), $-CH_2-CH_2$ -морфолин, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, азетидинил, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2$ -пиперизинил($COCH_3$) или $-CH_2-COOH$;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой алкил, галогеналкил, ацил, оксо, $-OH$, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил, где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A} ; гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} ; и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C} ;

R_{3A} в каждом случае независимо представляет собой алкокси, $-OH$, $-CONHOH$ или $-NHCO$ -алкил;

R_{3B} в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, $-OH$, $-COOH$, оксо, $-COO$ -алкил, $-CONH$ -алкил или $-CONH-OH$;

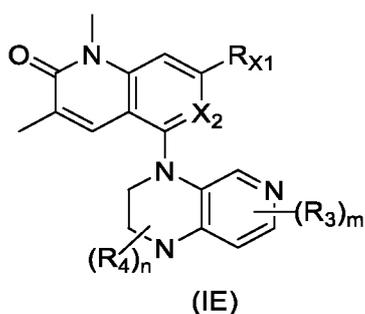
R_{3C} в каждом случае независимо представляет собой алкил, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-N(\text{алкил})_2$, ацил, оксо, $-CONH$ -алкил, $-NHCO$ -алкил или $-CONH$ -алкил- $-OH$;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2COOH$, $-CH_2(p-(OCH_3)\text{фенил})$, $-CHF_2$, $-COCH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CONHCH_3$;

m представляет собой 1, 2 или 3; и

n представляет собой 1, 2 или 3.

31. Соединение по п. 1, представленное соединением формулы (IE),



или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир.

32. Соединение по п. 31, где

X_2 представляет собой CH или N;

R_{X1} представляет собой водород, $-OR_a$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C\equiv CCH_2OH$, пиперидинил, морфолинил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, циклогексанил, имидазолил или изооксазолил; где каждая циклическая группа необязательно замещена 1—3 заместителями, независимо выбранными из $-CH_3$, $-CN$, $-NH_2$ и $-OH$;

R_a представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-COOC(CH_3)_3$, $-CH_2$ -пиперидинил(CH_3), $-CH_2-CH_2$ -морфолин, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, азетидинил, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2$ -пиперизинил($COCH_3$) или $-CH_2-COOH$;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, ацил, оксо, $-OH$, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил, где алкил в каждом случае необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3A} ; гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} , и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C} ;

R_{3A} в каждом случае независимо представляет собой алкокси, $-OH$, $-CONHOH$ или $-NHCO$ -алкил;

R_{3B} в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, $-OH$, $-COOH$, оксо, $-COO$ -алкил, $-CONH$ -алкил или $-CONH-OH$;

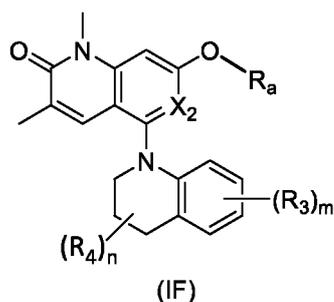
R_{3C} в каждом случае независимо представляет собой алкил, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-N(алкил)_2$, ацил, оксо, $-CONH$ -алкил, $-NHCO$ -алкил или $-CONH$ -алкил- $-OH$;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2COOH$, $-CH_2(p-(OCH_3)фенил)$, $-CHF_2$, $-COCH_3$, $-CH_2CONHCH_3$ или $-CONHCH_3$;

m представляет собой 1, 2 или 3; и

n представляет собой 1 или 2.

33. Соединение по п. 1, представленное соединением формулы (IF):



или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N -оксид или сложный эфир.

34. Соединение по п. 33, где

X_2 представляет собой CH или N ;

R_a представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-COOC(CH_3)_3$, $-CH_2$ -пиперидинил(CH_3), $-CH_2-CH_2$ -морфолин, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, азетидинил, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2$ -пиперизинил($COCH_3$) или $-CH_2-COOH$;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой алкокси, галогеналкил, $-OH$, гетероарил или гетероциклоалкил, где гетероарил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3B} ; и гетероциклоалкил необязательно замещен 1—3 вариантами R_{3C} ;

R_{3B} в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, $-OH$, $-COOH$, оксо, $-COO$ -алкил, $-CONH$ -алкил или $-CONH-OH$;

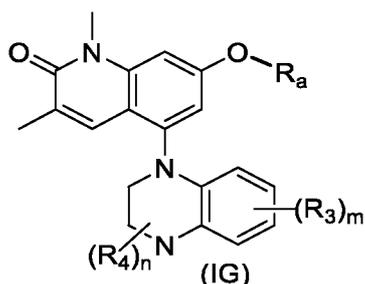
R_3 в каждом случае независимо представляет собой $-CH_3$, ацил, $-CONH$ -алкил или $-NHCO$ -алкил;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH_2COOH$;

m представляет собой 1, 2 или 3; и

n представляет собой 1 или 2.

35. Соединение по п. 1, представленное соединением формулы (IG):



или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир.

36. Соединение по п. 35, где

R_a представляет собой $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2COOC(CH_3)_3$, $-CH_2$ -пиперидинил(CH_3), $-CH_2-CH_2$ -морфолин, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, азетидинил, $-CH_2$ -оксазол, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2$ -пиперизинил($COCH_3$), $-CH_2COOH$, $-CH_2CONH(OCH_3)$, $-CHF_2$ или $-CH_2CHF_2$;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CONHOH$, $-F$, $-CN$, $-OCH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHO$, ацил, $-CONHCH_3$, $-COOCH_3$, $-COOH$, оксо, $-OH$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH$ (фенил), $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_3$, $-SO_2NHCOCF_3$, $-S(O)(NH)CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_2CH_3$, $-NHSO_2CH(CH_3)_3$, $-NHCOCH_3$, $-N(CH_3)COCH_3$, пиразолил, пиридил, тетразолил или тиенил; где пиразолил, пиридил, тетразолил и тиенил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, $-OH$, $-COOH$, оксо, $-COO$ -алкила, $-CONH$ -алкила и $-CONH-OH$;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2COOH$, $-CH_2(p-(OCH_3)фенил)$, $-CHF_2$, $-COCH_3$, $-CH_2COOCH_2CH_3$, $-CH_2CONHCH_3$,

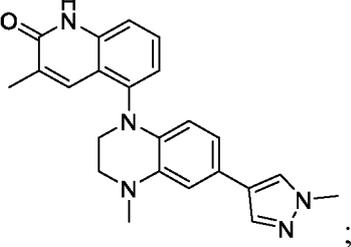
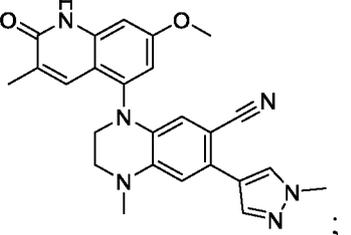
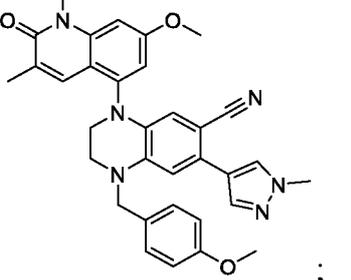
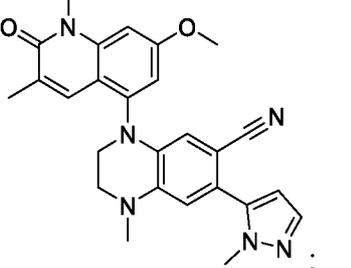
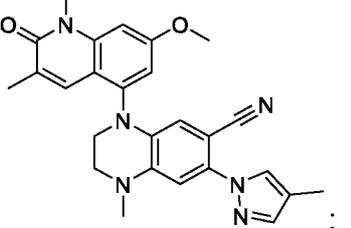
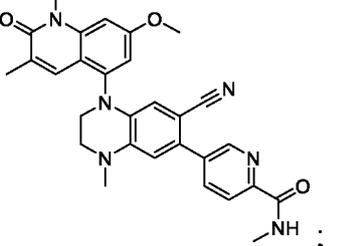
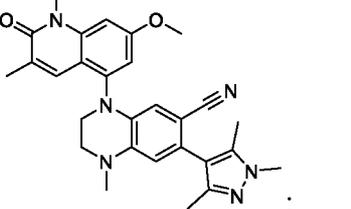
-CONHCH₃, оксо, -SO₂CH₂CH₃, морфолинил, пиранил или циклопропил; где морфолинил, пиранил и циклопропил необязательно замещены 1—3 заместителями, независимо выбранными из -OCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOH и -CONHCH₃;

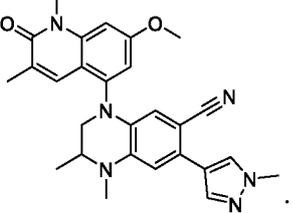
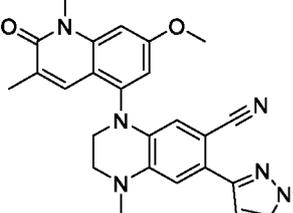
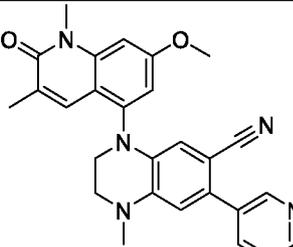
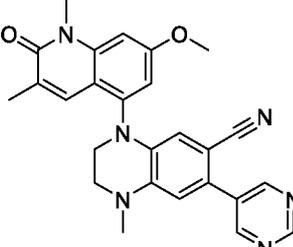
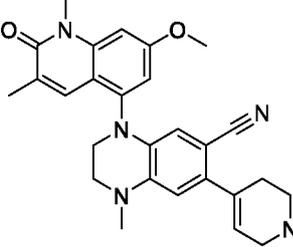
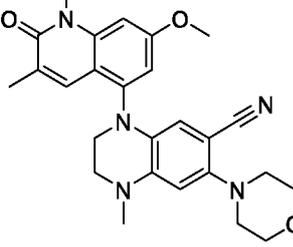
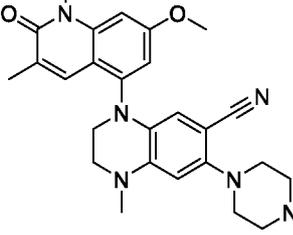
m представляет собой 1, 2 или 3; и

n представляет собой 1 или 2.

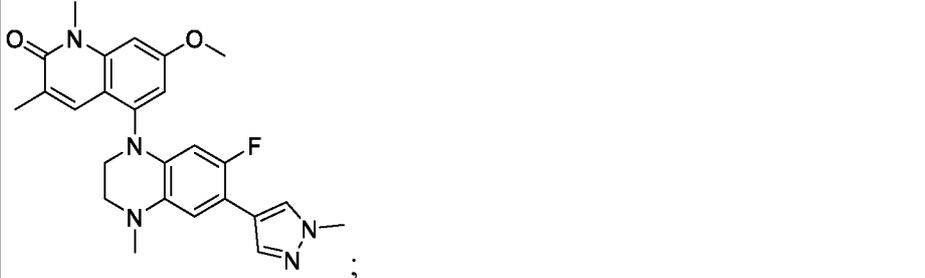
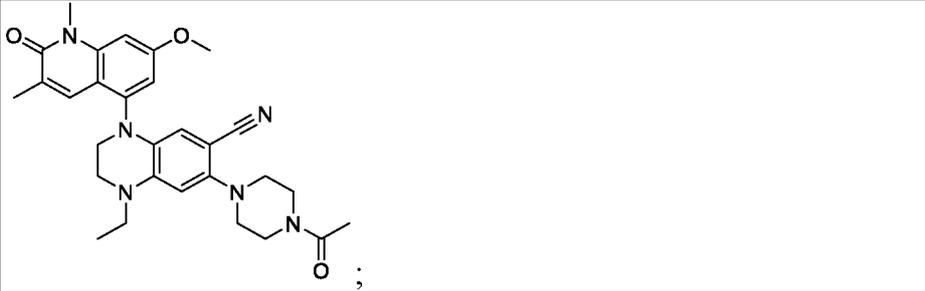
37. Соединение по любому из пп. 1—36 выбрано из следующего:

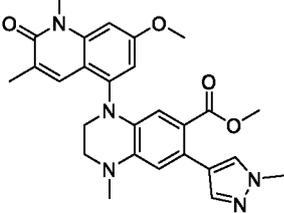
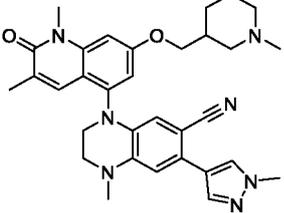
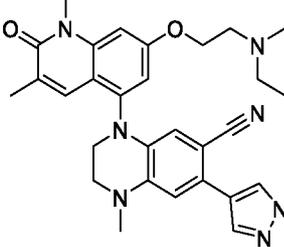
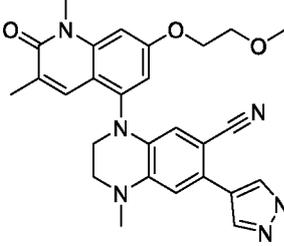
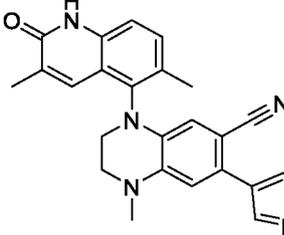
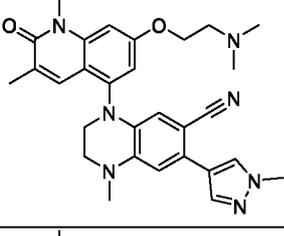
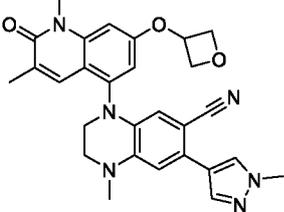
Пример	Структура
1	
2	
3	
4	
5	

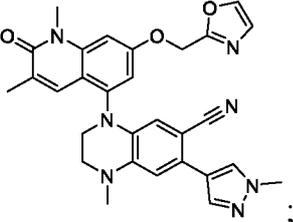
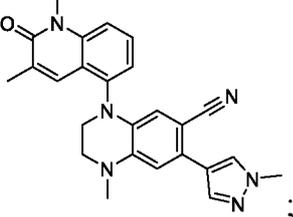
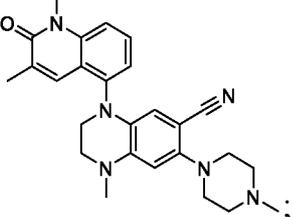
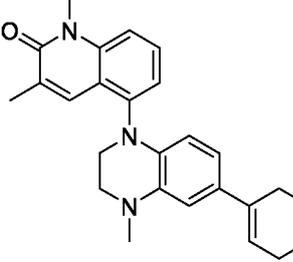
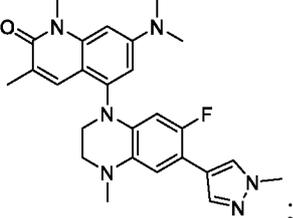
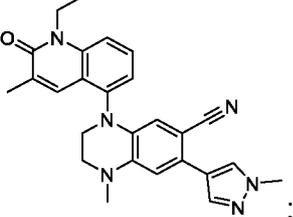
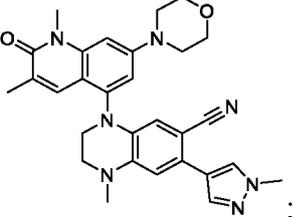
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

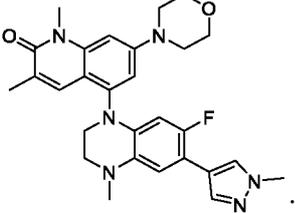
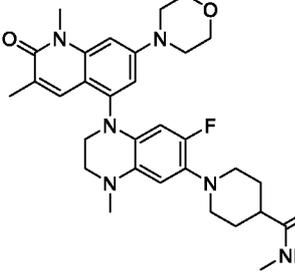
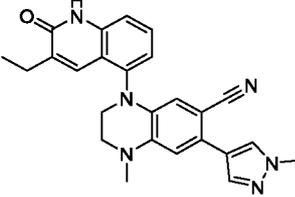
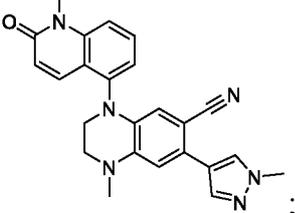
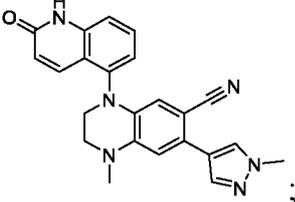
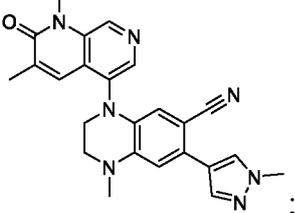
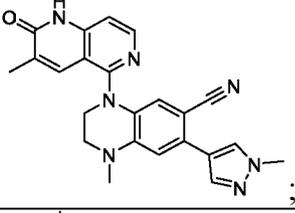
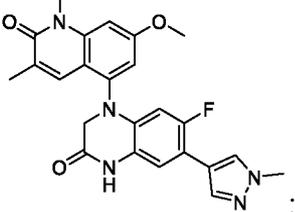
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

20	<chem>Cc1cc(C)nc(C)cc1N2CCN(C)CC2C3C=CC#N3N4C=CC(O)N4</chem>
21	<chem>Cc1cc(C)nc(C)cc1N2CCN(C)CC2C3C=CC#N3N4=CC=CC=C4</chem>
22	<chem>Cc1cc(C)nc(C)cc1N2CCN(C)CC2C3C=CC#N3N4CCN(C)CC4</chem>
23	<chem>Cc1cc(C)nc(C)cc1N2CCN(C)CC2C3C=CC#N3N4CCN(C)C(=O)N4</chem>
24	<chem>Cc1cc(C)nc(C)cc1N2CCN(C)CC2C3C=CC#N3N4CC(C)N4</chem>
25	<chem>Cc1cc(C)nc(C)cc1N2CCN(C)CC2C3C=CC#N3N4CCN(C)CC4</chem>
26	<chem>Cc1cc(C)nc(C)cc1N2CCN(C)CC2C3C=CC#N3N4CC(C)N4</chem>

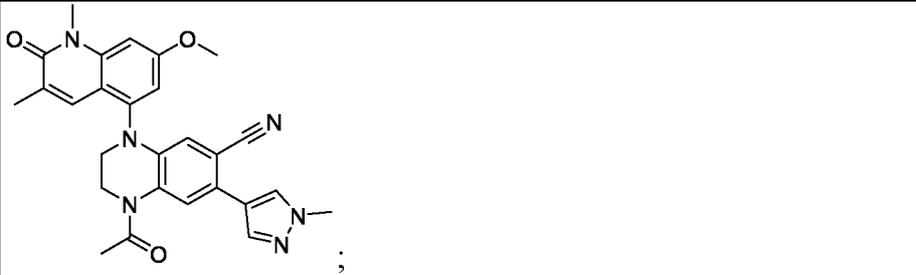
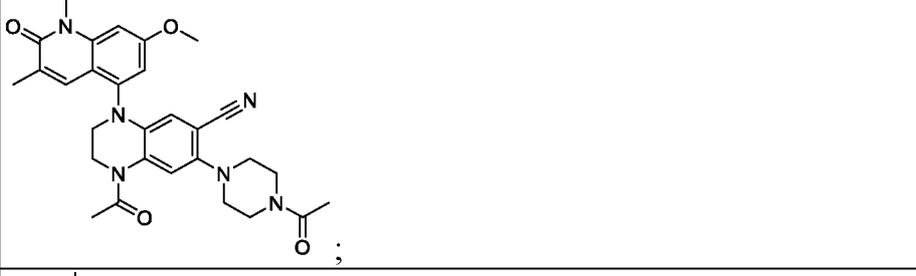
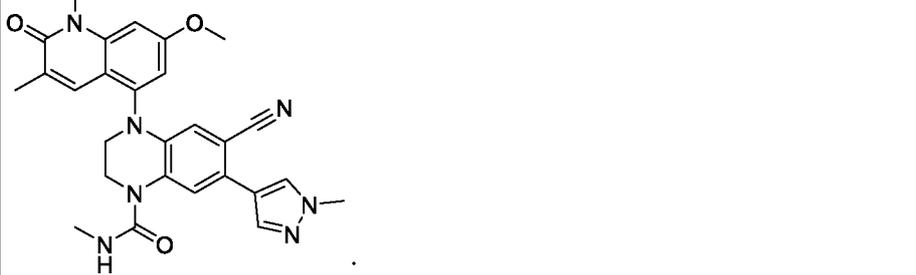
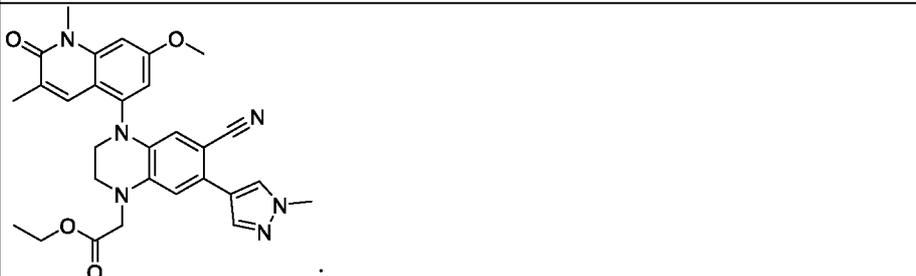
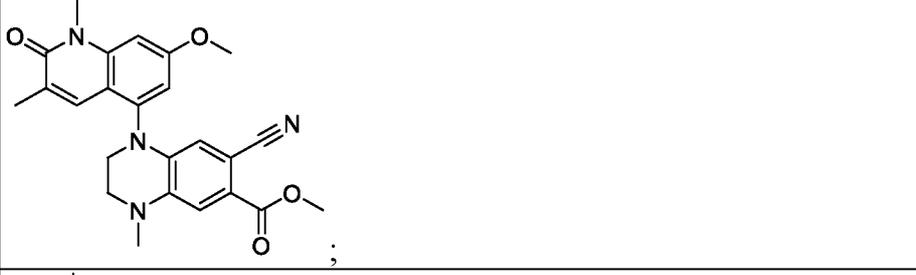
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

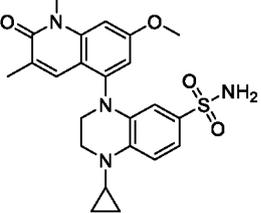
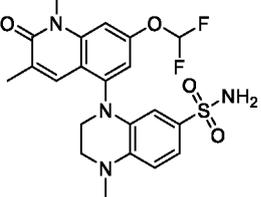
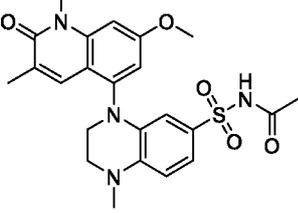
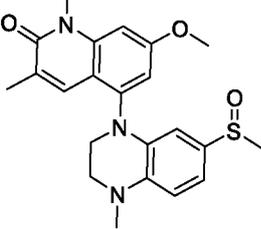
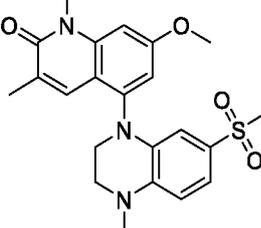
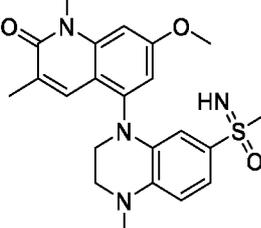
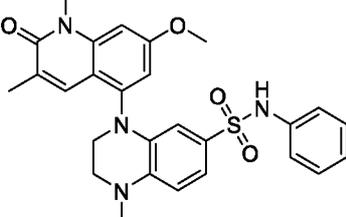
56	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)c1cc(OC)c(NC)cc1N2CCN(C)CC2C#NCC3=CN(C)C=C3NC(=O)C</chem>
57	<chem>CC1=CC=C(C(=O)N1)N2CCN(C)CC2C=OCC3=CN(C)C=C3</chem>
58	<chem>CC1=CC=C(C(=O)N1)N2CCN(C)CC2COCC3=CN(C)C=C3</chem>
59	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)c1cc(OC)c(NC)cc1N2CCN(C)CC2C#NCC(=O)NCCO</chem>
60	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)c1cc(OC)cc(N1CCN(C)CC1C#NCC2=CN(C)C=C2)OC3CCO</chem>
61	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)c1cc(OC)cc(N1CCN(C)CC1C#NCC2=CN(C)C=C2)OCC3CCN(C)CC3C(=O)C</chem>
62	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)c1cc(OC)c(NC)cc1N2CCN(C)CC2C#NCC3=CN(C)C=C3</chem>

63	
64	
65	
66	
67	
68	

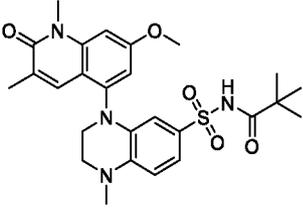
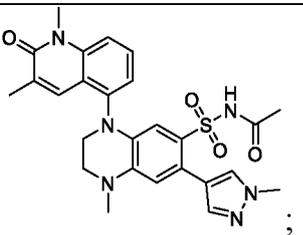
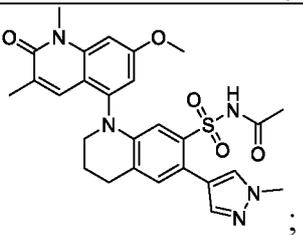
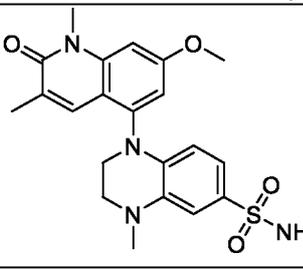
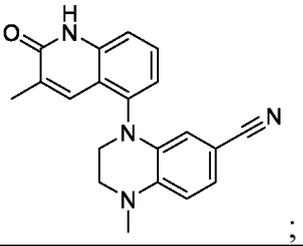
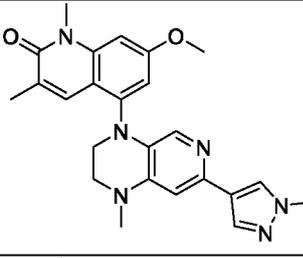
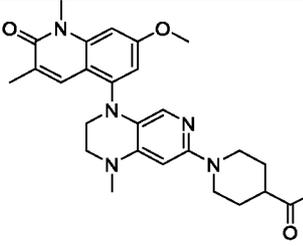
69	 ;
70	 ;
71	 ;
72	 ;
73	 ;
74	 ;

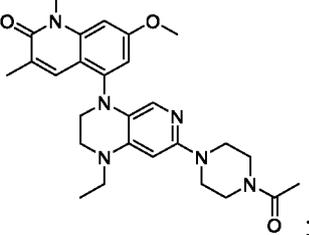
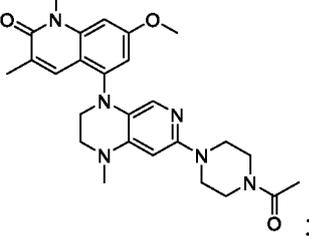
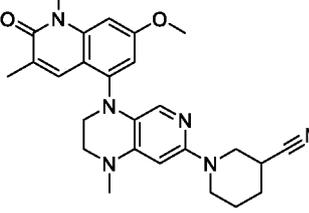
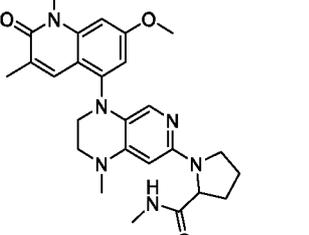
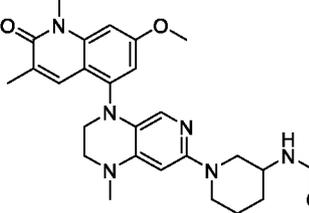
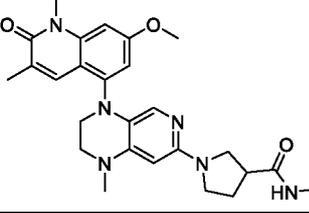
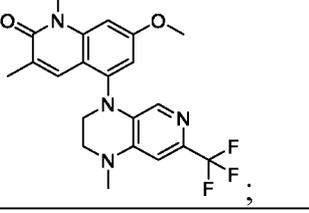
82	 ;
83	 ;
84	 ;
85	 ;
86	 ;
87	 ;
88	 ;

89	 ;
90	 ;
91	 ;
92	 ;
93	 ;
94	 ;
95	 ;

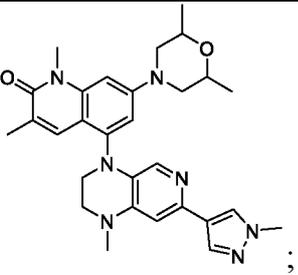
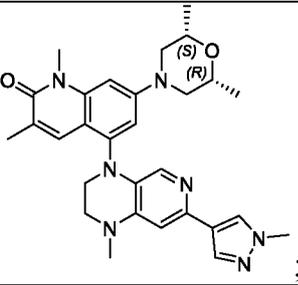
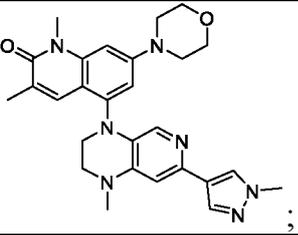
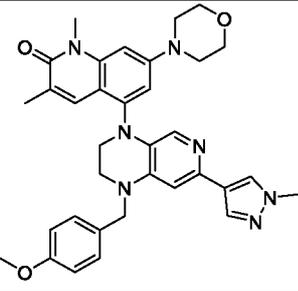
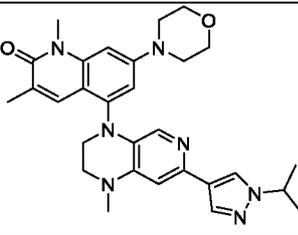
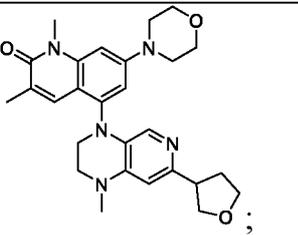
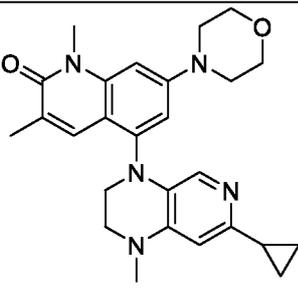
96	 ;
97	 ;
98	 ;
99	 ;
100	 ;
101	 ;
102	 ;

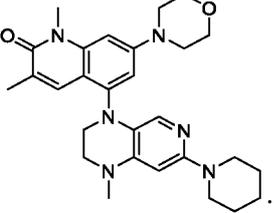
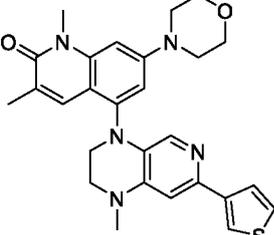
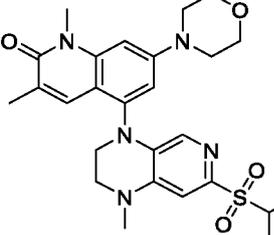
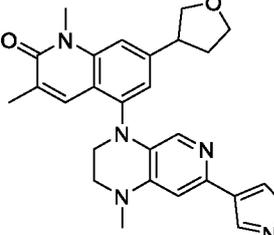
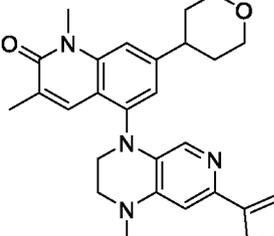
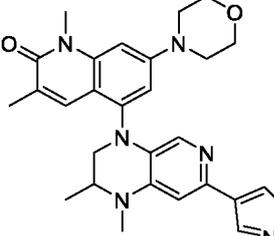
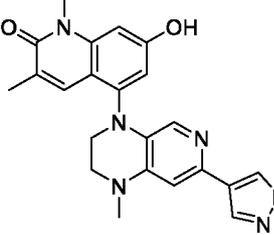
103	 ;
104	 ;
105	 ;
106	 ;
107	 ;
108	 ;
109	 ;
110	 ;

111	 ;
112	 ;
113	 ;
114	 ;
115	 ;
116	 ;
117	 ;

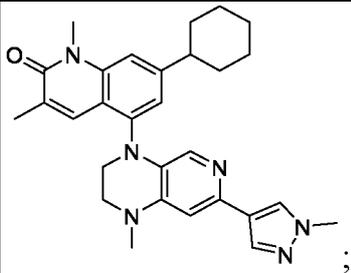
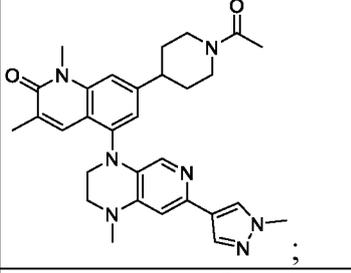
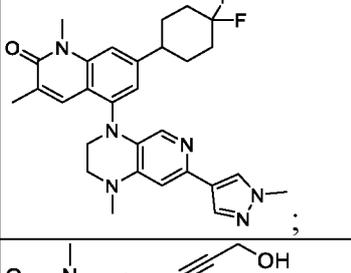
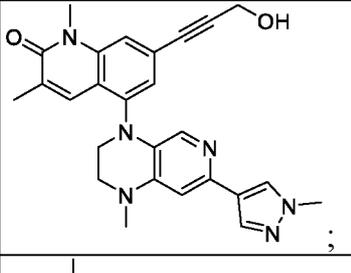
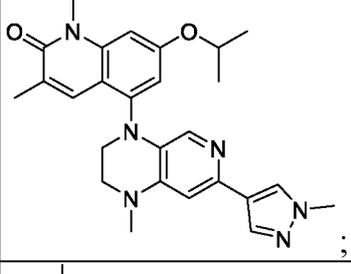
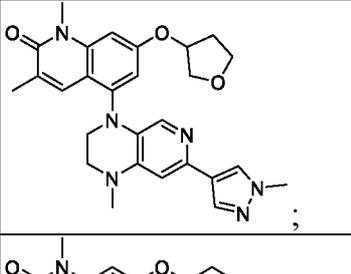
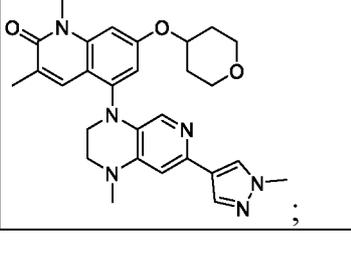
118	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)N2CCN(C)CC2N3C=CC=C(C=C3)N(C)C</chem> ;
119	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)N2CCN(C)CC2N3C=CC=C(C=C3)N(C)C</chem> ;
120	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)N2CCN(C)CC2N3CCN(C)CC3C#N</chem> ;
121	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)N2CCN(C)CC2N3C=NC4C(=N)C(C)N4</chem> ;
122	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)N2CCN(C)CC2N3C=CC=C(C=C3)N(C)C</chem> ;
123	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)N2CCN(C)CC2N3C=CC=C(C=C3)N</chem> ;
124	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)N2CCN(C)CC2N3C=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem> ;

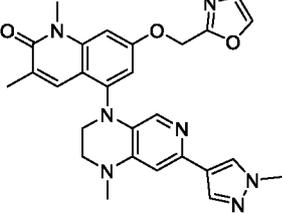
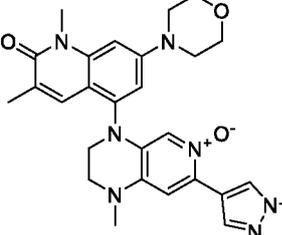
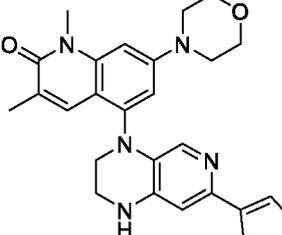
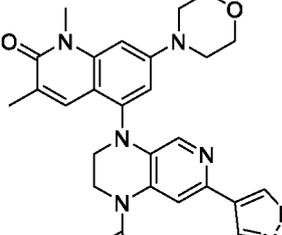
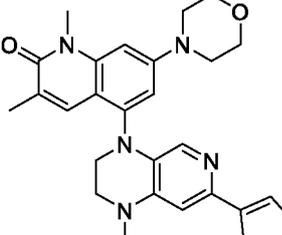
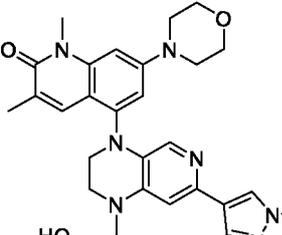
125	<chem>Cc1cc(C(F)F)n(c1OC)CN2CCN(C)C2C3=CN(C)C=C3</chem>
126	<chem>Cc1cc(C(F)F)n(c1OC)CN2CCN(C)C2C3=CC(=O)NCCC3</chem>
127	<chem>Cc1cc(C(F)F)n(c1OC)CN2CCN(C)C2C3=CN(C)C=C3</chem>
128	<chem>Cc1cc(C(F)F)n(c1OC)CN2CCN(C)C2C3=CN(C)C=C3</chem>
129	<chem>Cc1cc(C(F)F)n(c1OC)CN2CCN(C)C2C3=CN(C)C=C3</chem>
130	<chem>Cc1cc(C(F)F)n(c1OC)CN2CCN(C)C2C3=CN(C)C=C3</chem>
131	<chem>Cc1cc(C(F)F)n(c1OC)CN2CCN(C)C2C3=CC=CC=C3</chem>

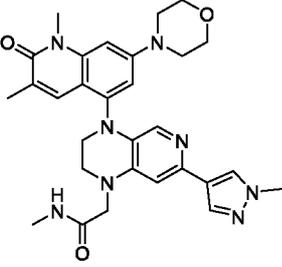
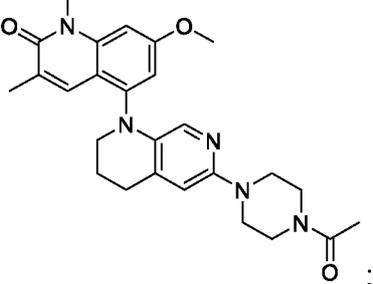
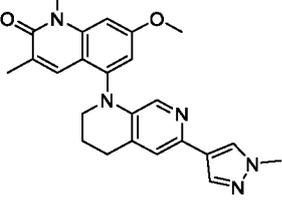
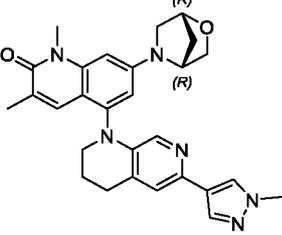
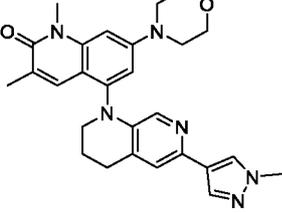
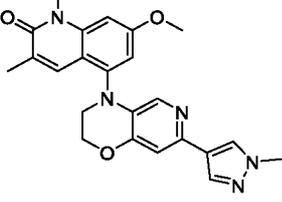
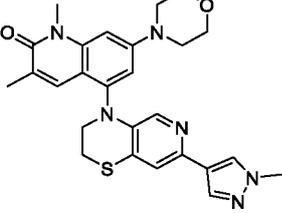
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	

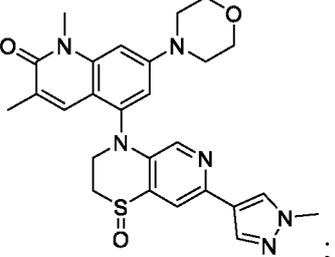
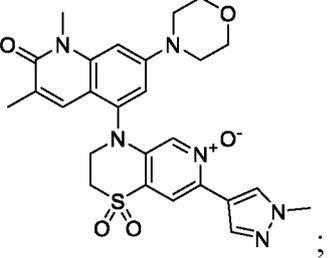
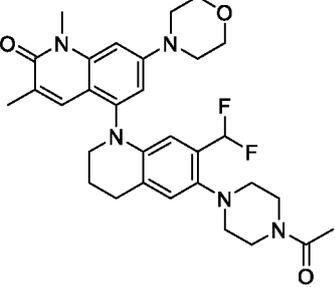
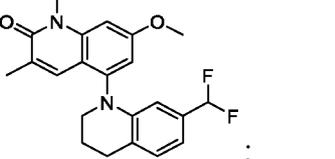
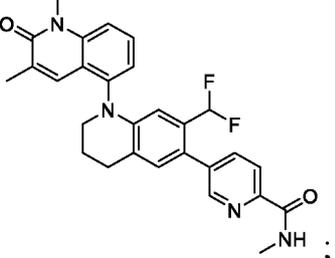
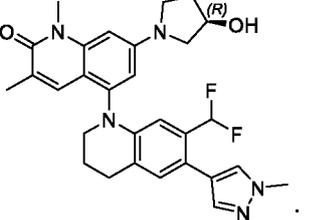
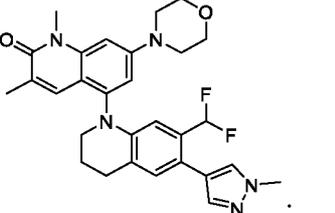
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	

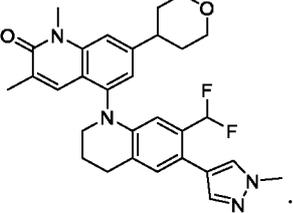
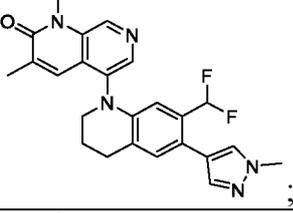
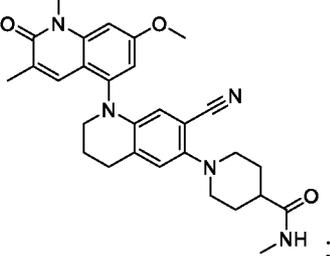
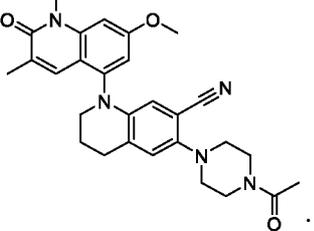
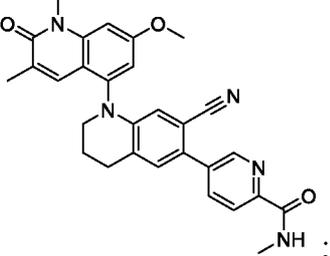
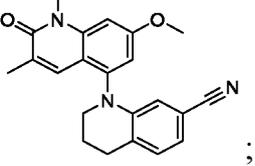
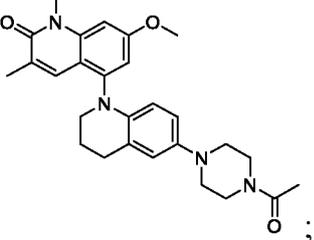
146	<chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2N3CCN(C)CC3C4=CN(C)N=C4C5OCCO5</chem>
147	<chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2N3CCN(C)CC3C4=CN(C)N=C4C5OCC(C)C5</chem>
148	<chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2N3CCN(C)CC3C4=CN(C)N=C4C5S(=O)(=O)CCN5</chem>
149	<chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2N3CCN(C)CC3C4=CN(C)N=C4C5OCC(C#N)CC5</chem>
150	<chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2N3CCN(C)CC3C4=CN(C)N=C4C5OCCO5C6OCC6</chem>
151	<chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2N3CCN(C)CC3C4=CN(C)N=C4C5C(C)C</chem>

152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	

159	
160	
161	
162	
163	
164	

165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

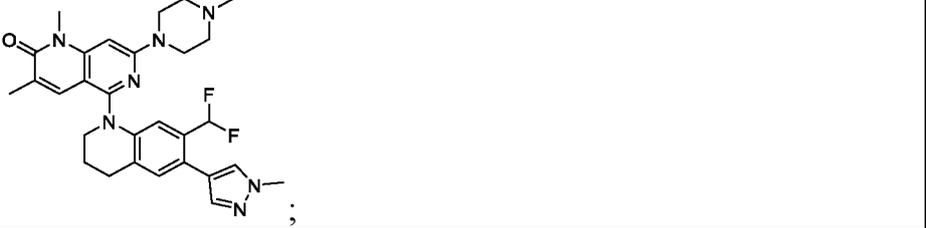
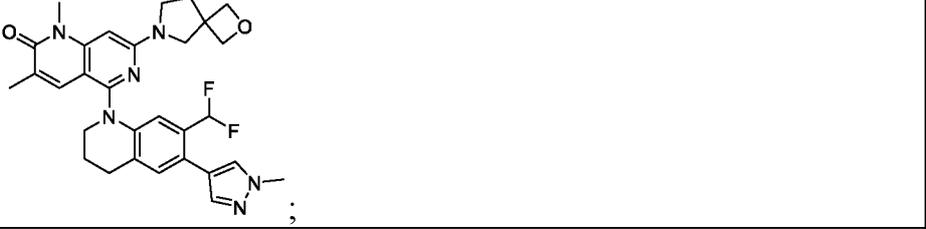
179	 <chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)c(N2CCOCC2)c1-c1ccc(C(F)F)c1-c1ccn(C)n1;</chem>
180	 <chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)nc(N2CCOCC2)c1-c1ccc(C(F)F)c1-c1ccn(C)n1;</chem>
181	 <chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)c(OC)c(N2CCOCC2)c1-c1ccc(C#N)c1N3CCCCC3C(=O)N(C)C;</chem>
182	 <chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)c(OC)c(N2CCOCC2)c1-c1ccc(C#N)c1N3CCN(C(C)=O)CC3;</chem>
183	 <chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)c(OC)c(N2CCOCC2)c1-c1ccc(C#N)c1-c2ccn(C(=O)N(C)C)c2;</chem>
184	 <chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)c(OC)c(N2CCOCC2)c1-c1ccc(C#N)cc1;</chem>
185	 <chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)c(OC)c(N2CCOCC2)c1-c1ccc(C#N)c1N3CCN(C(C)=O)CC3;</chem>

186	<chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)c3cc(OC)c(C)c4[nH]c(=O)c34</chem>
187	<chem>CN(C)C(=O)C1CCN(CC1)N2CCN(CC2)c3cc(OC)c(C)c4[nH]c(=O)c34</chem>
188	<chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)c3cc(OC)c(C)c4[nH]c(=O)c34</chem>
189	<chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)c3cc(OC)c(C)c4[nH]c(=O)c34</chem>
190	<chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)c3cc(OC)c(C)c4[nH]c(=O)c34</chem>
191	<chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)c3cc(OC)c(C)c4[nH]c(=O)c34</chem>
192	<chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)c3cc(OC)c(C)c4[nH]c(=O)c34</chem>

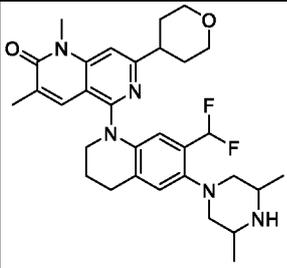
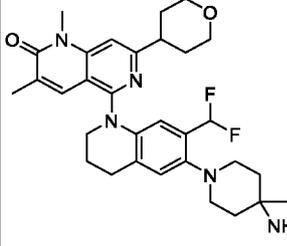
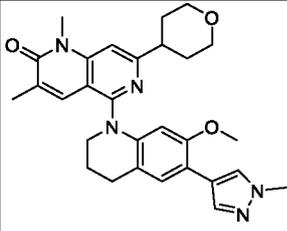
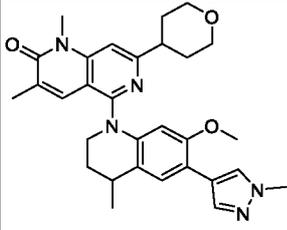
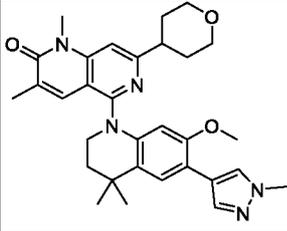
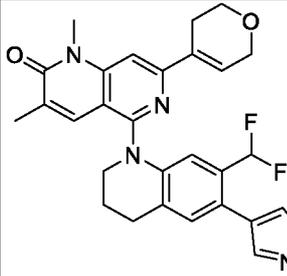
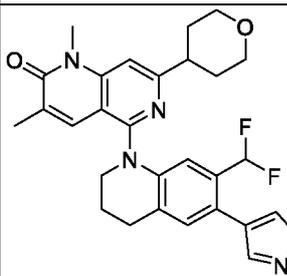
200	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)nc2nc(N3CCN(CCC3)C(=O)C)nc12C4=CC=C5C(=C4)N(C)C=C5N6C=CN(C)C=C6</chem>
201	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)nc2nc(N3CCN(CCC3)C(=O)N)nc12C4=CC=C5C(=C4)N(C)C=C5N6C=CN(C)C=C6</chem>
202	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)nc2nc(N3CCOC3)nc12C4=CC=C5C(=C4)N(C)C=C5N6C=CN(C)C=C6</chem>
203	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)nc2nc(N3CCOC3)nc12C4=CC=C5C(=C4)N(C)C=C5N6C=CC(=N6)C(=O)N</chem>
204	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)nc2nc(N3CCOC3)nc12C4=CC=C5C(=C4)N(C)C=C5N6C=CN(C)C=C6</chem>
205	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)nc2nc(N3CCN(CCC3)C(=O)N)nc12C4=CC=C5C(=C4)N(C)C=C5N6C=CN(C)C=C6</chem>
206	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)nc2nc(N3CCN(CCC3)C(=O)N)nc12C4=CC=C5C(=C4)N(C)C=C5N6C=CN(C)C=C6</chem>

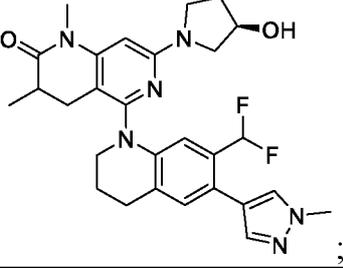
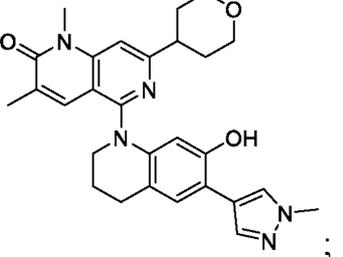
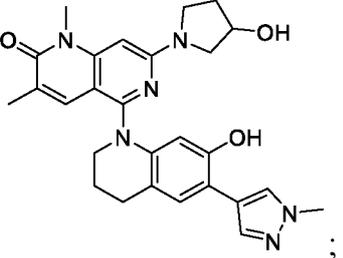
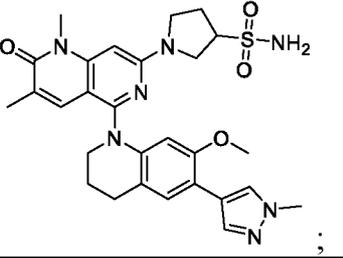
207	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)CCO)nc2nc3c1n(C)nc3N2C4=CN(C)C=C4N(C)CCO</chem>
208	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)CCO)nc2nc3c1n(C)nc3N2C4=CN(C)C=C4N(C)CC(F)F</chem>
209	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)[C@H](O)CC)nc2nc3c1n(C)nc3N2C4=CN(C)C=C4N(C)CC(F)F</chem>
210	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)[C@@H](O)CC)nc2nc3c1n(C)nc3N2C4=CN(C)C=C4N(C)CC(F)F</chem>
211	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)[C@H](NC)CC)nc2nc3c1n(C)nc3N2C4=CN(C)C=C4N(C)CC(F)F</chem>
212	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)[C@@H](NC)CC)nc2nc3c1n(C)nc3N2C4=CN(M)C=C4N(C)CC(F)F</chem>
213	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)CC(O)CO)nc2nc3c1n(C)nc3N2C4=CN(C)C=C4N(C)CC(O)CO</chem>
214	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)CCO)nc2nc3c1n(C)nc3N2C4=CN(C)C=C4N(C)CCO</chem>

215	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)nc(N2CCN(CC2)C(F)F)c1N3CCN(C3)C4=CN(C)C=C4C5CC(O)C(O)C5</chem>
216	<chem>CC(=O)NCC1CCN(C1)C2(F)FCC2c3cc(C4=CN(C)C=C4)nc(N5C(=O)C=C(C)C5=O)c3</chem>
217	<chem>C1CCN(C1)C2(F)FCC2c3cc(C4=CN(C)C=C4)nc(N5CCOCC5)c3</chem>
218	<chem>C1CCN(C1)C2(F)FCC2c3cc(C4=CN(C)C=C4)nc(N5CCNCC5)c3</chem>
219	<chem>C1CCN(C1)C2(F)FCC2c3cc(C4=CN(C)C=C4)nc(N5CCOCC5)c3</chem>
220	<chem>C1CCN(C1)C2(F)FCC2c3cc(C4=CN(C)C=C4)nc(N5CCN(C5)C6CC6)c3</chem>
221	<chem>C1CCN(C1)C2(F)FCC2c3cc(C4=CN(C)C=C4)nc(N5CCOCC5)c3</chem>

222	
223	
224	
225	
226	
227	
228	

229	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)nc(N2CCN(C)C2)c1-c3ccc(C(F)F)c(N(C)C(=O)C)c3</chem> ;
230	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)nc(N2CC(O)C2)c1-c3ccc(C(F)F)c(N(C)C(=O)C)c3</chem> ;
231	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)nc(N2CCN(C)C2C(=O)N(C)C)c1-c3ccc(C(F)F)c(N(C)C(=O)C)c3</chem> ;
232	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)nc(N2CC(O)C2)c1-c3ccc(OC)c(N4CCN(C)C4)c3</chem> ;
233	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)nc(N2CCOC2)c1-c3ccc(C(F)F)c(N4CCN(C)C4)c3</chem> ;
234	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)nc(N2CCOC2)c1-c3ccc(C(F)F)c(N4CCN(C)C4)c3</chem> ;
235	<chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C)nc(N2CCOC2)c1-c3ccc(C(F)F)c(N4CCN(C)C4)c3</chem> ;

236	
237	
238	
239	
240	
241	
242	

243	
244	
245	
246	
247	Изомер-1 из примера 35;
248	Изомер-2 из примера 35;
249	Изомер-1 из примера 99;
250	Изомер-2 из примера 99;
251	Изомер-1 из примера 227 и
252	Изомер-2 из примера 227;

или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир.

38. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1—37 или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1—37, для применения в лечении опосредованного СВР и/или EP300 нарушения.

40. Соединение по любому из пп. 1—37 или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир для применения в качестве лекарственного препарата.

41. Способ лечения опосредованного СВР и/или EP300 заболевания или нарушения у субъекта, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера, N-оксида или сложного эфира по любому из пп. 1—37.

42. Способ по п. 41, где опосредованное СВР и/или EP300 заболевание или нарушение представляет собой фиброзное заболевание легкого, выбранное из идиопатического фиброза легких, фиброзного интерстициального заболевания легкого, интерстициальной пневмонии, фиброзного варианта неспецифической интерстициальной пневмонии, муковисцидоза, фиброза легкого, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и легочной артериальной гипертензии.

43. Способ по п. 41, где опосредованное СВР и/или EP300 заболевание или нарушение представляет собой рак, выбранный из невромы слухового нерва, острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза (моноцитарного, миелобластного, аденокарциномы, ангиосаркомы, астроцитомы, миеломоноцитарного и промиелоцитарного), острого Т-клеточного лейкоза, базальноклеточной карциномы, карциномы желчного протока, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, бронхогенной карциномы, рака мужской и женской половой системы, рака шейки матки, хондросаркомы, хордомы, хориокарциномы, хронического лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, цистаденокарциномы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, диспролиферативных изменений (дисплазий и метаплазий), эмбриональной карциномы, рака эндометрия, эндотелиосаркомы, эпендимомы, эпителиальной карциномы, эритролейкоза, рака пищевода, эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы, эссенциальной тромбоцитемии, опухоли Юинга, фибросаркомы, фолликулярной лимфомы, опухолей желудочно-кишечного тракта, в том числе GIST,

герминогенного рака яичка, глиомы, глиобластомы, глиосаркомы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, болезни тяжелых цепей, гемангиобластомы, гепатомы, печеночноклеточного рака, гормононечувствительного рака предстательной железы, лейомиосаркомы, лейкоза, липосаркомы, рака легкого, лимфангиоэндотелиосаркомы, лимфангиосаркомы, лимфобластного лейкоза, лимфомы (ходжкинской и неходжкинской), злокачественных опухолей и гиперпролиферативных нарушений мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, легкого, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и матки, лимфоидных злокачественных опухолей Т- или В-клеточного происхождения, медуллярной карциномы, медуллобластомы, меланомы, менингиомы, мезотелиомы, множественной миеломы, миелогенного лейкоза, миеломы, миксосаркомы, нейробластомы, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку (NMC), немелкоклеточного рака легкого, олигодендроглиомы, рака ротовой полости, остеогенной саркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, видов папиллярной аденокарциномы, папиллярной карциномы, пинеаломы, истинной полицитемии, рака предстательной железы, ректального рака, почечноклеточной карциномы, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, саркомы, карциномы сальной железы, семиномы, рака кожи, мелкоклеточной карциномы легкого, солидных опухолей (видов карциномы и саркомы), мелкоклеточного рака легкого, рака желудка, плоскоклеточной карциномы, синовиомы, карциномы потовых желез, рака щитовидной железы, макроглобулинемии Вальденстрема, опухолей яичка, рака матки и опухоли Вильмса.

44. Способ по п. 41, где опосредованное СВР и/или EP300 заболевание или нарушение представляет собой воспалительные заболевания, воспалительные состояния и аутоиммунные заболевания, выбранные из болезни Аддисона, острой подагры, анкилозирующего спондилоартрита, астмы, атеросклероза, болезни Бехчета, буллезных заболеваний кожи, хронической обструктивной болезни легких (COPD), болезни Крона, дерматита, экземы, гигантоклеточного артериита, гломерулонефрита, гепатита, гипофизита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Кавасаки, волчаночного нефрита, рассеянного склероза, миокардита, миозита, нефрита, отторжения трансплантата органов, остеоартрита, панкреатита, перикардита, узелкового полиартериита, пневмонита, первичного билиарного цирроза, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, склерита, склерозирующего

холангита, сепсиса, системной красной волчанки, артериита Такаясу, токсического шока, тиреоидита, диабета I типа, язвенного колита, увеита, витилиго, васкулита и гранулематоза Вегенера.

45. Соединение по любому из пп. 1—37 или его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер, таутомер, N-оксид или сложный эфир для применения в лечении опосредованного СВР и/или EP300 заболевания или нарушения.

46. Соединение для применения по п. 45, где опосредованное СВР и/или EP300 заболевание или нарушение представляет собой

а) фиброзную болезнь легких, выбранную из идиопатического фиброза легких, фиброзного интерстициального заболевания легкого, интерстициальной пневмонии, фиброзного варианта неспецифической интерстициальной пневмонии, муковисцидоза, фиброза легкого, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и легочной артериальной гипертензии, или

б) рак, выбранный из невриномы слухового нерва, острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза (моноцитарного, миелобластного, аденокарциномы, ангиосаркомы, астроцитомы, миеломоноцитарного и промиелоцитарного), острого Т-клеточного лейкоза, базальноклеточной карциномы, карциномы желчного протока, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, бронхогенной карциномы, рака мужской и женской половой системы, рака шейки матки, хондросаркомы, хордомы, хориокарциномы, хронического лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, цистаденокарциномы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, диспролиферативных изменений (дисплазий и метаплазий), эмбриональной карциномы, рака эндометрия, эндотелиосаркомы, эпендимомы, эпителиальной карциномы, эритролейкоза, рака пищевода, эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы, эссенциальной тромбоцитемии, опухоли Юинга, фибросаркомы, фолликулярной лимфомы, опухолей желудочно-кишечного тракта, в том числе GIST, герминогенного рака яичка, глиомы, глиобластомы, глиосаркомы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, болезни тяжелых цепей, гемангиобластомы, гепатомы, печеночноклеточного рака,

гормононечувствительного рака предстательной железы, лейомиосаркомы, лейкоза, липосаркомы, рака легкого, лимфангиоэндотелиосаркомы, лимфангиосаркомы, лимфобластного лейкоза, лимфомы (ходжкинской и неходжкинской), злокачественных опухолей и гиперпролиферативных нарушений мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, легкого, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и матки, лимфоидных злокачественных опухолей Т- или В-клеточного происхождения, медуллярной карциномы, медуллобластомы, меланомы, менингиомы, мезотелиомы, множественной миеломы, миелогенного лейкоза, миеломы, микросаркомы, нейробластомы, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку (NMC), немелкоклеточного рака легкого, олигодендроглиомы, рака ротовой полости, остеогенной саркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, видов папиллярной аденокарциномы, папиллярной карциномы, пинеаломы, истинной полицитемии, рака предстательной железы, ректального рака, почечноклеточной карциномы, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, саркомы, карциномы слюнной железы, семиномы, рака кожи, мелкоклеточной карциномы легкого, солидных опухолей (видов карциномы и саркомы), мелкоклеточного рака легкого, рака желудка, плоскоклеточной карциномы, синовиомы, карциномы потовых желез, рака щитовидной железы, макроглобулинемии Вальденстрема, опухолей яичка, рака матки и опухоли Вильмса;

с) воспалительные заболевания, воспалительные состояния и аутоиммунные заболевания, выбранные из болезни Аддисона, острой подагры, анкилозирующего спондилоартрита, астмы, атеросклероза, болезни Бехчета, буллезных заболеваний кожи, хронической обструктивной болезни легких (COPD), болезни Крона, дерматита, экземы, гигантоклеточного артериита, гломерулонефрита, гепатита, гипопизита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Кавасаки, волчаночного нефрита, рассеянного склероза, миокардита, миозита, нефрита, отторжения трансплантата органов, остеоартрита, панкреатита, перикардита, узелкового полиартериита, пневмонита, первичного билиарного цирроза, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, склерита, склерозирующего холангита, сепсиса, системной красной волчанки, артериита Такаясу, токсического шока, тиреоидита, диабета I типа, язвенного колита, увеита, витилиго, васкулита и гранулематоза Вегенера.

47. Применение соединения по любому из пп. 1—37 или его фармацевтически приемлемых соли, стереоизомера, таутомера, N-оксида или сложного эфира в изготовлении лекарственного препарата для лечения опосредованного СВР и/или EP300 заболевания или нарушения.

48. Применение по п. 47, где опосредованное СВР и/или EP300 заболевание или нарушение представляет собой

а) фиброзную болезнь легких, выбранную из идиопатического фиброза легких, фиброзного интерстициального заболевания легкого, интерстициальной пневмонии, фиброзного варианта неспецифической интерстициальной пневмонии, муковисцидоза, фиброза легкого, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и легочной артериальной гипертензии, или

б) рак, выбранный из невриномы слухового нерва, острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза (моноцитарного, миелобластного, аденокарциномы, ангиосаркомы, астроцитомы, миеломоноцитарного и промиелоцитарного), острого Т-клеточного лейкоза, базальноклеточной карциномы, карциномы желчного протока, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, бронхогенной карциномы, рака мужской и женской половой системы, рака шейки матки, хондросаркомы, хордомы, хориокарциномы, хронического лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, цистаденокарциномы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, диспролиферативных изменений (дисплазий и метаплазий), эмбриональной карциномы, рака эндометрия, эндотелиосаркомы, эпендимомы, эпителиальной карциномы, эритролейкоза, рака пищевода, эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы, эссенциальной тромбоцитемии, опухоли Юинга, фибросаркомы, фолликулярной лимфомы, опухолей желудочно-кишечного тракта, в том числе GIST, герминогенного рака яичка, глиомы, глиобластомы, глиосаркомы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, болезни тяжелых цепей, гемангиобластомы, гепатомы, печеночноклеточного рака, гормононечувствительного рака предстательной железы, лейомиосаркомы, лейкоза, липосаркомы, рака легкого, лимфангиоэндотелиосаркомы, лимфангиосаркомы,

лимфобластного лейкоза, лимфомы (ходжкинской и неходжкинской), злокачественных опухолей и гиперпролиферативных нарушений мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, легкого, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и матки, лимфоидных злокачественных опухолей Т- или В-клеточного происхождения, медуллярной карциномы, медуллобластомы, меланомы, менингиомы, мезотелиомы, множественной миеломы, миелогенного лейкоза, миеломы, миксосаркомы, нейробластомы, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку (NMC), немелкоклеточного рака легкого, олигодендроглиомы, рака ротовой полости, остеогенной саркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, видов папиллярной аденокарциномы, папиллярной карциномы, пинеаломы, истинной полицитемии, рака предстательной железы, ректального рака, почечноклеточной карциномы, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, саркомы, карциномы слюнной железы, семиномы, рака кожи, мелкоклеточной карциномы легкого, солидных опухолей (видов карциномы и саркомы), мелкоклеточного рака легкого, рака желудка, плоскоклеточной карциномы, синовиомы, карциномы потовых желез, рака щитовидной железы, макроглобулинемии Вальденстрема, опухолей яичка, рака матки и опухоли Вильмса;

с) воспалительные заболевания, воспалительные состояния и аутоиммунные заболевания, выбранные из болезни Аддисона, острой подагры, анкилозирующего спондилоартрита, астмы, атеросклероза, болезни Бехчета, буллезных заболеваний кожи, хронической обструктивной болезни легких (COPD), болезни Крона, дерматита, экземы, гигантоклеточного артериита, гломерулонефрита, гепатита, гипопаратиреоза, воспалительного заболевания кишечника, болезни Кавасаки, волчаночного нефрита, рассеянного склероза, миокардита, миозита, нефрита, отторжения трансплантата органов, остеоартрита, панкреатита, перикардита, узелкового полиартериита, пневмонита, первичного билиарного цирроза, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, склерита, склерозирующего холангита, сепсиса, системной красной волчанки, артериита Такаясу, токсического шока, тиреоидита, диабета I типа, язвенного колита, увеита, витилиго, васкулита и гранулематоза Вегенера.