

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391567 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.14(22) Дата подачи заявки
2021.11.22

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

(54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБОКСАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ PRMT5

(31) 63/117,937

(32) 2020.11.24

(33) US

(86) PCT/US2021/060332

(87) WO 2022/115377 2022.06.02

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

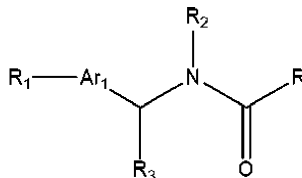
(72) Изобретатель:

Амегадзи Алберт, Бейлкин Дайан
Дженнифер, Букер Шон, Борбо
Мэттью Пол, Батлер Джон Р., Глад
Санне Омхольт Шродер, Кон Тодд
Дж., Лэнмэн Брайан Алан, Ли Кэсюэ,
Лю Циниань, Лопес Патрисиа,
Манони Франческо, Наваратне
Примали Васундера, Петтус Липин Х.,
Рахимофф Рене, Тамайо Нурия А.,
Вестергорд Миккель, Ван Хой-Лин,
Уэйрес Николас Энтони (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном изобретении описаны соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, а также фармацевтические композиции на их основе. Соединения по настоящему изобретению применимы для ингибирования активности PRMT5 и могут находить применение в лечении пролиферативных нарушений, таких как раковые, метаболические нарушения и нарушения со стороны крови. Соединения формулы (I) характеризуются следующей структурой формулы (I).



A1

202391567

202391567

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578219EA/019

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБОКСАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PRMT5

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 63/117937, датой подачи которой является 24 ноября 2020 г.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[002] Эпигенетическая регуляция экспрессии генов является важной биологической детерминантой продуцирования белков и клеточной дифференцировки и играет значительную роль в патогенезе ряда заболеваний человека.

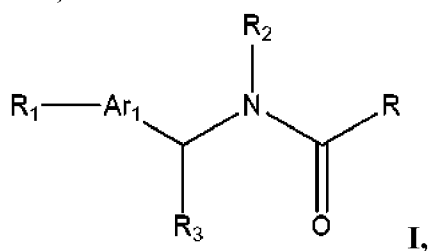
[003] Эпигенетическая регуляция включает наследуемую модификацию генетического материала без изменения его нуклеотидной последовательности. Как правило, эпигенетическая регуляция опосредована селективной и обратимой модификацией (например, метилированием) ДНК и белков (например, гистонов), которые контролируют конформационный переход между транскрипционно активным и неактивным состояниями хроматина. Такие ковалентные модификации можно контролировать ферментами, такими как метилтрансферазы (например, PRMT5), множество из которых ассоциировано с конкретными генетическими изменениями, которые могут обуславливать заболевание человека. PRMT5 выполняет функцию при заболеваниях, таких как пролиферативные нарушения, метаболические нарушения и нарушения со стороны крови.

[004] Гомозиготная делеция генов-супрессоров опухолей является ключевым драйвером рака, зачастую приводя в результате к сопутствующей потере «генов-пассажира», расположенных на близком геномном расстоянии от супрессора опухоли. Делеция этих «генов-пассажира» может обеспечивать создание легко поддающихся воздействию уязвимых точек, которые являются специфическими для опухолевых клеток. Гомозиготная делеция локуса хромосомы 9p21, который содержит широко известный супрессор опухоли CDKN2A (ингибитора циклинзависимой киназы 2A), возникает в 15% всех опухолей и зачастую включает «ген-пассажир» MTAР (метилтиоаденозинфосфорилазы), ключевого фермента в реутилизационных путях метионина и аденина. Делеция MTAР приводит к накоплению его субстрата, метилтиоаденозина (МТА). МТА обладает близким структурным сходством с S-аденозилметионином (SAM), донором метилового субстрата для метилтрансферазы II типа PRMT5. Повышенные уровни МТА, управляемые потерей MTAР, избирательно конкурируют с SAM за связывание с PRMT5, приводя метилтрансферазу в гипоморфное состояние, уязвимое к дальнейшему ингибированию PRMT5. В многочисленных скринингах потери генов с применением shRNA в масштабе генома, проведенных на больших панелях линий опухолевых клеток была определена сильная корреляция между потерей MTAР и зависимостью клеточных линий от PRMT5, дополнительно

подчеркивающая силу этой метаболической уязвимой точки. Однако PRMT5 представляет собой известный жизненно важный для клеток ген, и исследования условного нокаута PRMT5 и нокадауна с применением siRNA дают основание предполагать, что значительные уязвимости могут быть ассоциированы с ингибированием PRMT5 в нормальных тканях (например, панцитопения, бесплодие, уменьшение скелетных мышц, гипертрофия сердца). Следовательно, необходимы новые стратегии применения данной метаболической уязвимой точки и преимущественного целенаправленного воздействия на PRMT5 в опухолях с отсутствием MTAР без воздействия на PRMT5 в нормальных тканях (MTAР WT). Целенаправленное воздействие на PRMT5 с помощью низкомолекулярного ингибитора, действующего совместно с MTA, может обеспечивать преимущественное целенаправленное воздействие на PRMT5 в связанном с MTA состоянии, которой обогащены опухолевые клетки с отсутствием MTAР, с обеспечением при этом улучшенного терапевтического индекса по сравнению с нормальными клетками, где MTAР является интактной и уровни MTA являются низкими.

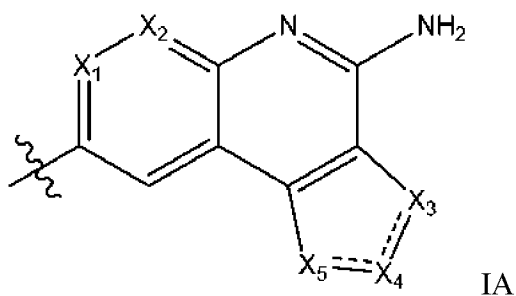
Сущность изобретения

[005] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы I,

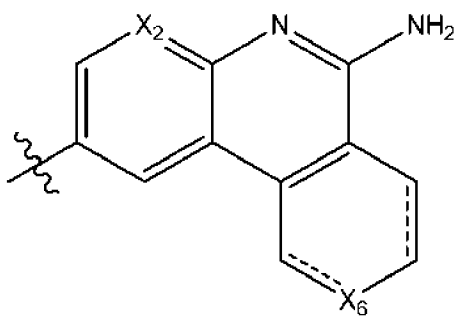



его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного.

В одном аспекте R представляет собой трицикл, независимо выбранный из формулы IA.



[006] В другом аспекте R может представлять собой трицикл, независимо выбранный из формулы IB.



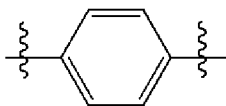
В настоящем изобретении предусмотрено, что  может представлять собой одинарную или двойную связь.

[007] В одном аспекте X^1 , X^2 и X^6 могут в каждом случае представлять собой N, при условии что как X^1 , так и X^2 не могут одновременно представлять собой N. В другом аспекте X^1 , X^2 и X^6 могут представлять собой C. В одном варианте осуществления, если X^1 представляет собой C, он может быть необязательно замещен галогеном. В дополнительном аспекте галоген может представлять собой Cl.

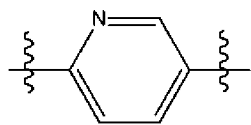
В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено, что X^3 , X^4 и X^5 могут представлять собой в каждом случае необязательно замещенный C. В другом аспекте X^3 , X^4 и X^5 могут представлять собой в каждом случае необязательно замещенный O. В дополнительном аспекте X^3 , X^4 и X^5 могут представлять собой в каждом случае необязательно замещенный N. И в дополнительном аспекте X^3 , X^4 и X^5 могут представлять собой в каждом случае необязательно замещенный S. В настоящем изобретении предусмотрено, что заместители могут быть независимо выбраны из C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкил(OH), при этом алкил может быть необязательно замещен галогеном.

[008] В одном аспекте настоящего изобретения R^3 в каждом случае может представлять собой H. В другом аспекте настоящего изобретения R^3 в каждом случае может представлять собой C_{1-3} -алкил. В дополнительном аспекте R^3 может представлять собой метил.

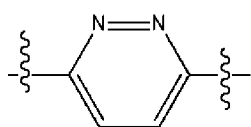
[009] В настоящем изобретении предусмотрено, что Ar^1 может представлять собой шестичленный необязательно замещенный арил. В другом аспекте Ar^1 может представлять собой шестичленный необязательно замещенный гетероарил. В одном варианте осуществления Ar^1 может представлять собой



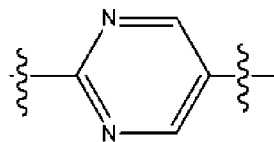
. В другом варианте осуществления Ar^1 может представлять собой



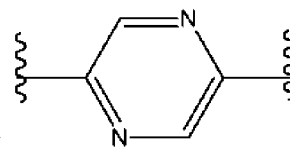
. В дополнительном аспекте Ar^1 может представлять собой



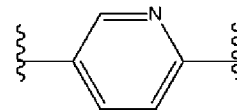
. В другом аспекте Ar^1 может представлять собой



В еще одном варианте осуществления Ar^1 может представлять собой



. В другом варианте осуществления Ar^1 может представлять собой



. В настоящем изобретении предусмотрено, что заместители Ar^1 могут быть независимо выбраны из C_{1-3} алкила. В другом аспекте заместители могут быть независимо выбраны из $-OC_{1-3}$ алкила. В дополнительном аспекте заместители могут быть независимо выбраны из галогена.

[010] В настоящем изобретении предусмотрено, что R^1 в каждом случае может представлять собой H. В другом аспекте R^1 может представлять собой галоген. В дополнительном аспекте R^1 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-3} алкил. Заместители могут быть выбраны из галогена и $-CN$. В дополнительном аспекте R^1 может представлять собой необязательно замещенный $-OC_{1-3}$ алкил. Заместители могут представлять собой галоген. В дополнительном аспекте R^1 может представлять собой необязательно замещенный $-C(O)OC_{1-3}$ алкил, где C_{1-3} алкил может быть необязательно замещен галогеном и морфолинилом.

[011] В настоящем изобретении предусмотрено, что R^2 в каждом случае может представлять собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил. Заместители C_{1-8} алкила могут быть выбраны из галогена, гидроксид, амино, $-OC_{1-3}$ алкила или $-CN$.

[012] В дополнительном аспекте R^2 в каждом случае может представлять собой необязательно замещенный 5- или 6-членный цикл или гетероцикл. Заместители 5- или 6-членного цикла или гетероцикла могут представлять собой гидроксид, амино, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, где заместители выбраны из галогена. В дополнительном аспекте R^2 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил- $O-C_{1-3}$ алкил, где заместители выбраны из галогена. В другом аспекте R^2 может представлять собой необязательно замещенный 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил. В другом аспекте R^2 может представлять собой C_{1-3} алкилгетероциклил, при этом гетероциклил может представлять собой необязательно замещенный 3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-c]пиридинил, или пирадазинил, или триазолил, или пиримидинил, или тетрагидрофуранил, или 1H-пирроло[2,3-b]пиридинил, или циклогексил. Заместители в каждом случае могут представлять собой C_{1-3} алкил, $-CN$, или галоген, или необязательно замещенный C_{1-6} алкил- $O-C_{1-3}$ алкил. В последнем случае заместители могут быть выбраны из галогена; необязательно замещенного фенила, где, в свою очередь, заместители фенила могут быть выбраны из галогена или C_{1-3} алкила.

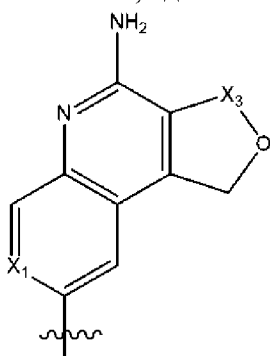
[013] В настоящем изобретении предусмотрены соединения, их таутомеры, их стереоизомеры или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где R^1 может представлять собой трицикл формулы IA. В другом аспекте R^1 может представлять

собой трицикл формулы IV.

В одном аспекте, если соединение представляет собой трицикл формулы IA, X^1 и X^2 могут одновременно представлять собой C. В другом аспекте один из X^1 и X^2 может представлять собой C, а другой - N. В следующем варианте осуществления, если X^1 представляет собой C, он может быть

незамещенным или может быть замещен галогеном. В дополнительном аспекте X^2 может представлять собой N.

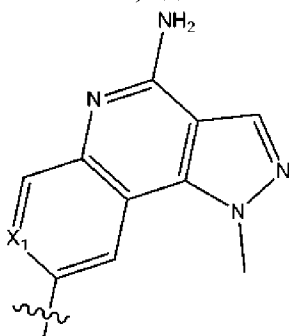
[014] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены соединения, их таутомеры, их стереоизомеры или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где R может представлять собой трицикл формулы IA1.



IA1

[015] В одном аспекте X^3 может представлять собой C, который является незамещенным или замещен одной или несколькими метильными группами.

[016] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены соединения, их таутомеры, их стереоизомеры или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где R может представлять собой трицикл формулы IA2.



IA2

[017] В одном аспекте соединений по настоящему изобретению R^3 может представлять собой H. В другом аспекте R^3 может представлять собой метил.

[018] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены соединения, их таутомеры, их стереоизомеры или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-8} -алкил. В одном варианте осуществления R^2 может представлять собой необязательно замещенный метил, этил, изопропил или цикло C_{1-6} -алкил.

[019] Все возможные комбинации аспектов и вариантов осуществления, раскрытых выше, включены в настоящее изобретение.

[020] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены соединения, их

таутомеры, их стереоизомеры или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где соединение выбрано из следующего.

[021] В одном аспекте соединение может быть выбрано из

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-хлор-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-хлор-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((6-хлор-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((6-хлор-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3S)-4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-циклопропил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-

- 1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-3-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N,3-диметил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3S)-4-амино-N-циклопропил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3S)-4-амино-N,3-диметил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-3-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(циклопропилметил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(циклопропилметил)-3-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридазинил)метил)-3-метил-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(циклопропилметил)-3-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-(циклопропилметил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-(циклопропилметил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуро[3,4-

с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1-метилциклопропил)метил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-(2,2-диметилпропил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-3-метил-N-((1-метилциклопропил)метил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2,2-диметилпропил)-3,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-3,3-диметил-N-((1-метилциклопропил)метил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2,2-диметилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-циклопропил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-циклопропил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-3-метил-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-циклопропил-7-фтор-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-
 с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-
 с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-7-фтор-N-(2-пропанил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-циклопропил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-
 с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-3-метил-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-циклопропил-7-фтор-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-7-фтор-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-7-фтор-N-(2-пропанил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-7-фтор-N-метил-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-
 3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-фтор-N-((5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-циклопропил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-
 1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-
 с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-
 пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-
 пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-
 пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-хлор-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-(циклопропилметил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1-метилциклопропил)метил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-(циклопропилметил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3S)-4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-циклопропил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3S)-4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

метил-4-(6-(((4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-ил)карбонил)(метил)амино)метил)-3-пиридинил)-1-пиперазинкарбоксилата;

(3S)-4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-3-метил-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3S)-4-амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-3-метил-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-этил-7-фтор-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-этил-3-метил-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-
 пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(дифторметокси)-3-
 пиридазинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3S)-4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(дифторметокси)-3-
 пиридазинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-
 пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 5-амино-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)метил)бензо[с][2,6]нафтиридин-9-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-
 дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 метил-6-((((4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-
 ил)карбонил)(метил)амино)метил)-3',6'-дигидро[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата;
 5-оксо-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-5,6-
 дигидропиразоло[1,5-с]хиназолин-9-карбоксамида;
 4-амино-1,3-диметил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-
 1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-
 с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3S)-4-амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-

с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-7-фтор-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-7-фтор-N-((1R)-1-(3-фтор-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(3-фтор-2-пиридинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(1,3-диметокси-2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-метокси-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((8R)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((8S)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((8R)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((8S)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(4-(3-оксетанил)бензил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(4-(3-оксетанил)бензил)-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(4-морфолинил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1-цианоциклопропил)метил)-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((3R,4S)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((3S,4R)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((3R,4R)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((3S,4S)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-хлор-5-метокси-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметокси)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-((1R)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-3-метил-N-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-

пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-с]пиридин-6-илметил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((2R)-1-фтор-2-пропанил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((2S)-1-фтор-2-пропанил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(циклопропилметил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-7-фтор-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-7-фтор-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-7-фтор-N-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-3-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N,3-диметил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-3-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-циклопропил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

6-амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,7]нафтиридин-2-карбоксамида;

6-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,7]нафтиридин-2-карбоксамида;

4-амино-3-метил-N-(1-метилциклопропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-7-фтор-N-((5-(трифторметил)-2-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклобутил-7-фтор-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-метокси-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,7-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклобутил-7-фтор-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-циклобутил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-1-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-7-фтор-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклобутил-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-7-фтор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N,3-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,3-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-фтор-2-пиридинил)метил)-N,1,7-триметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридазинил)метил)-7-фтор-N,3-диметил-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридазинил)метил)-7-фтор-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((6-циклопропил-3-пиридазинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,3,7-триметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1,7-триметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-7-фтор-3-метил-N-(2-пропанил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-7-фтор-N,1-диметил-1H-

пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-((3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((6-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((6-(4-(трифторметил)фенил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(6-(4-(трифторметил)фенил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(4'-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)[бифенил]-4-ил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-(5-хлор-2-пиридинил)-2,2-дифторэтил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-1,3-диметил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-этил-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-этил-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-этил-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-этил-7-фтор-1-метил-1H-

пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-

пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-

пиридинил)метил)[1,2]оксазоло[4,5-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-

пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-

пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-

пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-

дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-

с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-1,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-

пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-7-фтор-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-

пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-7-фтор-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-

пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-

1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3S)-4-амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-

1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N,1-диметил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-

с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-

1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-7-фтор-1,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-

1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-(4-(пентафторэтил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-

карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-(4-(пентафторэтил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-

с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-(4-(пентафторэтил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-

с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-1-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-

пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-1-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-

пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-7-фтор-1-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-

1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-7-(трифторметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-(2-гидрокси-4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((2R)-1-фтор-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((2S)-1-фтор-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-3-(гидроксиметил)-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3S)-4-амино-3-(гидроксиметил)-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-2-циано-1-циклопропилэтил)-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1S)-2-циано-1-циклопропилэтил)-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-6-метил-2-пиридинил)метил)-N-((3R,4R)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-6-метил-2-пиридинил)метил)-N-((3S,4S)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((3S,4R)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-

пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((3R,4S)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((3R,4R)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((3S,4S)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-6-метил-2-пиридинил)метил)-N-((3R,4R)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-циклопропил-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3S)-4-амино-N-циклопропил-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1,7-триметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1,7-триметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-этил-3-(фторметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((1S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-

с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

6-амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксамида;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-3-метил-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)[1,2]оксазоло[4,5-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-3-метил-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-3-метил-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-3-метил-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)[1,2]оксазоло[4,5-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-3-метил-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)[1,2]оксазоло[4,5-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-

пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-2,3-
 дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-
 пиримидинил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(3-фтор-2-пиридинил)этил)-
 2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамида;
 6-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-
 пиримидинил)этил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксамида;
 6-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)метил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксамида;
 6-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-8,9-
 дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксамида;
 6-амино-N-((1R)-1-(3-фтор-2-пиридинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-
 пиридазинил)метил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксамида;
 6-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)метил)-2-фенантридинкарбоксамида;
 6-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-2-
 фенантридинкарбоксамида;
 5-амино-N-(2-пиримидинилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)метил)бензо[с][2,6]нафтиридин-9-карбоксамида;
 5-амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)метил)бензо[с][2,6]нафтиридин-9-карбоксамида;
 5-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)метил)бензо[с][2,6]нафтиридин-9-карбоксамида;
 4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)метил)[1,2]оксазоло[4,5-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)метил)[1,2]оксазоло[4,5-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((3-фтор-2-пиридинил)метил)-N-((5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)метил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(2-пиримидинилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)метил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)тиено[2,3-
 с]хинолин-8-карбоксамида;
 5-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)метил)пиримидо[4,5-с]хинолин-9-карбоксамида;
 4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-циклопропил-2-
 метоксиэтил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1S)-1-циклопропил-2-

метоксиэтил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1S)-1-циклопропил-2-метоксиэтил)-N-((6-(4-морфолинил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-этоксис-3-пиридазинил)метил)-N-(2-метилпропил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(1-метокси-2-метил-2-пропанил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(1-метокси-2-метил-2-пропанил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-метокси-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-метокси-3-пиридазинил)метил)-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1S)-1-циклопропил-2-метоксиэтил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1S)-1-циклопропил-2-метоксиэтил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

6-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-7,8,9,10-тетрагидро-2-фенантридинкарбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-циклопропил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(3,3-дифторциклобутил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-

1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(1-метил-1H-1,2,4-

триазол-3-ил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметокси)-2-пиридинил)метил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-метилпропил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(2-метилпропил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(1-метил-1H-1,2,4-

триазол-3-ил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(3,3-дифторциклобутил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-

1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклобутил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-метилпропил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(циклопропилметил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-(2-метилпропил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(циклопропилметил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-хлор-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-бром-6-метил-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-

с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметокси)-2-пиридинил)метил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-хлор-5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(циклопропилметил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-хлор-5-метокси-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-хлор-6-метокси-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-с]пиридин-6-илметил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((2R)-1-фтор-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((2S)-1-фтор-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-

с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(1-метилциклопропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(3-оксетанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-

дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,3-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,3-диметил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-7-фтор-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-7-фтор-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклобутил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-циклобутил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-N-этил-7-фтор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)этил)-N-(2-(трифторметокси)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)этил)-N-(2-(трифторметокси)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-N-этил-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1S)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-

пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(циклопропилметил)-7-фтор-N-((6-(трифторметил)-3-
 пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(циклопропилметил)-7-фтор-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-
 пиридазинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(2-пропанил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофууро[3,4-
 с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-циклопропил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофууро[3,4-
 с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-циклопропил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-
 дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-циклопропил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-
 дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-((1R)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофууро[3,4-
 с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-((1S)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофууро[3,4-
 с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-этил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-
 дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((1R)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-7-фтор-1,3-дигидрофууро[3,4-
 с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((1S)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-7-фтор-1,3-дигидрофууро[3,4-
 с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-1-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-(циклопропилметил)-N-((6-(трифторметил)-3-
 пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-этил-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-1,3-
 дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-этил-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-
 с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-циклобутил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-
 1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-циклобутил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-
 дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-циклопропил-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-этил-7-фтор-1,3-дигидрофууро[3,4-

с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((S)-циклопропил(5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-7-фтор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

5-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)бензо[с][2,6]нафтиридин-9-карбоксамида;

5-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)пиримидо[4,5-с]хинолин-9-карбоксамида;

5-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)пиридо[4,3-с][1,7]нафтиридин-9-карбоксамида;

4-амино-1-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-3-метил-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-(2-(4-(трифторметил)фенил)-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

5-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)пиримидо[4,5-с][1,7]нафтиридин-9-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)пропил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-7-фтор-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((R)-циклопропил(5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((S)-циклопропил(5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-7-фтор-3-метил-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-3-метил-

1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((R)-циклопропил(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((5-метил-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N-((5-фтор-2-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((2,6-дифтор-3-пиридинил)метил)-7-фтор-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((1R)-1-(5-(дифторметил)-2-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиразинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((1R)-1-(5-(дифторметил)-2-пиридинил)этил)-N-этил-3-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиразинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N,3-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиразинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-этил-7-фтор-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N-((2-фтор-6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((R)-циклопропил(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3S)-4-амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-

пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,3-диметил-N-((1R)-1-(4-(пентафторэтил)фенил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1S)-1-(4-(пентафторэтил)фенил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(4-(пентафторэтил)фенил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((5-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N,1-диметил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-этил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-этил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-циклопропил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-циклопропил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-1-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-циклобутил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-циклобутил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-1-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклобутил-7-фтор-1-метил-N-(1,3-оксазол-4-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-7-фтор-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-7-фтор-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-1-метил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-

пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-((2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклобутил-7-фтор-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-циклопропил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-7-фтор-N-((3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-7-(трифторметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-7-(трифторметил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-1-метил-7-(трифторметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-1-метил-7-(трифторметил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-циклопропилэтил)-7-фтор-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1S)-1-циклопропилэтил)-7-фтор-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(циклопропилметил)-7-фтор-N-((6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(циклопропилметил)-7-фтор-3-метил-N-((6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридазинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-(циклопропилметил)-7-фтор-3-метил-N-((6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3S)-4-амино-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-

пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3S)-4-амино-N-циклобутил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-
 1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-циклобутил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-
 1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(2-пропанил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-
 дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(2-пропанил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-
 дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)этил)-N-(2-
 (трифторметокси)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)этил)-N-(2-
 (трифторметокси)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((1R)-1-(4-цианофенил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-
 карбоксамида;
 4-амино-N-((1S)-1-(4-цианофенил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-
 карбоксамида;
 4-амино-N-((1S)-1-(5-циано-2-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуро[3,4-
 с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((1R)-1-(5-циано-2-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуро[3,4-
 с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-
 пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-
 1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-
 1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((1S)-1-(5-циано-2-пиридинил)этил)-N-этил-3-метил-1,3-
 дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N-((1R)-1-(5-циано-2-пиридинил)этил)-N-этил-3-метил-1,3-
 дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-(2-пропанил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-
 1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-хлор-N-(2-пропанил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-
 1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(2-пропанил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-

дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-(2-пропанил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)пропил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-метил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)пропил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N,3-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N,3-диметил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((1R)-1-(3,5-дифтор-2-пиридинил)этил)-7-фтор-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 4-амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-N,3-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N-метил-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-7-фтор-N,3-диметил-N-((1S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-7-фтор-N,3-диметил-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-N-((1R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,3-диметил-3H-пиразоло[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
 (3R)-4-амино-7-фтор-N,3-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N-((1S)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,3-диметил-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-метокси-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,3-диметил-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
 4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-метокси-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,1-

диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,3-диметил-N-((1R)-1-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)фенил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1S)-1-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)фенил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)фенил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-1-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-N-((1R)-1-(5-пиримидинил)пропил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-1-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-N-((1S)-1-(5-пиримидинил)пропил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-7-фтор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-7-фтор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-7-фтор-1-метил-N-((1S)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-7-фтор-1-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-7-(трифторметил)-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-циклопропил-1-метил-N-((1S)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-циклопропил-1-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(3-фторфенил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамида;

5-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-

1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,3,3-триметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-3,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-3,3-диметил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-3,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида и

4-амино-N-((1R)-1-(3-циано-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-7-фтор-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида.

В другом аспекте соединение может быть выбрано из

(3R)-4-амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-7-фтор-N,3-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

5-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)пиридо[4,3-с][1,7]нафтиридин-9-карбоксамида;

4-амино-N-этил-7-фтор-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклобутил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-7-фтор-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-7-фтор-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-циклопропил-7-фтор-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид и

4-амино-N-этил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид.

[022] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы лечения рака, предусматривающие введение субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению, их таутомера, их стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного. В одном аспекте рак выбран из рака яичника, легкого, лимфоидного рака, глиобластомы, рака толстой кишки, меланомы, рака желудка, поджелудочной железы или мочевого пузыря.

[023] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению, их таутомер, их стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного или их фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[024] В настоящем изобретении также предусмотрены способы лечения рака, при этом способ предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению, его таутомера, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного. В одном аспекте рак может представлять собой рак яичника, легкого, лимфоидный рак, глиобластому, рак толстой кишки, меланому, рак желудка, поджелудочной железы или мочевого пузыря.

[025] В настоящем изобретении также предусмотрено соединение по настоящему изобретению, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного для применения в способе лечения рака, при этом способ предусматривает введение субъекту эффективного количества такого соединения. В одном аспекте рак может представлять собой рак яичника, легкого, лимфоидный рак, глиобластому, рак толстой кишки, меланому, рак желудка, поджелудочной железы или мочевого пузыря.

[026] В настоящем изобретении также предусмотрено применение соединения по настоящему изобретению, его таутомера, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака. В одном аспекте рак выбран из рака яичника, легкого, лимфоидного рака,

глиобластомы, рака толстой кишки, меланомы, рака желудка, поджелудочной железы или мочевого пузыря.

[027] Другие цели, признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники из следующих описания и формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

Определения

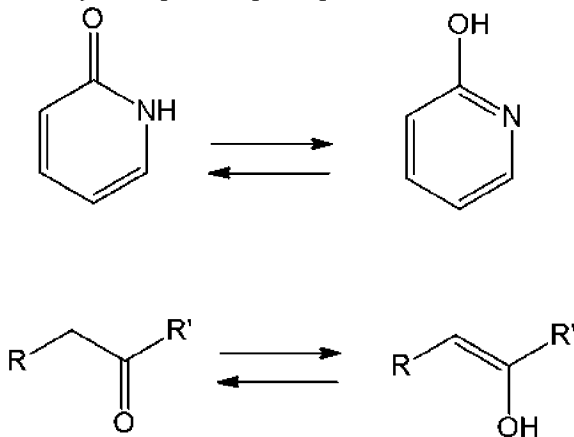
[028] При использовании в данном документе, если любая переменная встречается больше чем один раз в химической формуле, то ее определение в каждом случае является независимым от ее определения в каждом другом случае. Если химическая структура и химическое название противоречат друг другу, то химическая структура определяет идентичность соединения. Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или несколько хиральных центров и/или двойных связей и, следовательно, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры с двойной связью (например, геометрические изомеры), энантиомеры или диастереомеры. Соответственно, любые химические структуры в пределах объема представленного описания, полностью или частично, с относительной конфигурацией охватывают все возможные энантиомеры и стереоизомеры проиллюстрированных соединений, в том числе стереоизомерно чистую форму (например, геометрически чистую, энантиомерно чистую или диастереомерно чистую) и энантиомерные и стереоизомерные смеси. Энантиомерные и стереоизомерные смеси можно разделять на составляющие энантиомеры или стереоизомеры с применением методик разделения или методик хирального синтеза, общеизвестных специалисту в данной области техники.

[029] Некоторые соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметричные атомы углерода (оптические центры) или двойные связи; предполагается, что все рацематы, энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры и отдельные изомеры охвачены объемом настоящего изобретения. Кроме того, предполагается, что атропоизомеры и их смеси, такие как образующиеся в результате затрудненного вращения вокруг двух ароматических или гетероароматических колец, связанных друг с другом, охвачены объемом настоящего изобретения. Например, если заместитель представляет собой фенильную группу и замещен двумя группами, связанными с атомами С, смежными с точкой присоединения атома N триазола, то вращение фенила может быть затруднено. В некоторых случаях препятствие вращению является достаточно высоким, чтобы разные атропоизомеры можно было разделять и выделять.

[030] При использовании в данном документе, и если не указано иное, термин "стереоизомер" или "стереомерно чистый" означает один стереоизомер соединения, который по сути не содержит других стереоизомеров данного соединения. Например, стереомерно чистое соединение, содержащее один хиральный центр, по сути не будет содержать зеркального отображения энантиомера соединения. Стереомерно чистое соединение, содержащее два хиральных центра, по сути не будет содержать других

диастереомеров соединения. Обычное стереомерно чистое соединение содержит более чем приблизительно 80% по весу одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 20% по весу других стереоизомеров соединения, более предпочтительно более чем приблизительно 90% по весу одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 10% по весу других стереоизомеров соединения, еще более предпочтительно более чем приблизительно 95% по весу одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 5% по весу других стереоизомеров соединения и наиболее предпочтительно более чем приблизительно 97% по весу одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 3% по весу других стереоизомеров соединения. Если стереохимическая конфигурация структуры или части структуры не указана с помощью, например, жирной или пунктирной линий, то структуру или часть структуры следует рассматривать как охватывающую все ее стереоизомеры. Связь, нарисованная с помощью волнистой линии, указывает на то, что охватываются оба стереоизомера. Это не следует путать со случаем, когда волнистая линия нарисована перпендикулярно связи, что указывает на точку присоединения группы к остальной части молекулы.

[031] Как известно специалисту в данной области техники, определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде одной или нескольких таутомерных форм. Поскольку одна химическая структура может применяться для представления только одной таутомерной формы, то будет понятно, что для удобства ссылка на соединение заданной структурной формулы включает таутомеры структуры, представленной структурной формулой. В зависимости от соединения, некоторые соединения могут существовать в основном в одной форме более, чем в другой. Также, в зависимости от соединения и энергии, необходимой для превращения одного таутомера в другой, некоторые соединения могут существовать в виде смесей при комнатной температуре, в то время как другие можно выделять в одной таутомерной форме или другой. Примеры других таутомеров, связанных с соединениями по настоящему изобретению, представляют собой таковые с пиридоновой группой (пиридинил), для которых гидроксипиридин является таутомером, и соединения с кетонной группой с енольным таутомером. Примеры таких соединений показаны ниже.



[032] Соединения по настоящему изобретению включают без ограничения

соединения формулы I и все их фармацевтически приемлемые формы. Фармацевтически приемлемые формы соединений, указанных в данном документе, включают фармацевтически приемлемые соли, сольваты, кристаллические формы (в том числе полиморфы и клатраты), хелаты, нековалентные комплексы, пролекарства и их смеси. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в форме фармацевтически приемлемых солей. При использовании в данном документе термин "соединение" охватывает не только само соединение, но также его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, его хелат, его нековалентный комплекс, его пролекарство и смеси любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления термин "соединение" охватывает само соединение, его фармацевтически приемлемые соли, таутомеры соединения, фармацевтически приемлемые соли таутомеров и сложноэфирные пролекарства, такие как (C₁-C₄)алкиловые сложные эфиры. В других вариантах осуществления термин "соединение" охватывает само соединение, его фармацевтически приемлемые соли, таутомеры соединения, фармацевтически приемлемые соли таутомеров.

[033] Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, фосфорная, метафосфорная, азотная и серная кислоты, и с органическими кислотами, такими как винная, уксусная, трифторуксусная, лимонная, яблочная, молочная, фумаровая, бензойная, муравьиная, пропионовая, гликолевая, глюконовая, малеиновая, янтарная, камфорасерная, изотионовая, муциновая, гентизиновая, изоникотиновая, сахарная, глюконовая, фуранкарбонная, глутаминовая, аскорбиновая, антраниловая, салициловая, фенилуксусная, миндальная, эмбоновая (памовая), метансульфоновая, этансульфоновая, пантотеновая, стеариновая, сульфениловая, альгиновая, галактуриновая и арилсульфоновая, например, бензолсульфоновая и п-толуолсульфоновая кислоты; соли присоединения оснований, образованные с щелочными металлами и щелочноземельными металлами и органическими основаниями, такими как N,N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин (N-метилглюкамин), лизин и прокаин; и соли, образованные за счет внутренних взаимодействий. Подходящие соли включают таковые, описанные в P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use; 2002. Соли, содержащие фармацевтически неприемлемый анион или катион, находятся в пределах объема настоящего изобретения в качестве пригодных промежуточных соединений для получения фармацевтически приемлемых солей и/или для применения в отличных от терапевтических, например, *in vitro*, ситуациях.

[034] Термин "сольват" означает соединение, образованное в результате взаимодействия растворителя и соединения. Сольваты соединения включают сольваты всех форм соединения. В некоторых вариантах осуществления растворители являются летучими, нетоксичными и/или приемлемыми для введения людям в следовых количествах.

Подходящие сольваты представляют собой фармацевтически приемлемые сольваты, такие как гидраты, в том числе моногидраты и полугидраты.

[035] Соединения по настоящему изобретению могут также содержать встречающиеся в природе или не встречающиеся в природе пропорции атомных изотопов при одном или нескольких атомах, которые образуют такие соединения. Например, соединения могут быть мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Меченные радиоактивным изотопом соединения являются пригодными в качестве терапевтических или профилактических средств, исследовательских реагентов, например, аналитических средств и диагностических средств, например, средств визуализации *in vivo*. Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, как радиоактивные, так и не радиоактивные, охвачены объемом настоящего изобретения. Например, если вариант указан или показан как H, то это означает, что данный вариант может представлять собой дейтерий (D) или тритий (T).

[036] "Алкил" означает насыщенную разветвленную или прямоцепочечную одновалентную углеводородную группу, полученную путем удаления одного атома водорода с одного атома углерода исходного алкана. Обычные алкильные группы включают без ограничения метил, этил, пропилы, такие как пропан-1-ил и пропан-2-ил, бутилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил, 2-метилпропан-1-ил, 2-метилпропан-2-ил, трет-бутил и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 20 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильные группы содержат от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода, при этом в других вариантах осуществления алкильные группы содержат от 1 до 4 атомов углерода. В еще других вариантах осуществления алкильная группа содержит 1 или 2 атома углерода. Алкильные группы с разветвленной цепью содержат по меньшей мере 3 атома углерода и, как правило, содержат от 3 до 7 или, в некоторых вариантах осуществления, от 3 до 6 атомов углерода. Алкильная группа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, может называться (C_1 - C_6)алкильной группой, и алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, может называться (C_1 - C_4)алкилом. Данная номенклатура также может использоваться для алкильных групп с отличающимися количествами атомов углерода. "Алкил" также включает циклоалкил, группу, в которой атомы углерода организованы в форме кольца. Циклоалкил включает без ограничения циклопропил, циклобутил, циклпентил и циклогексил.

[037] "Алкенил" означает ненасыщенную разветвленную или прямоцепочечную углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, полученную путем удаления одного атома водорода с одного атома углерода исходного алкена. Группа может представлять собой либо Z-, либо E-форму (*цис* или *транс*) при двойной(двойных) связи(связях). Типичные алкенильные группы включают без ограничения этенил; пропенилы, такие как проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил) и проп-2-ен-2-ил; бутенилы, такие как бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метилпроп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил и бута-1,3-диен-

2-ил и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит от 2 до 20 атомов углерода и в других вариантах осуществления содержит от 2 до 6 атомов углерода. Алкенильная группа, содержащая от 2 до 6 атомов углерода, может называться (C₂-C₆)алкенильной группой. "Алкенил" также включает циклоалкенил. Циклоалкенил относится к алкенилам, которые состоят из трех или более атомов углерода, соединенных вместе посредством по меньшей мере одной углерод-углеродной двойной связи с образованием структурного кольца. Примеры включают без ограничения циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил и циклогексанил.

[038] "Алкинил" означает ненасыщенный разветвленный или прямоцепочечный углеводород, содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, полученный путем удаления одного атома водорода с одного атома углерода исходного алкина. Типичные алкинильные группы включают без ограничения этинил; пропинил; бутинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 2-гексинил, 3-гексинил и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит от 2 до 20 атомов углерода и в других вариантах осуществления содержит от 2 до 6 атомов углерода. Алкинильная группа, содержащая от 2 до 6 атомов углерода, может называться -(C₂-C₆)алкинильной группой.

[039] "Алкокси" означает радикал -OR, где R представляет собой алкильную группу, определенную в данном документе. Иллюстративные примеры включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, бутокси и т. п. Типичные алкоксигруппы включают от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода в группе R. Алкоксигруппы, которые включают от 1 до 6 атомов углерода, могут обозначаться как -O-(C₁-C₆)алкильные или как -O-(C₁-C₆алкильные) группы. В некоторых вариантах осуществления алкоксигруппа может включать от 1 до 4 атомов углерода и может обозначаться как -O-(C₁-C₄)алкильная или как -O-(C₁-C₄алкильная) группа.

[040] "Арил" означает одновалентную ароматическую углеводородную группу, полученную путем удаления одного атома водорода с одного атома углерода исходной ароматической кольцевой системы. Арил охватывает моноциклические карбоциклические ароматические кольца, например, бензол. Арил также охватывает бициклические карбоциклические ароматические кольцевые системы, где каждое из колец является ароматическим, например, нафталин. Арильные группы, таким образом, могут включать конденсированные кольцевые системы, где каждое кольцо представляет собой карбоциклическое ароматическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит от 6 до 10 атомов углерода. Такие группы могут называться C₆-C₁₀арильными группами. Арил, однако, не охватывает гетероарил, определенный отдельно ниже, и не пересекается с ним каким-либо образом. Следовательно, если одно или несколько карбоциклических ароматических колец конденсированы с ароматическим кольцом, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, то полученная кольцевая система представляет собой гетероарильную группу, а не арильную группу, определенную в данном документе.

[041] "Карбонил" означает радикал -C(O), который также может называться группой

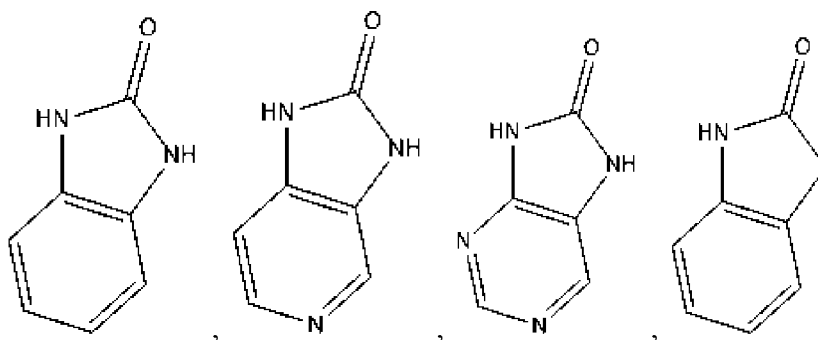
-C(=O).

[042] "Карбокси" означает радикал -C(O)ОН, который также может называться -C(=O)ОН.

[043] "Циано" означает радикал -CN.

[044] "Циклоалкил" означает насыщенную циклическую алкильную группу, полученную путем удаления одного атома водорода с одного атома углерода исходного циклоалкана. Обычные циклоалкильные группы включают без ограничения группы, полученные из циклопропана, циклобутана, циклопентана, циклогексана, циклогептана, циклооктана и т. п. Циклоалкильные группы могут быть описаны числом атомов углерода в кольце. Например, циклоалкильная группа, содержащая от 3 до 8 членов кольца, может называться (C₃-C₈)циклоалкилом, циклоалкильная группа, содержащая от 3 до 7 членов кольца, может называться (C₃-C₇)циклоалкилом, и циклоалкильная группа, содержащая от 4 до 7 членов кольца, может называться (C₄-C₇)циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа может представлять собой (C₃-C₁₀)циклоалкильную, (C₃-C₈)циклоалкильную, (C₃-C₇)циклоалкильную, (C₃-C₆)циклоалкильную или (C₄-C₇)циклоалкильную группу, и они могут называться C₃-C₁₀циклоалкильной, C₃-C₈циклоалкильной, C₃-C₇циклоалкильной, C₃-C₆циклоалкильной или C₄-C₇циклоалкильной группами, если использовать альтернативные формулировки.

[045] "Гетероциклил" означает циклическую группу, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное, частично ненасыщенное, циклическое кольцо. Гетероциклильные группы содержат по меньшей мере один гетероатом в качестве члена кольца. Обычные гетероатомы включают O, S и N и являются независимо выбранными. Гетероциклильные группы включают моноциклические кольцевые системы и бициклические кольцевые системы. Бициклические гетероциклильные группы содержат по меньшей мере одно неароматическое кольцо с по меньшей мере одним гетероатомным членом кольца, которое может быть конденсировано с циклоалкильным кольцом или может быть конденсировано с ароматическим кольцом, где ароматическое кольцо может быть карбоциклическим или может содержать один или несколько гетероатомов. Точка присоединения бициклической гетероциклильной группы может находиться при неароматическом циклическом кольце, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, или при другом кольце гетероциклильной группы. Например, гетероциклильная группа, полученная путем удаления атома водорода из одного из 9-членных гетероциклических соединений, показанных ниже, может быть присоединена к остальной части молекулы при 5-членном кольце или при 6-членном кольце.



[046] В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа содержит от 5 до 10 членов кольца, из которых 1, 2, 3 или 4, или 1, 2 или 3 представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S или N. В других вариантах осуществления гетероциклическая группа содержит от 3 до 7 членов кольца, из которых 1, 2 или 3 гетероатома независимо выбраны из O, S или N. В таких 3-7 членных гетероциклических группах только 1 из атомов кольца представляет собой гетероатом, если кольцо содержит только 3 члена; и содержит 1 или 2 гетероатома, если кольцо содержит 4 члена. В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа содержит 3 или 4 члена кольца, из которых 1 представляет собой гетероатом, выбранный из O, S или N. В других вариантах осуществления гетероциклическая группа содержит от 5 до 7 членов кольца, из которых 1, 2 или 3 представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S или N. Типичные гетероциклические группы включают без ограничения группы, полученные из эпоксидов, азиридина, азетидина, имидазолидина, морфолина, пиперазина, пиперидина, гексагидропиримидина, 1,4,5,6-тетрагидропиримидина, пиразолидина, пирролидина, хинуклидина, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, бензимидазолон, пиридинон и т. п. Гетероциклические группы могут быть полностью насыщенными, но также могут содержать одну или несколько двойных связей. Примеры таких гетероциклических групп включают без ограничения 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 3,6-дигидро-2H-пиранил, 3,4-дигидро-2H-пиранил, 2,5-дигидро-1H-пирролил, 2,3-дигидро-1H-пирролил, 1H-азиридил, 1,2-дигидроазетинил и т. п. Замещенный гетероцикл также включает кольцевые системы, замещенные одним или несколькими оксо (=O) или оксидными (-O⁻) заместителями, такими как пиперидинил-N-оксид, морфолинил-N-оксид, 1-оксо-1-тиоморфолинил, пиридинонил, бензимидазолонил, бензо[d]оксазол-2(3H)-онил, 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-онил, индолин-онил, 1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-онил, 7H-пурин-8(9H)-онил, имидазолидин-2-онил, 1H-имидазол-2(3H)-онил, 1,1-диоксо-1-тиоморфолинил и т. п.

[047] Подразумевается, что термин "содержащий" является открытым, т. е. всеохватывающим и неограничивающим. Он может применяться в данном документе в качестве синонима терминам "характеризующийся" или "включающий". Подразумевается, что "содержащий" включает все без исключения из указанных или упомянутых компонентов или элементов, не исключая при этом любые другие компоненты или элементы.

[048] "Заболевание" означает любое заболевание, нарушение, состояние, симптом или показание.

[049] "Галоген" или "галогено" означает группу фтора, хлора, брома или йода.

[050] "Галогеналкил" означает алкильную группу, в которой по меньшей мере один атом водорода заменен на галоген. Таким образом, термин "галогеналкил" включает моногалогеналкил (алкил, замещенный одним атомом галогена) и полигалогеналкил (алкил, замещенный двумя или более атомами галогена). Иллюстративные "галогеналкильные" группы включают дифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трихлорэтил и т. п. Термин "пергалогеналкил" означает, если не указано иное, алкильную группу, в которой каждый из атомов водорода заменен на атом галогена. Например, термин "пергалогеналкил" включает без ограничения трифторметил, пентахлорэтил, 1,1,1-трифтор-2-бром-2-хлорэтил и т. п.

[051] "Гетероарил" означает одновалентную гетероароматическую группу, полученную путем удаления одного атома водорода с одного атома исходной гетероароматической кольцевой системы. Гетероарильные группы обычно содержат 5-14-членные, но более типично содержат 5-10-членные ароматические моноциклические, бициклические и трициклические кольца, содержащие один или несколько, например, 1, 2, 3 или 4, или в некоторых вариантах осуществления 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S или N, при этом оставшиеся атомы кольца представляют собой углерод. В моноциклических гетероарильных группах единственное кольцо является ароматическим и содержит по меньшей мере один гетероатом. В некоторых вариантах осуществления моноциклическая гетероарильная группа может содержать 5 или 6 членов кольца и может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома, 1, 2 или 3 гетероатома, 1 или 2 гетероатома или 1 гетероатом, где гетероатом(гетероатомы) независимо выбран(выбраны) из O, S или N. В случае бициклических ароматических колец оба кольца являются ароматическими. В бициклических гетероарильных группах по меньшей мере одно из колец должно содержать гетероатом, но не является обязательным, чтобы оба кольца содержали гетероатом, хотя это и допускается для них. Например, термин "гетероарил" включает 5-7-членное гетероароматическое кольцо, конденсированное с карбоциклическим ароматическим кольцом или конденсированное с другим гетероароматическим кольцом. В трициклических ароматических кольцах все три кольца являются ароматическими, и по меньшей мере одно из колец содержит по меньшей мере один гетероатом. В случае конденсированных бициклических и трициклических гетероарильных кольцевых систем, где только одно из колец содержит один или несколько гетероатомов, точка присоединения может находиться при кольце, содержащем по меньшей мере один гетероатом, или при карбоциклическом кольце. Если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то данные гетероатомы не являются смежными относительно друг друга. В некоторых вариантах осуществления общее число атомов S и O в гетероарильной группе равняется не более 2. В некоторых вариантах осуществления общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле равняется не более 1. Гетероарил не охватывает арил, определенный выше, и не пересекается с ним. Примеры гетероарильных групп включают без ограничения группы, полученные из акридина, карбазола, циннолина, фурана, имидазола, индазола, индола,

индолизина, изобензофурана, изохромина, изоиндола, изохинолина, изотиазола, 2Н-бензо[d][1,2,3]триазола, изоксазола, нафтиридина, оксадиазола, оксазола, перимидина, фенантридина, фенантролина, феназина, фталазина, птеридина, пурина, пиазина, пиазола, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролизина, хиназолина, хинолина, хинолизина, хиноксалина, тетразола, тиadiaзола, тиазола, тиофена, триазола и т. п. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа может представлять собой 5-20-членный гетероарил, такой как, например, 5-14-членный или 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарильные группы могут представлять собой таковые, полученные из тиофена, пиррола, бензотиофена, 2Н-бензо[d][1,2,3]триазолбензофурана, индола, пиридина, хинолина, имидазола, бензимидазола, оксазола, тетразола и пиазина.

[052] "Фармацевтически приемлемый" означает общепринятый для применения в отношении животных и, более конкретно, в отношении людей.

[053] "Фармацевтически приемлемая соль" означает соль соединения, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения.

[054] "Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" означает широкий диапазон ингредиентов, которые можно объединять с соединением или солью по настоящему изобретению с получением фармацевтической композиции или состава. Как правило, вспомогательные вещества включают без ограничения разбавители, красящие вещества, среды-носители, вещества, противодействующие адгезии, вещества, способствующие скольжению, разрыхлители, ароматизирующие средства, покрытия, связующие, подсластители, смазывающие вещества, сорбенты, консерванты и т. п.

[055] "Стереоизомер" означает изомер, который отличается положением в пространстве составляющих его атомов. Стереоизомеры, которые являются зеркальными отражениями друг друга и являются оптически активными, называются "энантиомерами", и стереоизомеры, которые не являются зеркальными отражениями друг друга и являются оптически активными, называются "диастереомерами."

[056] "Субъект" включает млекопитающих и людей. Термины "человек" и "субъект" используются взаимозаменяемо в данном документе.

[057] "Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или нарушения является достаточным для оказания такого лечения в отношении заболевания, нарушения или симптома. Как будет понятно специалисту в данной области техники, данное количество, как правило, не ограничено одной дозой, но может предусматривать несколько введений доз на протяжении значительного периода времени, необходимого, чтобы обеспечить терапевтический или профилактический ответ у субъекта. Таким образом, "терапевтически эффективное количество" не ограничено количеством в одной капсуле или таблетке, но может предусматривать более одной капсулы или таблетки, которые представляют собой дозу,

назначенную квалифицированным врачом или поставщиком медицинских услуг. "Терапевтически эффективное количество" может варьироваться в зависимости от соединения, заболевания, нарушения и/или симптомов заболевания или нарушения, тяжести заболевания, нарушения и/или симптомов заболевания или нарушения, возраста субъекта, подлежащего лечению, и/или веса субъекта, подлежащего лечению. Подходящее количество в любом заданном случае может быть очевидным для специалистов в данной области техники или подлежащим определению путем обычного экспериментирования.

[058] "Осуществление лечения" или "лечение" любого заболевания или нарушения означает остановку или облегчение заболевания, нарушения или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или нарушения, снижение риска приобретения заболевания, нарушения или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или нарушения, уменьшение развития заболевания, нарушения или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или нарушения, или снижение риска развития заболевания или нарушения или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или нарушения. "Осуществление лечения" или "лечение" также означает подавление заболевания или нарушения или физически (например, стабилизацию выраженного симптома), или физиологически (например, стабилизацию физического параметра), или и то, и другое, или подавление по меньшей мере одного физического параметра, который может не быть различимым для субъекта. Дополнительно "осуществление лечения" или "лечение" означает задержку возникновения заболевания или нарушения или по меньшей мере их симптомов у субъекта, который может быть подвержен или предрасположен к заболеванию или нарушению, несмотря на то, что у субъекта еще не имеются или наблюдаются симптомы заболевания или нарушения.

[059] В некоторых аспектах соединение может быть представлено в форме соли. Такие соли могут быть безводными или связанными с водой в виде гидрата. В некоторых вариантах осуществления соединения может быть представлено в нейтральной форме в виде основания или кислоты.

[060] Также предусмотрены фармацевтические композиции, которые содержат соединение или его фармацевтически приемлемую соль, его таутомер, фармацевтически приемлемую соль таутомера, стереоизомер любого из вышеуказанного или их смесь в соответствии с любым из примеров и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель. В некоторых таких примерах соединение или его фармацевтически приемлемая соль, его таутомер, фармацевтически приемлемая соль таутомера, стереоизомер любого из вышеуказанного или их смесь в соответствии с любым из аспектов присутствуют в количестве, эффективном для лечения PRMT5-зависимых видов рака. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция составлена для пероральной доставки, при этом в других вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для внутривенной доставки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для перорального введения один раз в сутки или QD, и в случае некоторых таких составов представляет собой

таблетку, где эффективное количество активного ингредиента находится в диапазоне от 1 мг до 100 мг, от 5 мг до 80 мг, от 10 мг до 50 мг или от 15 до 30 мг.

[061] В некоторых аспектах субъект является млекопитающим. В некоторых таких аспектах млекопитающее представляет собой грызуна. В других аспектах млекопитающее представляет собой представителя собачьих. В еще других вариантах осуществления субъект представляет собой примата и в некоторых таких вариантах осуществления представляет собой человека.

[062] Фармацевтические композиции или составы для введения соединений по настоящему изобретению для удобства могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любым из способов, общеизвестных в уровне техники. Все способы включают стадию обеспечения связывания активного ингредиента с носителем, который представляет собой один или несколько вспомогательных ингредиентов. В целом фармацевтические композиции получают путем обеспечения равномерного и тщательного приведения активного ингредиента в связь с жидким носителем, или мелко измельченным твердым носителем, или обоими, а затем, при необходимости, придания формы продукту желаемого состава. В фармацевтическую композицию активное целевое соединение включают в количестве, достаточном для оказания желаемого эффекта на течение или состояние заболевания.

[063] Соединения по настоящему изобретению можно вводить посредством перорального, мукозального (в том числе сублингвального, буккального, ректального, назального или вагинального), парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного введения, болюсной инъекции, внутриартериального или внутривенного), трансдермального или местного введения. В некоторых аспектах соединения по настоящему изобретению вводят посредством перорального, мукозального (в том числе сублингвального, буккального, ректального, назального или вагинального), парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного введения, болюсной инъекции, внутриартериального или внутривенного), трансдермального или местного введения. В других аспектах соединения по настоящему изобретению вводят посредством перорального введения. В еще других вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению не вводят посредством перорального введения.

[064] Соединения по настоящему изобретению, их фармацевтически приемлемая соль, его таутомер, фармацевтически приемлемая соль таутомера, стереоизомер любого из вышеуказанного или их смесь могут находить применение в лечении ряда состояний.

[065] Соединения и композиции, описанные в данном документе, в целом являются пригодными для ингибирования PRMT5. В некоторых аспектах предусмотрены способы лечения PRMT5-опосредованного нарушения у субъекта, которые предусматривают введение эффективного количества соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли) субъекту, нуждающемуся в лечении. В определенных аспектах эффективное количество является терапевтически эффективным количеством. В определенных аспектах эффективное

количество является профилактически эффективным количеством. В определенных аспектах субъект страдает от PRMT5-опосредованного нарушения (например, рака, например, лимфомы, рака молочной железы или рака поджелудочной железы). В других аспектах субъект является восприимчивым к PRMT5-опосредованному нарушению (например, раку, например, лимфоме, раку молочной железы или раку поджелудочной железы).

[066] При использовании в данном документе термин "PRMT5-опосредованное нарушение" означает любое заболевание, нарушение или другое патологическое состояние, если известно, что PRMT5 играет при нем роль. Соответственно, в некоторых аспектах настоящее изобретение относится к лечению или уменьшению тяжести одного или нескольких заболеваний, если известно, что PRMT5 играет при них роль.

[067] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрен способ подавления активности PRMT5 у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе).

[068] В дополнительных аспектах соединение, которое предусматривается в настоящем изобретении, является пригодным в лечении пролиферативного нарушения, такого как рак. В определенном варианте осуществления соединения, описанные в данном документе, являются пригодными для лечения лимфомы. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой лимфому из клеток мантийной зоны (MCL). В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой острую миелоидную лимфому (AML). В некоторых вариантах осуществления соединения для лечения рака, описанные в данном документе, являются пригодными для лечения рака поджелудочной железы. В некоторых аспектах соединения для лечения рака, описанные в данном документе, являются пригодными для лечения множественной миеломы (MM). В дополнительных вариантах осуществления соединения для лечения рака, описанные в данном документе, являются пригодными для лечения рака молочной железы. Рак молочной железы может быть отрицательным по эстрогеновому рецептору (ER⁻), или рак молочной железы может быть отрицательным по прогестероновому рецептору (PR⁻). В дополнительных вариантах осуществления рак молочной железы может быть отрицательным по HER2. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы может быть отрицательным по эстрогеновому рецептору, отрицательным по прогестероновому рецептору и отрицательным по HER2, также называемым в данном документе "трижды отрицательным раком молочной железы".

[069] В дополнительных аспектах рак молочной железы может представлять собой лобулярную карциному *in situ* (LCIS), протоковую карциному *in situ* (DCIS), инфильтративную протоковую карциному (IDC), воспалительный рак молочной железы, болезнь Педжета соска, филоидную цистосаркому, ангиосаркому, аденокистозную карциному, аденосквамозную карциному низкой степени, медуллярную карциному,

слизеобразующую карциному, папиллярную карциному, тубулярную карциному, метапластическую карциному, микропапиллярную карциному, смешанную карциному или другую форму рака молочной железы, в том числе без ограничения трижды отрицательный, положительный по HER, положительный по эстрогеновому рецептору, положительный по прогестероновому рецептору, положительный по HER и эстрогеновому рецептору, положительный по HER и прогестероновому рецептору, положительный по эстрогеновому и прогестероновому рецептору и положительный по HER, и эстрогеновому, и прогестероновому рецептору.

[070] В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются пригодными для лечения рака поджелудочной железы.

[071] В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются пригодными для лечения NSCLC (немелкоклеточной карциномы легкого). В одном варианте осуществления NSCLC может представлять собой плоскоклеточную NSCLC. В другом варианте осуществления она может представлять собой аденокарциному.

[072] В дополнительном аспекте рак может представлять собой GBM. В дополнительном аспекте рак может представлять собой мезотелиому. В одном аспекте рак может представлять собой рак мочевого пузыря. В другом аспекте рак может представлять собой рак пищевода. В дополнительном аспекте рак может представлять собой меланому. В одном аспекте рак может представлять собой DLBCL, HNSCC или холангиокарциному.

[073] В некоторых аспектах одно или несколько соединений, описанных в данном документе, являются пригодными для лечения любого PRMT5-опосредованного или PRMT5-восприимчивого пролиферативного клеточного нарушения, например, рака, который является восприимчивым к PRMT5.

[074] В одном аспекте рак с недостатком p53 (например, рак с отсутствием p53) является менее чувствительным к ингибированию PRMT5, чем рак, который является положительным по p53. Соответственно, рак, который является восприимчивым к PRMT5, может представлять собой положительный по p53 рак. Термин "положительный по p53" означает рак, при котором нет недостатка экспрессии и/или активности p53. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений, описанных в данном документе, являются пригодными для лечения положительного по p53 рака. В некоторых аспектах может требоваться большее количество одного или нескольких соединений, описанных в данном документе, для лечения отрицательного по p53 рака (например, рака с отсутствием p53), чем положительного по p53 рака.

[075] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрен способ идентификации субъектов, у которых имеется рак, которые являются чувствительными к лечению с помощью ингибитора PRMT5. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает получение образца от субъекта; выявление наличия или отсутствия p53 и идентификацию субъекта, у которого имеется рак, который является чувствительным к лечению с помощью ингибитора PRMT5, если p53 присутствует в образце. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления субъекта, у которого имеется положительный по p53

рак, идентифицируют как субъекта для лечения с помощью ингибитора PRMT5. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает введение субъекту композиции, содержащей ингибитор PRMT5.

[076] В некоторых вариантах осуществления аспекты настоящего изобретения относятся к способу идентификации субъектов, у которых имеется рак, которые являются нечувствительными (или которые обладают низкой чувствительностью) к лечению с помощью ингибитора PRMT5. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает получение образца от субъекта; выявление наличия или отсутствия p53 и идентификацию субъекта, у которого имеется рак, который не является чувствительным (например, рак, который является менее чувствительным, чем положительный по p53 рак) к лечению с помощью ингибитора PRMT5, если p53 отсутствует в образце (например, если рак представляет собой рак с отсутствием p53). В некоторых вариантах осуществления отрицательный по p53 рак (например, рак с отсутствием p53) лечат с применением ингибитора PRMT5, но может требоваться большее количество ингибитора PRMT5 для лечения отрицательного по p53 рака, чем положительного по p53 рака. Однако в некоторых вариантах осуществления субъекта, у которого имеется отрицательный по p53 рак (например, рак с отсутствием p53) лечат с помощью терапевтического средства, которое не является ингибитором PRMT5.

[077] Под "образцом" подразумевается любой биологический образец, полученный от субъекта, в том числе без ограничения клетки, образцы тканей, жидкости организма (включая без ограничения слюна, кровь, плазму крови, сыворотку крови, мочу, слюну и семенную жидкость), раковые клетки и раковые ткани. Выявление наличия или отсутствия p53 в образце может быть достигнуто с помощью любого подходящего способа для выявления нуклеиновой кислоты или белка p53, например, секвенирования нуклеиновых кислот (например, секвенирования ДНК или РНК), количественной ПЦР, вестерн-блоттинга и т. д. или любой их комбинации.

[078] Следует понимать, что в некоторых аспектах одно или несколько соединений, описанных в данном документе, могут быть пригодными для лечения других типов рака, в том числе без ограничения невринома слухового нерва, аденокарциномы, рака надпочечника, рака анального канала, ангиосаркомы (например, лимфангиосаркомы, лимфангиоэндотелиосаркомы, гемангиосаркомы), рака червеобразного отростка, доброкачественной моноклональной гаммапатии, рака желчевыводящих путей (например, холангиокарциномы), рака мочевого пузыря, рака головного мозга (например, менингиомы; глиомы, например, астроцитомы, олигодендроглиомы; медуллобластомы), рака бронхов, карциноидной опухоли, рака шейки матки (например, аденокарциномы шейки матки), хориокарциномы, хордомы, краниофарингиомы, колоректального рака (например, рака толстой кишки, рака прямой кишки, колоректальной аденокарциномы), эпителиальной карциномы, эпендимомы, эндотелиосаркомы (например, саркомы Капоши, идиопатической множественной геморрагической саркомы), рака эндометрия (например, рака матки, саркомы матки), рака пищевода (например, аденокарциномы пищевода,

аденокарциномы Барретта), саркомы Юинга, рака глаза (например, интраокулярной меланомы, ретинобластомы), семейной гиперэозинофилии, рака желчного пузыря, рака желудка (например, аденокарциномы желудка), желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), рака головы и шеи (например, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака ротовой полости (например, плоскоклеточной карциномы ротовой полости (OSCC), рака горла (например, рака гортани, фарингеального рака, рака носоглотки, рака ротоглотки)), видов рака гемопоэтической системы (например, лейкоза, такого как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) (например, В-клеточный ALL, Т-клеточный ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML) (например, В-клеточный AML, Т-клеточный AML), хронический миелоцитарный лейкоз (CML) (например, В-клеточный CML, Т-клеточный CML) и хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) (например, В-клеточный CLL, Т-клеточный CLL), фолликулярной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (CLL/SLL), видов В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны (например, видов лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированных со слизистыми оболочками (MALT), узловой В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки), первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, лимфоплазмоцитарной лимфомы (например, "макроглобулинемии Вальденстрема"), волосатоклеточного лейкоза (HCL), иммунобластной крупноклеточной лимфомы, лейкоза предшественников В-лимфобластов и первичной лимфомы центральной нервной системы (CNS); и Т-клеточной NHL, такой как лимфома/лейкоз предшественников Т-лимфобластов, периферическая Т-клеточная лимфома (PTCL) (например, кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) (например, фунгоидная гранулема, синдром Сезари), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, внеузловая Т-клеточная лимфома из натуральных киллеров, Т-клеточная лимфома энтеропатического типа, Т-клеточная лимфома типа подкожного панникулита, анапластическая крупноклеточная лимфома); смеси одного или нескольких из лейкоза/лимфомы, описанных выше; и множественной миеломы (MM)), болезни тяжелых цепей (например, болезни альфа-цепей, болезни гамма-цепей, болезни мю-цепей), гемангиобластомы, воспалительных миофибробластических опухолей, иммуоцитного амилоидоза, рака почки (например, нефробластомы, также известной как опухоль Вильмса, почечноклеточной карциномы), рака печени (например, печеночноклеточного рака (HCC), злокачественной гепатомы), рака легкого (например, бронхогенной карциномы, мелкоклеточного рака легкого (SCLC), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), аденокарциномы легкого), лейомиосаркомы (LMS), мастоцитоза (например, системного мастоцитоза), миелодисплазийного синдрома (MDS), мезотелиомы, миелопролиферативного нарушения (MPD) (например, истинной полицитемии (PV), эссенциального тромбоцитоза (ET), агногенной миелоидной метаплазии (AMM), также известной как миелофиброз (MF), хронического идиопатического миелофиброза, хронического миелоцитарного лейкоза (CML), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), гиперэозинофильного синдрома (HES)), нейробластомы, нейрофибромы (например,

нейрофиброматоза (NF) 1 типа или 2 типа, шванноматоза), нейроэндокринного рака (например, нейроэндокринной опухоли желудочно-кишечного тракта или поджелудочной железы (GEP-NET), карциноидной опухоли), остеосаркомы, рака яичника (например, цистаденокарциномы, эмбриональной карциномы яичника, аденокарциномы яичника), папиллярной аденокарциномы, рака полового члена (например, болезни Педжета пениса и мошонки), пинеаломы, примитивной нейроэктодермальной опухоли (PNT), рака предстательной железы (например, аденокарциномы предстательной железы), рака прямой кишки, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, рака кожи (например, плоскоклеточной карциномы (SCC), кератоакантомы (КА), меланомы, базальноклеточной карциномы (BCC)), рака тонкого кишечника (например, рака червеобразного отростка), саркомы мягких тканей (например, злокачественной фиброзной гистиоцитомы (MFH), липосаркомы, злокачественной опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), хондросаркомы, фибросаркомы, миксосаркомы), карциномы сальной железы, карциномы потовых желез, синовиомы, рака яичка (например, семиномы, эмбриональной карциномы яичка), рака щитовидной железы (например, папиллярной карциномы щитовидной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы (PTC), медуллярного рака щитовидной железы), рака уретры, рака влагалища и рака вульвы (например, болезни Педжета вульвы).

[079] В некоторых аспектах способ лечения рака у субъекта предусматривает введение композиции, содержащей ингибитор PRMT5, субъекту, где лечение с помощью ингибитора PRMT5 подавляет опухолевый рост рака на более чем приблизительно 25%, более чем приблизительно 50%, более чем приблизительно 75%, более чем приблизительно 90% (например, от 25% до 50%, от 50% до 75%, от 75% до 90% или, например, от 90% до 100%). В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака у субъекта предусматривает введение композиции, содержащей ингибитор PRMT5, субъекту, где уровень метилового маркера рака снижен на более чем приблизительно 50%, более чем приблизительно 75%, более чем приблизительно 80% (например, от 50% до 75%, от 50% до 80%, от 80% до 90%, от 80% до 100% или, например, от 90% до 100%). Метиловый маркер относится к метилированию белков, например, метилированию гистона (например, метилированию одного или нескольких остатков лизина и/или аргинина в составе белка гистона) или метилированию ДНК (например, эпигенетическому метилированию ДНК, например, к метилированным участкам CpG). В некоторых вариантах осуществления уровень метилового маркера клетки представляет собой меру того, насколько метилированными являются гистоны в клетке (например, в одном или нескольких конкретных положениях лизина и/или аргинина).

[080] Некоторые способы по настоящему изобретению предусматривают введение соединения по настоящему изобретению и дополнительное терапевтическое средство (например, терапевтическое средство, отличное от соединения по настоящему изобретению). Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с по меньшей мере одним другим терапевтическим средством. Примеры дополнительных терапевтических средств включают без ограничения антибиотики,

противорвотные средства, антидепрессанты, противогрибковые средства, противовоспалительные средства, противоопухолевые средства, противовирусные средства, цитотоксические средства и другие противораковые средства, иммуномодулирующие средства, альфа-интерфероны, β -интерфероны, алкилирующие средства, гормоны и цитокины. В одном варианте осуществления настоящее изобретение охватывает введение дополнительного терапевтического средства, которое применяют для лечения субъектов с хронической сердечной недостаточностью или гипертензией.

[081] Как описано выше, некоторые способы по настоящему изобретению предусматривают введение соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического средства (например, терапевтического средства, отличного от соединения по настоящему изобретению). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение охватывает введение дополнительного терапевтического средства, которое применяют для лечения субъектов с помощью его приемлемой соли, его таутомера, фармацевтически приемлемой соли таутомера, стереоизомера любого из вышеуказанного или их смеси, и дополнительного терапевтического средства, такого как ингибитор пейсмекерного тока. В некоторых вариантах осуществления способ применения может предусматривать два или более дополнительных терапевтических средств.

[082] Настоящее изобретение дополнительно описано посредством ссылки на следующие примеры, которые предназначены для иллюстрирования заявленного изобретения, а не для его ограничения каким-либо образом.

Примеры

[083] Если не указано иное, то все материалы получены от коммерческих поставщиков и применялись без дополнительной очистки.

[084] Используются следующие сокращения для обозначения различных реагентов и растворителей.

AcOH	уксусная кислота
водный или водн.	водный раствор
Boc	трет-бутилоксикарбонил
CLND	хемилюминесцентное азотспецифическое обнаружение
CMPI	йодид 2-хлор-1-метилпиридиния
DAD	детектор на диодной матрице
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DEA	диэтиламин
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DMA или DMAc	N,N-диметилацетамид
DMF	N,N-диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид

dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDC·HCl или EDCI	хлорид 3-((этилимино)метиленамино)-N,N-диметилпропан-1-аммония
ESI или ES	ионизация электрораспылением
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этиловый спирт
EtOAc	этилацетат
г	граммы
ч.	час
HPLC	жидкостная хроматография высокого давления
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат
HBTU	N,N,N',N'-тетраметил-О-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат, О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
iPr	изопропил
iPr ₂ NEt или DIPEA	N-этилдиизопропиламин (основание Хунига)
LC MS, LCMS, LC-MS или LC/MS	масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией
LG	уходящая группа (например, галоген, мезилат, трифлат)
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
масса/заряд	масса, деленная на заряд
Me	метил
MeCN/ACN	ацетонитрил
MeOH	метанол
Met	металлические частицы, предназначенные для реакций кросс-сочетания (например, MgX, ZnX, SnR ₃ , SiR ₃ , B(OR) ₂)
мг	миллиграммы
мин.	минуты
мл	миллилитры
MS	масс-спектры
MsCl	метансульфонилхлорид

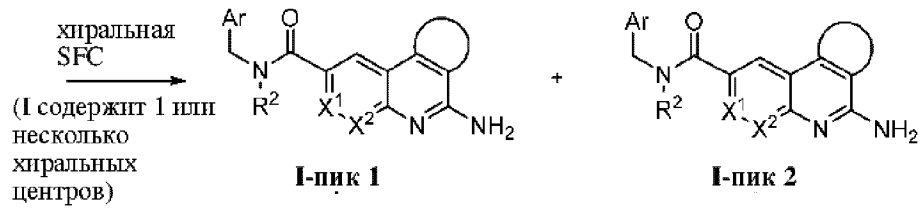
MTBE	трет-бутилметилловый эфир
NMP	1-метил-2-пирролидин
n-BuLi	н-бутиллитий
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с DCM
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)
Ph	фенил
PG или защ. группа	защитная группа
Prep	препаративный
PyBrOP	гексафторфосфат бром-трипирролидинофосфония
rbf	круглодонная колба
RP-HPLC	жидкостная хроматография высокого давления с обращенной фазой
RT или к. т.	комнатная температура
R. T.	время удерживания
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
нас. или насыщ.	насыщенный
SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
t-BuOH	трет-бутанол
TEA или Et_3N	триэтиламин
TEOS	тетраэтилортосиликат
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TBTU	тетрафторборат N,N,N',N'-тетраметил-O-(бензотриазол-1-ил)урония
TOF	время полета
UHPLC	ультравысокоэффективная жидкостная хроматография
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Общие схемы синтеза

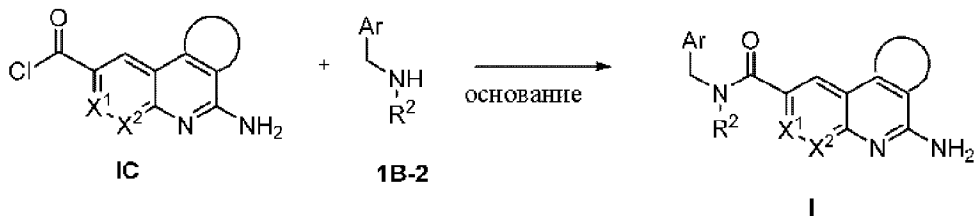
Способ А



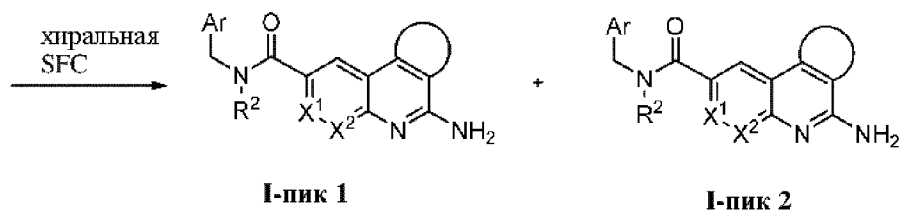
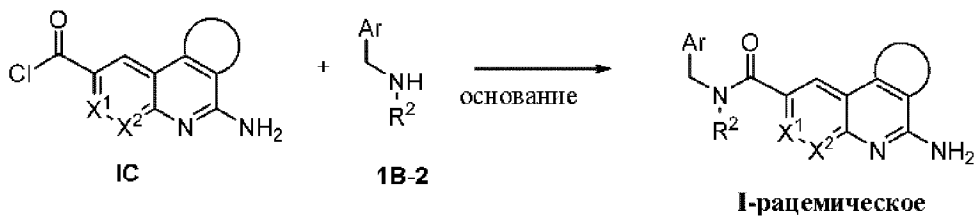
Способ А-SFC



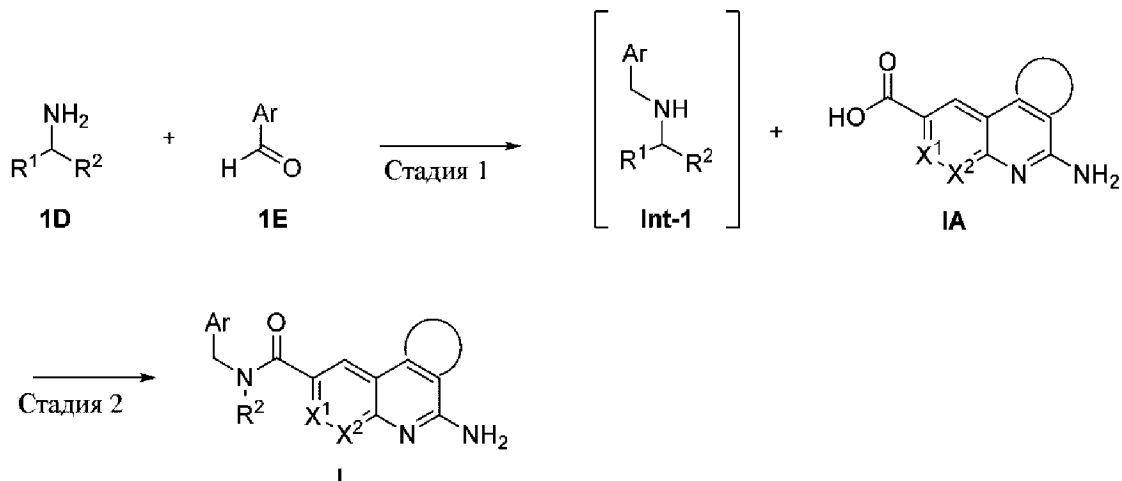
Способ В



Способ В-SFC



Способ С: двухстадийный синтез в одном сосуде



Способ А. Соединение **I** можно получать в результате реакции кислоты **IA** и вторичного амина **IB-1** в присутствии основания, такого как Et₃N или DIPEA, активирующего реагента, такого как HATU или PyBrOP, в растворителе, таком как DMF или DMAc. Если в способе А используют рацемический амин или кислоту, можно применять хиральную SFC для разделения стереоизомеров, в случае чего произвольным образом задавали стереохимию для каждого изомера.

Способ В. Соединение **I** можно получать в результате реакции хлорангирида **IC** и вторичного амина **IB** в присутствии основания, такого как Et₃N, или DIPEA, или пиридин, в растворителе, таком как THF, или диоксан, или DCM, или DCE. В качестве альтернативы соединение **I** можно получать в результате реакции хлорангирида **IC** и вторичного амина **IB** в присутствии DMAP в пиридине. Если в способе В используют рацемический амин или кислоту, можно применять хиральную SFC для разделения стереоизомеров, в случае чего произвольным образом задают стереохимию для каждого изомера.

Способ С. Соединение **I** можно получать в малом масштабе в одном сосуде с помощью двухстадийного протокола, проиллюстрированного на общей схеме способа С. Первичный амин **1D** можно объединять с альдегидом **1E** в указанных в способе растворителях, и после образования имида и восстановления будет получен вторичный амин (**Int-1**) в виде неочищенного продукта. Вторичный амин (**Int-1**) вводили в реакцию с кислотой **IA** с указанными реагентами для реакции сочетания, с получением продукта **I** после очистки с помощью HPLC.

Аналитическая U/HPLC

[085] Для аналитической UHPLC применяли следующее оборудование.

Система Waters Acquity, оборудованная Acquity BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм), с применением линейного градиента системы бинарных растворителей с применением скорости потока, составляющей 0,5 мл/мин., и DAD при температуре окружающей среды в комбинации с SQD I для MS-выявления. Применяемые линейные градиенты (H₂O/CH₃CN/HCO₂H (от 95/5/0,1% до 0/100/0,1%)). Agilent Infinity I/II-TOF6230B/CLND Antek 8060, оборудованный Acquity BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм), с применением

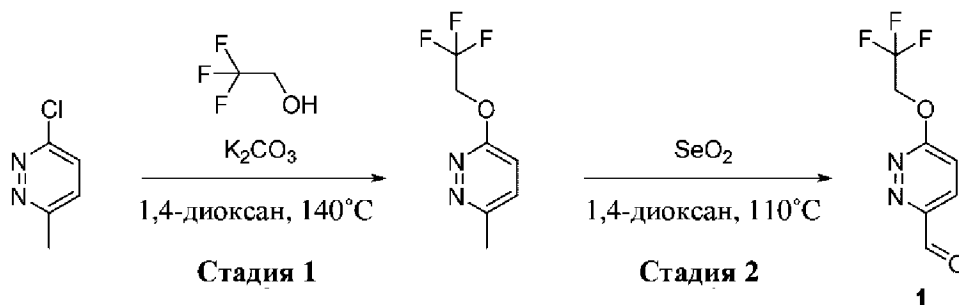
линейного градиента системы бинарных растворителей с применением скорости потока, составляющей 0,75 мл/мин., в комбинации с DAD. Применяемые линейные градиенты (H₂O/MeOH/HCO₂H (от 95/5/0,1% до 0/100/0,1%)).

Препаративная HPLC

[086] Для преп. HPLC применяли следующее оборудование. Shimadzu Nexera X2, оборудованный Merck Chromolith SpeedROD RP-18E (5 мкм, 10 × 100 мм), с применением линейного градиента системы бинарных растворителей с применением скорости потока, составляющей 4-7 мл/мин., и УФ-выявления при 254 нм в комбинации с MS-выявлением на Shimadzu LCMS-2020. Применяемые линейные градиенты (H₂O/MeOH/HCO₂H (от 95/5/0,1% до 0/100/0,1%)).

Промежуточные соединения

[087] Промежуточное соединение **1**. 6-(2,2,2-Трифторэтокси)пиридазин-3-карбальдегид

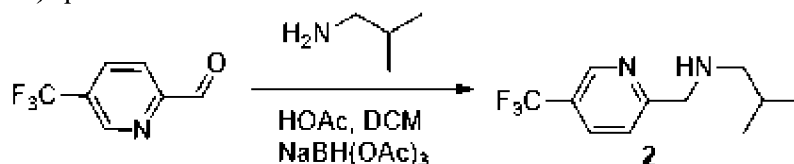


[088] Стадия 1. Во флакон для микроволновой обработки загружали 3-хлор-6-метилпиридазин (1,00 г, 7,78 ммоль), карбонат калия (2,150 г, 15,56 ммоль) и 1,4-диоксан (14,0 мл). В полученную суспензию добавляли 2,2,2-трифторэтанол (2,334 г, 1,704 мл, 23,34 ммоль) и смесь нагревали до 140°C при микроволновом облучении в течение 14 ч. После охлаждения до 23°C реакционную смесь переносили в делительную воронку с CH₂Cl₂ (30 мл), H₂O (20 мл) и насыщ. водн. NH₄Cl (30 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2 × 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (от 0 до 100% 3:1 EtOAc:EtOH в гептане) с получением 3-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазина (662 мг, 3,45 ммоль, выход 44,3%) в виде светло-желтого твердого вещества. Масса/заряд (ESI): 193,2 (M+H)⁺.

[089] Стадия 2. Во флакон загружали 3-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин (662 мг, 3,45 ммоль), диоксид селена (612 мг, 5,51 ммоль) и 1,4-диоксан (13,8 мл). Полученную смесь продували азотом в течение 10 мин. и затем флакон нагревали до 110°C. Через 1,5 ч. обеспечивали охлаждение реакционной смеси до 23°C и фильтровали через слой целита 1 см (элюент 30 мл 3:1 EtOAc:EtOH) и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (от 0 до 50% 3:1 EtOAc:EtOH в гептане) с получением 6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-карбальдегида (**1**, 154,7 мг, 0,751 ммоль, выход 21,8%) в виде светло-желтого твердого

вещества. Масса/заряд (ESI): 207,1 (M+H)⁺.

[090] Промежуточное соединение 2. 2-Метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пропан-1-амин.



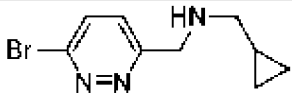
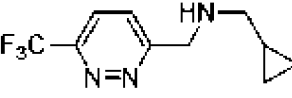
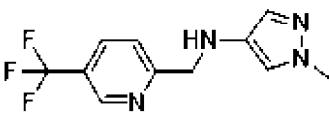
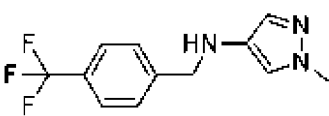
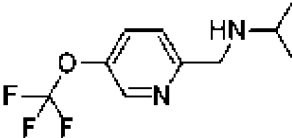
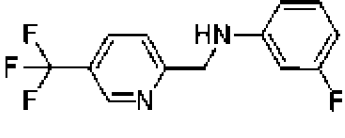
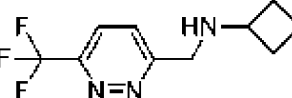
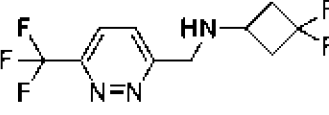
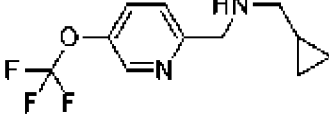
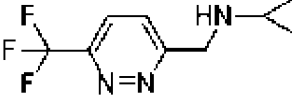
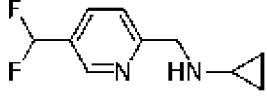
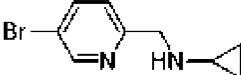
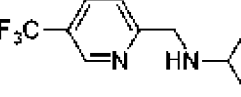
[091] В смесь 5-(трифторметил)пиколинальдегида (3,02 г, 17,27 ммоль, AstaTech Inc) и изобутиламина (1,48 г, 20,21 ммоль, Combi-Blocks Inc.) в DCM (50 мл) при к. т. добавляли уксусную кислоту (1,11 г, 18,48 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин., затем обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (5,49 г, 25,9 ммоль, Aldrich). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем нейтрализовали с помощью насыщ. водного раствора Na₂CO₃. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc/EtOH (3/1) в гептане) с получением 2-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пропан-1-амина (2, 2,81 г, выход 70%) в виде коричневого масла. *Масса/заряд* (ESI): 233,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 8,81 (s, 1 H), 7,88 (dd, *J*=8,1, 2,1 Гц, 1 H), 7,50 (d, *J*=8,1 Гц, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 2,46 (d, *J*=6,6 Гц, 2 H), 1,73-1,84 (m, 2 H), 0,94 (d, *J*=6,6 Гц, 6 H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm -62,26 (s, 3 F).

[092] Вторичные амины в таблице 1 получали способом, подобным описанному для промежуточного соединения 2.

Таблица 1

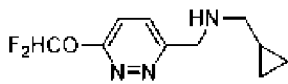
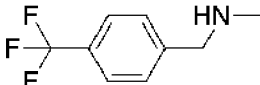
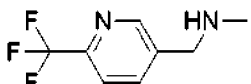
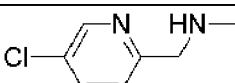
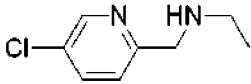
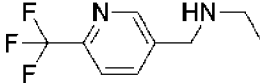
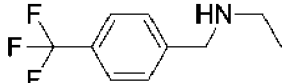
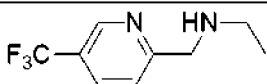
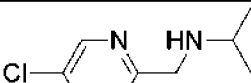
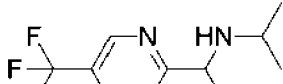
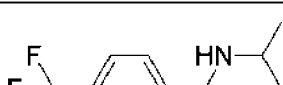
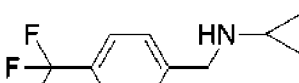
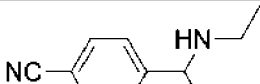
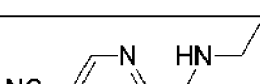
№ пром. соед.	Химическая структура	Название	<i>Масса/заряд</i> (ESI): (M+H) ⁺
3		1-Циклопропил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)метанамин	231,0
4		1-(3-Фторпиридин-2-ил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)метанамин	286,0
5		1-(Пиримидин-2-ил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)метанамин	269,0

6		1,3-Диметокси-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пропан-2-амин	279,2
7		N-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)метил)циклопропанамин	217
8		6-(((Циклопропилметил)амино)метил)никотинонитрил	188
9		N-Метил-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метанамин	191,2
10		6-((Метиламино)метил)никотинонитрил	148,2
11		6-(((Циклопропиламино)метил)никотинонитрил	174,1
12		N-((6-Бромпиридазин-3-ил)метил)-1-циклопропил-2-метоксиэтан-1-амин	286 и 288
13		N-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин	243,2
14		6-(((2-Циано-1-циклопропилэтил)амино)метил)никотинонитрил	227,1
15		6-(((1-Цианоциклопропил)метил)амино)метил)никотинонитрил	213,2
16		1-(6-Бромпиридазин-3-ил)-N-метилметанамин	202 и 204
17		N-((6-Бромпиридазин-3-ил)метил)пропан-2-амин	230 и 232

18		1-(6-Бромпиридазин-3-ил)-N-(циклопропилметил)метанамин	242,0
19		1-Циклопропил-N-((6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)метанамин	232,1
20		1-Метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-амин	257,2
21		1-Метил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-амин	256,2
22		N-((5-(Трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)пропан-2-амин	235,0
23		3-Фтор-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)анилин	271,2
24		N-((6-(Трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)циклобутанамин	232,2
25		3,3-Дифтор-N-((6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)циклобутан-1-амин	268,2
26		1-Циклопропил-N-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)метанамин	247,1
27		N-((6-(Трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)циклопропанамин	218,2
28		N-((5-(Дифторметил)пиридин-2-ил)метил)циклопропанамин	199,1
29		N-((5-Бромпиридин-2-ил)метил)циклопропанамин	227,0
30		N-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пропан-2-амин	219,1

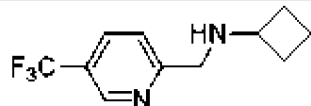
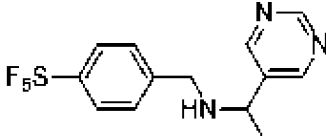
31		2-Метил-N-((6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)пропан-1-амин	234,2
32		N-((6-Бромпиридазин-3-ил)метил)-2-метилпропан-1-амин	244 и 246
33		1-(5-Бром-6-метилпиридин-2-ил)-N-метилметанамин	215,0 и 216,9
34		1-(5-Бромпиридин-2-ил)-N-метилметанамин	200,9 и 203,0
35		1-(1-Метилциклопропил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)метанамин	245,1
36		2,2-Диметил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пропан-1-амин	247,2
37		1-Метил-N-((6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-амин	258,1
38		2,2,2-Трифтор-N-((6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)этан-1-амин	260,05
39		N-((6-(Трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)оксетан-3-амин	234,1
40		N-((5-(Трифторметил)пиразин-2-ил)метил)пропан-2-амин	220,15
41		N-((5-(Трифторметил)пиразин-2-ил)метил)этанамин	206,2
42		N-((6-(Дифторметокси)пиридазин-3-ил)метил)циклобутанамин	230,2
43		N-((6-(Дифторметокси)пиридазин-3-ил)метил)этанамин	204,2

44		1-(5-Фторпиримидин-2-ил)-N-(2-(трифторметокси)этил)этан-1-амин	254,2
45		N-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-амин	261,1
46		N-((6-Бромпиридазин-3-ил)метил)-1,3-дифторпропан-2-амин	266,0 и 268,0
47		N-((6-Бромпиридазин-3-ил)метил)-1-метокси-2-метилпропан-2-амин	274,0 и 276,0
48		6-((Изопропиламино)метил)никотинонитрил	
49		1-(5-Циклопропилпиридин-2-ил)-N-метилметанамин	
50		N-((5-Циклопропилпиридин-2-ил)метил)циклопропанамин	
51		N-((6-Циклопропилпиридин-3-ил)метил)пропан-2-амин	
52		N-Метил-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метанамин	
53		6-((Метиламино)метил)никотинонитрил	
54		N-((5-Циклопропилпиридин-2-ил)метил)пропан-2-амин	
55		N-((6-(Трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)пропан-2-амин	
56		N-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пропан-2-амин	

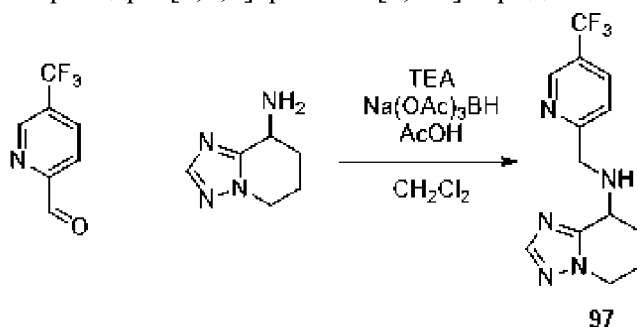
57		1-Циклопропил-N-((6-(дифторметокси)пиридазин-3-ил)метил)метанамина	230,0
58		N-Метил-1-(4-(трифторметил)фенил)метанамина	190,0
59		N-Метил-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанамина	191,0
60		1-(5-Хлорпиридин-2-ил)-N-метилметанамина	179,0 (+Na)
61		N-((5-Хлорпиридин-2-ил)метил)этанамина	171,0
62		N-((6-(Трифторметил)пиридин-3-ил)метил)этанамина	205,0
63		N-(4-(Трифторметил)бензил)этанамина	204,0
64		N-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)метил)этанамина	205,0
65		N-((5-Хлорпиридин-2-ил)метил)пропан-2-амина	185,0
66		N-(1-(5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)этил)пропан-2-амина	233,0
67		N-(4-(Трифторметил)бензил)пропан-2-амина	218,0
68		N-(4-(Трифторметил)бензил)циклопропанамина	216,0
69		4-(1-(Этиламино)этил)бензонитрил	175,0
70		6-(1-(Этиламино)этил)никотинонитрил	176,0

71		1-Циклопропил- <i>N</i> -((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-амин	283,0
72		<i>N</i> -((5-(Дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-амин	239,2
73		1-Метил- <i>N</i> -((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-амин	257,2
74		1-Метил- <i>N</i> -((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)циклопропан-1-амин	231,0
75		1-Метил- <i>N</i> -(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-1H-пиразол-4-амин	271,2
76		1-(Трифторметил)- <i>N</i> -((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-амин	311,0
77		<i>N</i> -((6-Бромпиридазин-3-ил)метил)этанамин	216,1 и 218,2
78		<i>N</i> -((6-(Трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)этанамин	206,2
79		<i>N</i> -((6-Этоксипиридазин-3-ил)метил)этанамин	182,2
80		<i>N</i> -((1-Метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)этанамин	141,05
81		1-Циклопропил- <i>N</i> -((6-этоксипиридазин-3-ил)метил)метанамин	208,25
82		2,2,2-Трифтор- <i>N</i> -((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)этан-1-амин	

83		N-((6-Этоксипиридазин-3-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин	
84		1-Метокси-N-((6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)пропан-2-амин	
85		N-Метил-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-амин	205,1
86		N-Этил-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-амин	219,1
87		1-(6-Хлорпиридин-3-ил)-N-этилэтан-1-амин	185,0
88		(R)-1-Циклопропил-N-((6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)этан-1-амин	246,1
89		(S)-1-Циклопропил-N-((6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)этан-1-амин	246,3
90		1-Циклопропил-N-((6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3-ил)метил)метанамином	262,2
91		N-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)метил)циклобутанамином	232,1
92		N-((5-Циклопропилпиридин-2-ил)метил)этанамином	177,2
93		N-Метил-1-(4-(перфторэтил)фенил)метанамином	240,1
94		N-(4-(Пентафтор-16-сульфанил)бензил)этанамином	262,0

95		N-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)метил)циклобутанамин	232,1
96		N-(4-(Пентафтор-16-сульфанил)бензил)-1-(пиридин-5-ил)пропан-1-амин	354,2

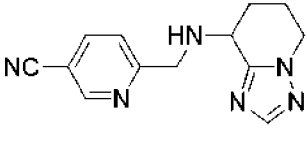
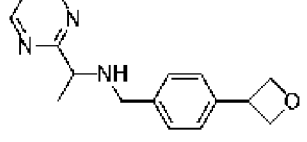
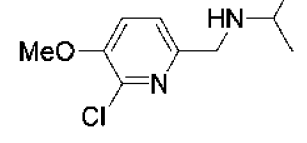
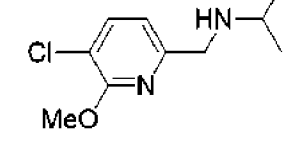
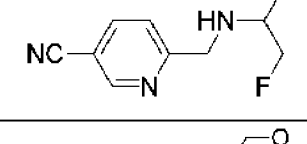
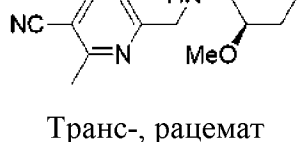
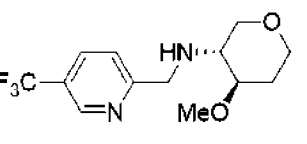
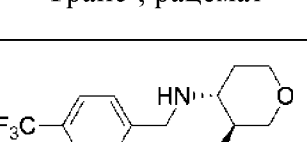
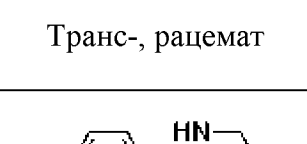
[093] Промежуточное соединение 97. N-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-амин



[094] В перемешиваемую смесь 5-(трифторметил)пиколинальдегида (534 мг, 3,05 ммоль, Chemshuttle) и 5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-амина (430 мг, 3,11 ммоль, Enamine) в DCM (8 мл) добавляли триэтиламин (315 мг, 0,437 мл, 3,11 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) с последующим добавлением через 5 мин. ледяной уксусной кислоты (224 мг, 0,216 мл, 3,73 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин., после чего добавляли одной порцией триацетоксиборогидрид натрия (857 мг, 4,05 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в виде твердого вещества. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 25 мин. Неочищенную смесь непосредственно загружали в предварительную колонку с силикагелем (25 г) и подвергали колоночной флэш-хроматографии combi-flash с применением колонки ISCO Gold на 24 г с элюированием смесью MeOH (с 0,5% гидроксида аммония) / DCM (1-20%), с получением, после азеотропной перегонки с толуолом, N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-амина (350 мг, 1,177 ммоль, выход 37,8%) в виде бесцветного масла. *Масса/заряд* (ESI): 298,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,78 (d, J=1,05 Гц, 1H), 7,81-7,89 (m, 2H), 7,50 (d, J=8,15 Гц, 1H), 4,09-4,29 (m, 4H), 3,97-4,06 (m, 2H), 2,12-2,33 (m, 2H), 1,83-2,04 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ -62,34 (s, 3F).

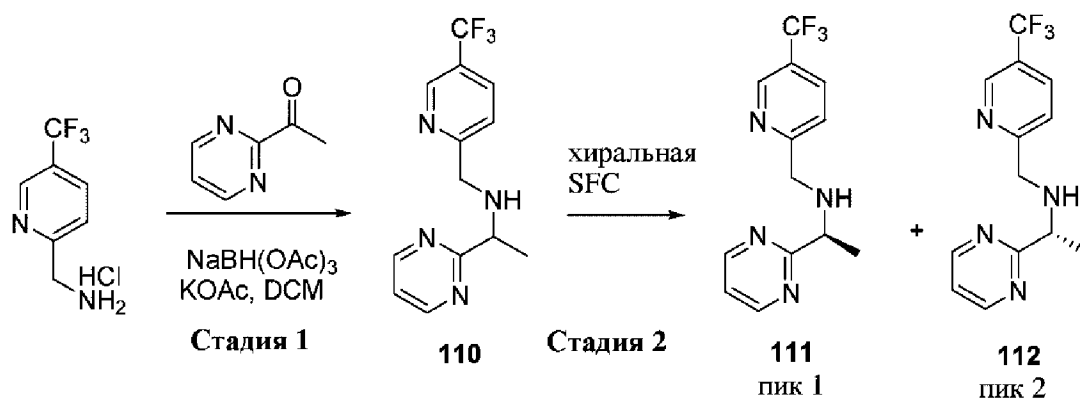
[095] Вторичные амины в таблице 2 получали способом, подобным описанному для промежуточного соединения 97. Соединения 106-109 получали из коммерчески доступных хиральных аминов.

Таблица 2

№ пром. соед.	Химическая структура	Название	Масса/ з аряд (ESI): (M+H) ⁺
98		6-(((5,6,7,8-Тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)амино)метил)никотинитрил	255,1
99		N-(4-(Оксетан-3-ил)бензил)-1-(пиримидин-2-ил)этан-1-амин	270,2
100		N-((6-Хлор-5-метоксипиридин-2-ил)метил)пропан-2-амин	215,2
101		N-((5-Хлор-6-метоксипиридин-2-ил)метил)пропан-2-амин	215,2
102		6-(((1-Фторпропан-2-ил)амино)метил)никотинитрил	194,2
103	 Транс-, рацемат	6-(((3R,4R)-4-Метокситетрагидро-2Н-пиран-3-ил)амино)метил)-2-метилникотинитрил, относительный	262,2
104	 Транс-, рацемат	(3R,4R)-4-Метокси-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-амин, относительный	291,2
105	 Транс-, рацемат	(3S,4R)-3-Метокси-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин, относительный	291,2
106		(R)-N-Этил-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)этан-1-амин	220,1

107		(R)-N-Этил-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-амин	219,1
108		N-Этил-2-(4-(трифторметил)фенил)пропан-2-амин	232,1
109		(R)-N-(1-(6-(Трифторметил)пиридазин-3-ил)этил)циклобутанамин	246,0

[096] Промежуточное соединение 110. (R)-1-(Пиримидин-2-ил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)этан-1-амин.



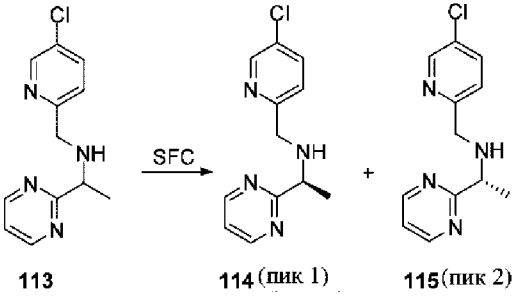
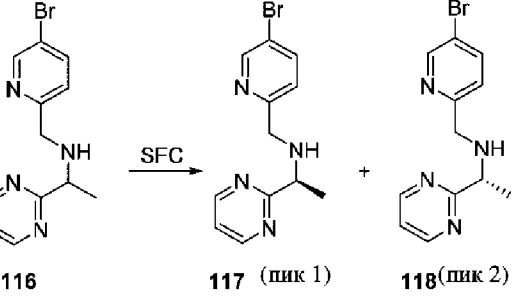
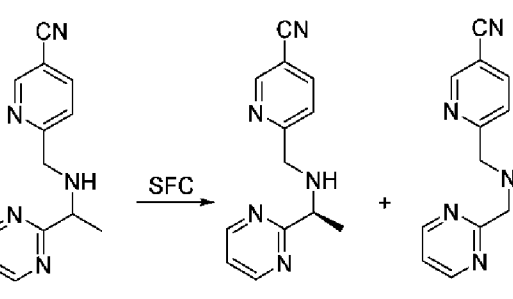
[097] Стадия 1. В перемешиваемый раствор гидрохлорида (5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метанамина (115 г, 541 ммоль) и 1-(пиримидин-2-ил)этан-1-она (76 г, 622 ммоль) в DCM (3,5 л) добавляли ацетат калия (63,7 г, 649 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин., затем обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (149 г, 703 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 ч. реакцию смесь разбавляли водой (2 л), обрабатывали с помощью 1 н. HCl (2 л) и экстрагировали с помощью DCM (1 л). Слои разделяли. Водный слой обрабатывали 10% раствором гидроксида натрия с регулированием pH до 12 и экстрагировали с помощью DCM (3 × 2 л). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (2% MeOH в DCM) с получением 1-(пиримидин-2-ил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)этан-1-амина (**101**, 97 г, 344 ммоль, выход 63%) в виде коричневого масла. *Масса/заряд* (ESI): 283,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*): δ ppm 8,81 (dt, *J*=2,2, 1,0 Гц, 1 H), 8,74 (d, *J*=4,9 Гц, 2 H), 7,88 (dd, *J*=8,2, 2,3 Гц, 1 H), 7,54 (d, *J*=8,2 Гц, 1 H), 7,20 (t, *J*=4,9 Гц, 1 H), 4,10 (q, *J*=6,8 Гц, 1 H), 3,94 (d, *J*=2,9 Гц, 2 H), 1,53 (d, *J*=6,8 Гц, 3 H).

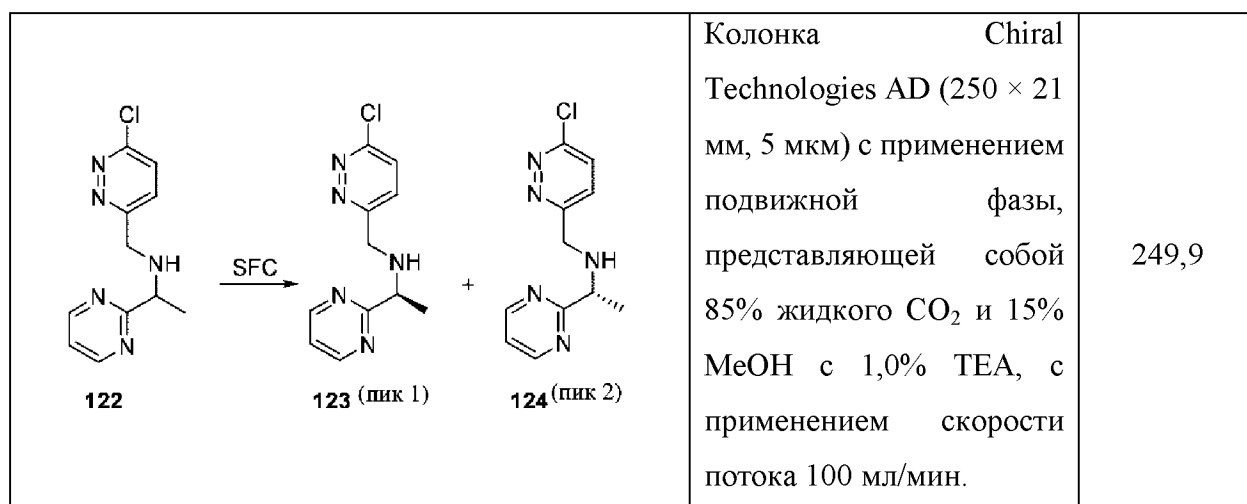
[098] Стадия 2. Растворяли рацемический вторичный амин **110** (44 г) в 200 мл MeOH и подвергали хиральной SFC с применением колонки Chiralpak AD-H (250 × 30 мм, 5 мк) с применением подвижной фазы, представляющей собой 90% жидкого CO₂ и 10% EtOH с 0,5% DEA, с применением скорости потока 100 мл/мин. 1-й пик элюирования представлял собой (S)-1-(пиримидин-2-ил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)этан-1-амин (**111**, 18 г, *ee* >99%), и 2-й пик элюирования представлял собой (R)-1-(пиримидин-2-ил)-N-((5-

(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)этан-1-амин (**112**, 19 г, *ee* >99%).

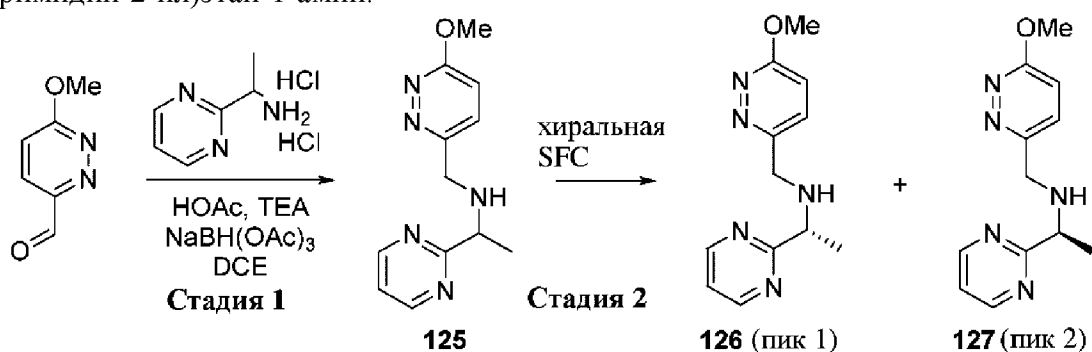
[099] Рацемические амины в таблице 3 получали сходным с описанным для амина **110** способом. Рацемические амины подвергали хиральной SFC с получением энантиомерно чистых аминов (*ee* >99%).

Таблица 3

Вторичные амины	Условия проведения SFC	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺
 <p>113 → 114 (пик 1) + 115 (пик 2)</p>	<p>Колонка Chiralpak AD-H (250 × 30 мм, 5 мкм) с применением подвижной фазы, представляющей собой 75% жидкого CO₂ и 25% EtOH с 0,3% Et₂NH</p>	<p>249,0</p>
 <p>116 → 117 (пик 1) + 118 (пик 2)</p>	<p>Колонка ChiralPak AD-H (250 × 30 мм, 5 мкм) с применением подвижной фазы, представляющей собой 70% жидкого CO₂ и 30% EtOH с 0,5% Et₂NH</p>	<p>293/295</p>
 <p>119 → 120 (пик 1) + 121 (пик 2)</p>	<p>Колонка Chiral Technologies AZ (250 × 21 мм, 5 мкм) с применением подвижной фазы, представляющей собой 85% жидкого CO₂ и 15% MeOH с 0,2% TEA</p>	<p>240,0</p>



[0100] Промежуточное соединение 125. (R)-N-((6-Метоксипиридазин-3-ил)метил)-1-(пиримидин-2-ил)этан-1-амин.



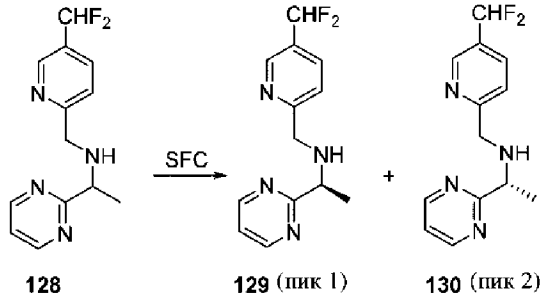
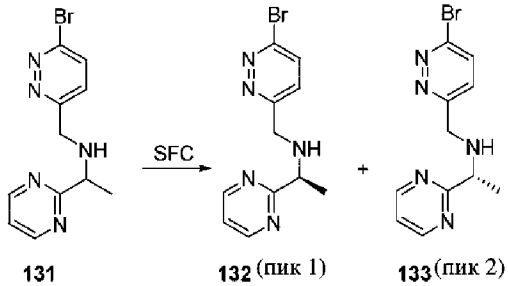
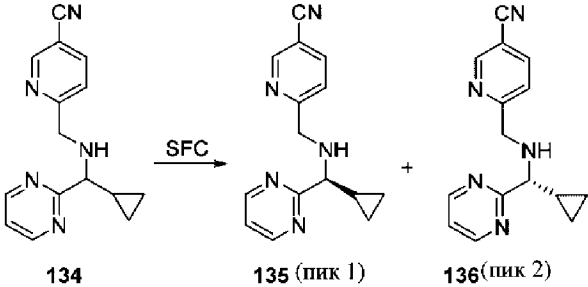
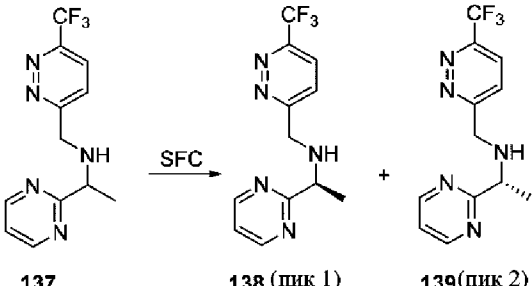
[0101] Стадия 1. Перемешивали смесь 6-метоксипиридазин-3-карбальдегида (0,49 г, 3,54 ммоль, Princeton BioMolecular Research, Inc.), дигидрохлорида 1-(пиримидин-2-ил)этан-1-амина (0,73 г, 3,72 ммоль, Enamine), 1,2-дихлорэтана (30 мл) и уксусной кислоты (0,22 мл, 3,90 ммоль) при к. т. в течение 10 мин., затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,013 г, 4,78 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин., затем нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора Na₂CO₃. Неочищенное вещество экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 30 до 100% EtOAc/EtOH (3/1) в гептане) с получением N-((6-метоксипиридазин-3-ил)метил)-1-(пиримидин-2-ил)этан-1-амина (**125**, 0,84 г, выход 96%) в виде оранжевого масла. *Масса/заряд* (ESI): 246 (M+H)⁺.

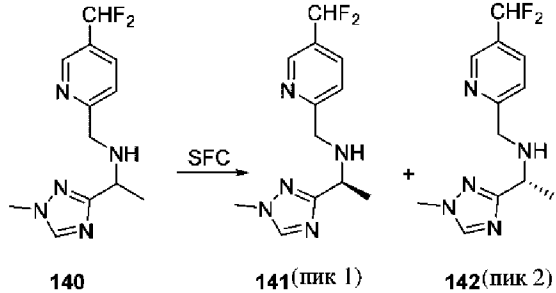
[0102] Стадия 2. Рацемический амин **125** подвергли хиральной SFC с применением колонки Chiral Technologies IC (250 × 30 мм, 5 мкм) с применением подвижной фазы, представляющей собой 70% жидкого CO₂ и 30% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 150 мл/мин. 1-й пик элюирования представлял собой (R)-N-((6-метоксипиридазин-3-ил)метил)-1-(пиримидин-2-ил)этан-1-амин (**126**, 369 мг, *ee* >99%). 2-й пик элюирования представлял собой (S)-N-((6-метоксипиридазин-3-ил)метил)-1-(пиримидин-2-ил)этан-1-амин (**127**, 374 мг, *ee* >99%).

[0103] Рацемические амины в таблице 4 получали сходным с описанным для амина **125** способом. Рацемические амины подвергли хиральной SFC с получением

энантиомерно чистых аминов ($ee >99\%$).

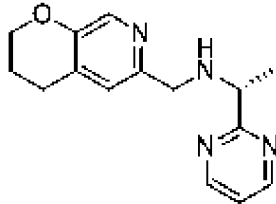
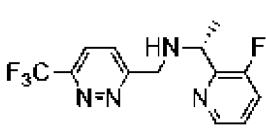
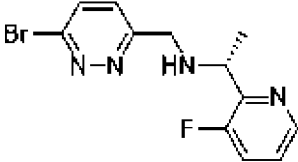
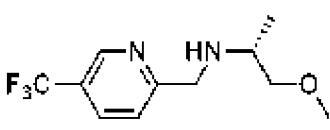
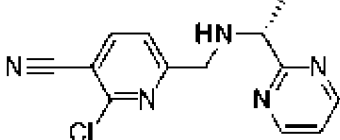
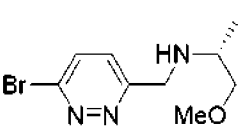
Таблица 4

Вторичные амины	Условия проведения SFC	Масса/заряд (ESI): (M+H) ⁺
 <p>128 → 129 (пик 1) + 130 (пик 2)</p>	<p>Колонка Chiral Technologies AD (250 × 21 мм, 5 мкм) с применением подвижной фазы, представляющей собой 85% жидкого CO₂ и 15% EtOH с 0,2% TEA</p>	<p>265,1</p>
 <p>131 → 132 (пик 1) + 133 (пик 2)</p>	<p>Колонка Chiral Technologies AD (250 × 30 мм, 5 мкм) с применением подвижной фазы, представляющей собой 70% жидкого CO₂ и 30% EtOH с 0,2% TEA</p>	<p>293,9/ 295,9</p>
 <p>134 → 135 (пик 1) + 136 (пик 2)</p>	<p>Колонка Chiral Technologies AZ (250 × 21 мм, 5 мкм) с применением подвижной фазы, представляющей собой 75% жидкого CO₂ и 25% EtOH с 0,2% TEA</p>	<p>266,0</p>
 <p>137 → 138 (пик 1) + 139 (пик 2)</p>	<p>Колонка Chiral Technologies AD (250 × 21 мм, 5 мкм) с применением подвижной фазы, представляющей собой 80% жидкого CO₂ и 20% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 80 мл/мин.</p>	<p>284,1</p>

 <p>140 → 141(пик 1) + 142(пик 2)</p>	Колонка Chiral IG (250 × 20 мм, 5 мкм) с применением подвижной фазы, представляющей собой 80% жидкого CO ₂ и 20% MeOH с 0,1% DEA, с применением скорости потока 80 мл/мин.	268,2
--	---	-------

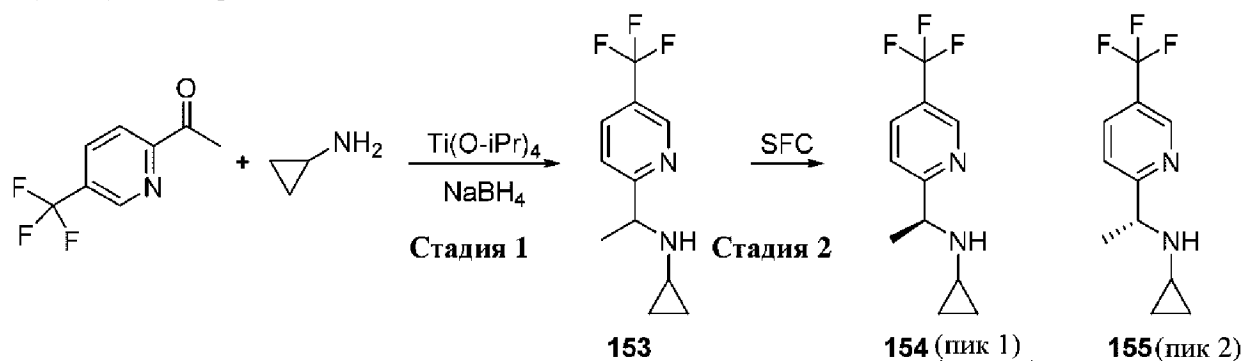
[0104] Вторичные амины в таблице 5 получали сходным с описанным для амина **125** способом и получали из коммерчески доступных энантиомерно чистых реагентов.

Таблица 5

№ пром. соед.	Химическая структура	Название	<i>Масса/ заряд (ESI): (M+H)⁺</i>
143		(R)-N-((3,4-Дигидро-2H-пирано[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)-1-(пиримидин-2-ил)этан-1-амин	271,2
144		(R)-1-(3-Фторпиридин-2-ил)-N-((6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)этан-1-амин	301,0
145		(R)-N-((6-Бромпиридазин-3-ил)метил)-1-(3-фторпиридин-2-ил)этан-1-амин	311/313
146		(R)-1-Метокси-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пропан-2-амин	249,0
147		(R)-2-Хлор-6-(((1-(пиримидин-2-ил)этил)амино)метил)никотинонитрил	274,2
148		(R)-N-((6-Бромпиридазин-3-ил)метил)-1-метоксипропан-2-амин	260,1, 262,0

149		(R)-1-Метокси-N-((6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метил)пропан-2-амин	
150		(R)-N-((6-Бромпиридазин-3-ил)метил)-1-метоксипропан-2-амин	260,1 и 262,0
151		(R)-N-((6-Этоксипиридазин-3-ил)метил)-1-метоксипропан-2-амин	
152		(R)-N-((6-Хлорпиридазин-3-ил)метил)-1-метоксипропан-2-амин	

[0105] Промежуточное соединение 153. N-(1-(5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)этил)циклопропанамин



[0106] Стадия 1. В смесь 1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-она (0,71 г, 3,75 ммоль, Enamine), 1,2-дихлорэтана (20 мл) и циклопропанамин (0,257 г, 4,50 ммоль, Acros) добавляли изопропоксид титана (IV) (1,280 г, 1,334 мл, 4,50 ммоль, Aldrich). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли MeOH (2 мл) с последующим добавлением борогидрида натрия (0,142 г, 3,75 ммоль, Aldrich). Смесь перемешивали в течение 30 мин. до тех пор, пока с помощью LCMS не показывали продукт. Повышали основность смеси с помощью насыщенного водного Na₂CO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле: от 0 до 100% EtOAc в гептане. Получали рацемический продукт (**153**, 631 мг, выход 73%) в виде светло-желтого масла. *Масса/заряд* (ESI): 231 (M+H)⁺.

[0107] Стадия 2. Масло очищали с помощью препаративной SFC с применением колонки 2× Chiralpak IG (250 × 21 мм, 5 мкм) с применением подвижной фазы, представляющей собой 90% жидкого CO₂ и 10% гептан:EtOH (15:85, об.:об.), с

применением скорости потока 70 мл/мин. 1-й пик элюирования определяли как (S)-N-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)циклопропанамин (**154**, 198 мг, *ee* 97,72%). 2-й пик элюирования определяли как (R)-N-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)циклопропанамин (**155**, 188 мг, *ee* 98,9%). Абсолютную стереохимию назначали произвольно.

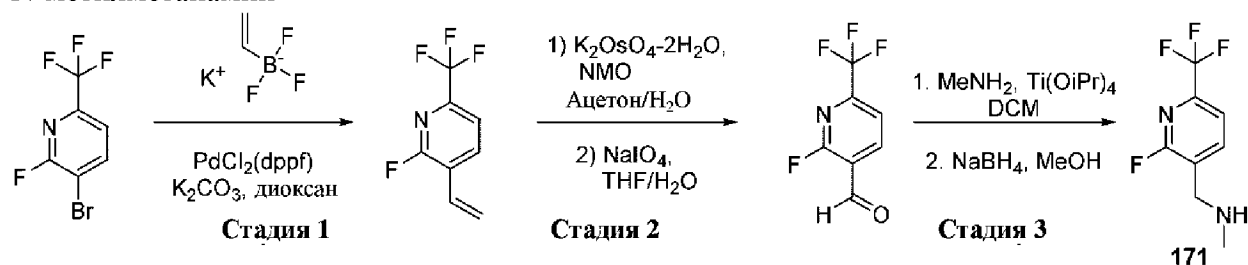
[0108] Вторичные амины в таблице 6 получали сходным с описанным для амина **153** способом.

Таблица 6

№ пром. соед.	Химическая структура	Название	Масса/заряд (ESI): (M+H) ⁺
156		N-Метил-1-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин	204,2
157		N-(1-(6-(Трифторметил)пиридазин-3-ил)этил)циклопропанамин	231,2
158		2,2,2-Трифтор-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)этан-1-амин	259,0
159		N-Этил-1-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-амин	169,2
160		N-Этил-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)этан-1-амин	206,0
161		N-(1-(6-(Трифторметил)пиридазин-3-ил)этил)циклопропанамин	232,2
162		1-(5-Фторпиридин-2-ил)-N-метилметанамин	141,2
163		1-(5-(Дифторметил)пиридин-2-ил)-N-метилметанамин	173,0
164		1-(2,6-Дифторпиридин-3-ил)-N-метилметанамин	159,2

165		1-(5-Фторпиридин-2-ил)-N-метилэтан-1-амин	155,2
166		N-Метил-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-амин	205,0
167		1-(3-Фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-метилметанаминамин	208,1
168		N-Метил-1-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин	204,2
169		1-(3-Бром-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-метилэтан-1-амин	283,0
170		1-(3-Метокси-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-метилэтан-1-амин	235,0

[0109] Промежуточное соединение 171. 1-(2-Фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-метилметанаминамин



[0110] Стадия 1. В повторно закрываемый флакон загружали 3-бром-2-фтор-6-(трифторметил)пиридин (0,600 г, 2,385 ммоль, Combi-Blocks) и винилтрифторборат калия (0,639 г, 4,77 ммоль, Oakwood Products, Inc.) в 1,4-диоксане (5,96 мл) и воде (1,988 мл). Затем в реакционную смесь добавляли карбонат калия (1,319 г, 9,54 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Реакционную смесь продували аргоном (газообразным) в течение 5 мин., затем в реакционную смесь добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,044 г, 0,060 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Флакон закрывали, затем общую реакционную смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через слой целита и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии посредством предварительно упакованной колонки с силикагелем Redi-Sep с градиентом элюирования

от 0 до 15% EtOAc в гептанах, с получением 2-фтор-6-(трифторметил)-3-винилпиридина (0,206 г, 1,078 ммоль, выход 45,2%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 8,05 (t, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,59 (dd, $J=7,7, 1,3$ Гц, 1 H), 6,83 (dd, $J=17,8, 11,3$ Гц, 1 H), 6,05 (d, $J=17,8$ Гц, 1 H), 5,67 (d, $J=11,3$ Гц, 1 H). *масса/заряд* (ESI): 192,3 (M+H) $^+$.

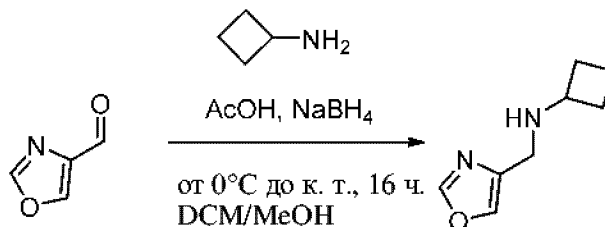
[0111] Стадия 2. В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 2-фтор-6-(трифторметил)-3-винилпиридин (1,176 г, 6,15 ммоль) в смеси ацетон (25,6 мл) / вода (5,13 мл) (5:1). В данную смесь добавляли дигидрат осмиата(vi) калия (0,227 г, 0,615 ммоль, Acros Organics) и 4-метилморфолин-*n*-оксид (2,52 г, 21,54 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Обеспечивали перемешивание общей реакционной смеси в инертной атмосфере (N_2) при к. т. в течение 45 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления твердого сульфата натрия (700 мг) и обеспечивали перемешивание смеси 15 мин. Реакционную смесь частично концентрировали (с удалением ацетона) *in vacuo*. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и соевым раствором. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток применяли на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

[0112] Неочищенный диол разбавляли с помощью THF (25 мл), затем в смесь добавляли (мета)перйодат натрия (3,95 г, 18,46 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и воду (3 мл). Обеспечивали перемешивание полученной реакционной смеси в инертной атмосфере (N_2) в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли смесью EtOAc/гептан (1:1) (36 мл). Смесь встряхивали с применением устройства для ультразвуковой обработки в течение 1 минуты. Смесь фильтровали и фильтрат собирали. Смесь разбавляли с помощью насыщ. водн. NaHCO_3 (36 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 \times). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (2 \times), затем высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Данный материал применяли на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки для предотвращения разложения. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 10,29-10,51 (m, 1 H), 8,44-8,66 (m, 1 H), 7,67-7,88 (m, 1 H).

[0113] Стадия 3. В высушенную в печи круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 2-фтор-6-(трифторметил)никотинальдегид (0,200 г, 1,036 ммоль), изопропоксид титана(IV) (0,368 г, 0,379 ммоль, 1,295 ммоль, Sigma-Aldrich) и раствор метиламина, 2,0 М в тетрагидрофуране (1,036 мл, 2,071 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в дихлорметане (2,59 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем добавляли метанол (2,59 мл) и смесь охлаждали до 0 $^\circ\text{C}$ и в реакционную смесь медленно добавляли борогидрид натрия (0,047 г, 1,243 ммоль, Sigma-Aldrich). Общую реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч., затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии посредством предварительно упакованной колонки с силикагелем Redi-Sep (40 г), с градиентом элюирования от 0 до 25% MeOH в CH_2Cl_2 . Это обеспечивало получение 1-(2-

фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-метилметанамина (0,052 г, 0,250 ммоль, выход 24,12%) в виде желтовато-коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,24 (t, $J=8,3$ Гц, 1 H), 7,78-7,93 (m, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 3,29 (br s, 1 H), 2,21-2,41 (m, 3 H). *масса/заряд* (ESI): 209,2 (M+H) $^+$

[0114] Промежуточное соединение 172. N-(Оксазол-4-илметил)циклобутанамин



172

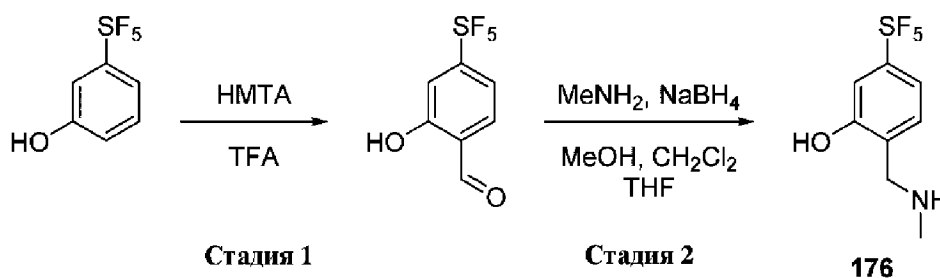
[0115] Растворяли циклобутиламин (176 мг, 0,21 мл, 2,47 ммоль) и 1,3-оксазол-4-карбальдегид (240 мг, 2,47 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и добавляли ледяную уксусную кислоту (29,7 мг, 0,029 мл, 0,494 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут, затем добавляли метанол (5,00 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли порциями борогидрид натрия (112 мг, 3,00 ммоль) и обеспечивали медленное нагревание смеси до к. т. Через 16 ч. летучие вещества удаляли *in vacuo*, неочищенный продукт абсорбировали на силикагель и смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (от 0 до 20% MeOH/DCM за 8 минут) с получением N-(оксазол-4-илметил)циклобутанамина (206 мг, 1,35 ммоль, выход 54,7%) в виде бесцветного масла. *Масса/заряд* (ESI): 153,3 (M+H) $^+$.

[0116] Вторичные амины в таблице 7 получали сходным с описанным для амина 172 способом.

Таблица 7

№ пром. соед.	Химическая структура	Название	<i>Масса/заряд</i> (ESI): (M+H) $^+$
173		N-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пропан-2-амин	219,1
174		1-(2-Метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-метилметанамина	221,0
175		N-((3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)циклопропанамина	235,0

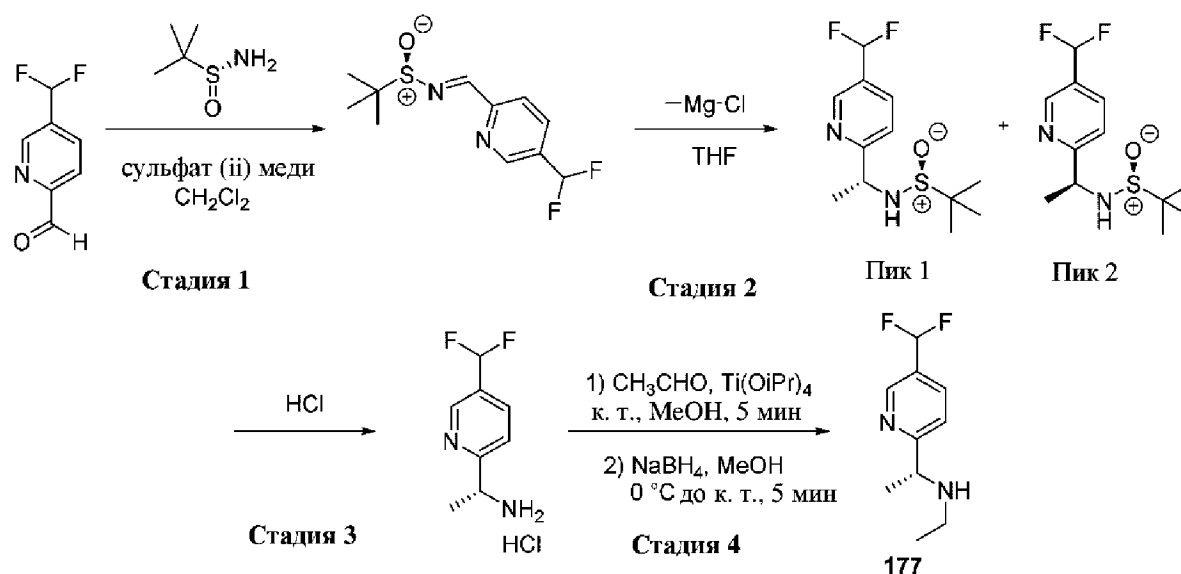
[0117] Промежуточное соединение 176. 2-((Метиламино)метил)-5-(пентафтор-16-сульфанил)фенол



[0118] Стадия 1. В раствор 3-(пентафтор-16-сульфанил)фенола (2,5 г, 11,36 ммоль, Aurum Pharmatech) в трифторуксусной кислоте (20 мл) добавляли гексаметиленetetрамин (HMTA) (2,229 г, 15,90 ммоль, Combi-Blocks Inc.) и перемешивали при 80°C в течение 4 ч. В реакционную смесь добавляли воду (40 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение еще 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 40 мл). Органический экстракт промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, водой и соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Раствор фильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного материала в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии посредством предварительно упакованной колонки с силикагелем Redi-Sep (40 г) с элюированием с применением градиента от 0 до 50% EtOAc в гептане, с получением 2-гидрокси-4-(пентафтор-16-сульфанил)бензальдегида (1,176 г, 4,74 ммоль, выход 41,7%) в виде бесцветного масла. *Масса/заряд* (ESI): 248,9 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,06 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H), 7,71 (dd, *J*=8,2,0,8 Гц, 1 H), 7,40-7,45 (m, 2 H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 57,10 (s), 56,70 (s)

[0119] Стадия 2. Обрабатывали раствор 2-гидрокси-4-(пентафтор-16-сульфанил)бензальдегида (300 мг, 1,209 ммоль) в дихлорметане (5 мл) раствором метиламина (2,0 М в тетрагидрофуране, 1,813 мл, 3,63 ммоль, Sigma Aldrich) и перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Полученную смесь концентрировали до сухого состояния с получением (E)-2-((метилимино)метил)-5-(пентафтор-16-сульфанил)фенола в виде желтого твердого вещества. Указанный выше материал растворяли в смеси дихлорметан (5 мл) / метанол (2 мл) и обрабатывали борогидридом натрия (45,7 мг, 1,209 ммоль, Sigma Aldrich) при к. т. и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли соевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт промывали с помощью насыщенного водного NaCl и высушивали над Na₂SO₄. Раствор фильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного материала в виде желтого масла. Неочищенный продукт абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии посредством предварительно упакованной колонки с силикагелем Redi-Sep (24 г) с элюированием с применением градиента от 0% до 100% EtOAc в гептанах и затем 10% MeOH (с 2 М NH₃) в DCM, с получением 2-((метиламино)метил)-5-(пентафтор-16-сульфанил)фенола (142 мг, 0,539 ммоль, выход 44,6%). *Масса/заряд* (ESI): 264,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,30 (d, *J*=8,4 Гц, 1 H), 7,15-7,23 (m, 1 H), 7,11 (d, *J*=2,3 Гц, 1 H), 6,29 (br s, 1 H), 4,14 (s, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 2,30 (s, 3 H).

[0120] Промежуточное соединение 177. (R)-1-(5-(Дифторметил)пиридин-2-ил)-N-этилэтан-1-амин



[0121] Стадия 1. В высушенную в печи круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамид (0,310 г, 2,56 ммоль, AK Scientific, Inc.) в дихлорметане (5,12 мл). В данную смесь добавляли сульфат меди(ii) (0,816 г, 5,12 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) с последующим добавлением 5-(дифторметил)-2-пиридинкарбоксальдегида (0,402 г, 2,56 ммоль, Enamine). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали с помощью DCM. Фильтрат собирали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии посредством предварительно упакованной колонки с силикагелем Redi-Sep (80 г) с элюированием с применением градиента от 0 до 30% EtOAc:EtOH (3:1) в гептане, с получением (R, E)-N-((5-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,660 г, 2,54 ммоль, выход 99%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,97 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,19-8,25 (m, 2 H), 7,25 (t, $J=55,0$ Гц, 1 H), 1,23 (s, 9 H). *масса/заряд* (ESI): 261,0 (M+H) $^+$.

[0122] Стадия 2. В высушенную в печи 2-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (R, E)-2-метил-N-((5-(дифторметил)пиридин-2-ил)метил)пропан-2-сульфинамид (0,600 г, 2,31 ммоль) в тетрагидрофуране (10,78 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78°C , затем добавляли по каплям хлорид метилмагния (3,0 М в THF) (1,294 мл, 3,88 ммоль, Oakwood Chemicals) в реакционную смесь. Через 10 мин. реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. водн. NH_4Cl (5,8 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 \times 25 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии посредством колонки с силикагелем с градиентом элюирования от 0 до 80% EtOAc в гептане, с получением обоих диастереомеров. Пик 1 произвольно определяли как N-((R)-1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,361 г, 1,306 ммоль, выход 60,6%) в виде светло-

желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,68-8,74 (m, 1 H), 8,02 (d, $J=8,5$ Гц, 1 H), 7,70 (d, $J=8,2$ Гц, 1 H), 7,14 (t, $J=55,3$ Гц, 1 H), 5,83 (d, $J=7,9$ Гц, 1 H), 4,51 (quin, $J=7,1$ Гц, 1 H), 1,44 (d, $J=6,9$ Гц, 3 H), 1,14 (s, 9 H). *масса/заряд* (ESI): 277,1 (M+H) $^+$. Пик 2 произвольно определяли как N-((S)-1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,232 г, 0,840 ммоль, выход 38,9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,71 (s, 1 H), 8,02 (d, $J=8,5$ Гц, 1 H), 7,70 (d, $J=8,2$ Гц, 1 H), 7,14 (t, $J=55,4$ Гц, 1 H), 5,83 (d, $J=7,7$ Гц, 1 H), 4,51 (quin, $J=7,1$ Гц, 1 H), 1,44 (d, $J=6,9$ Гц, 3 H), 1,14 (s, 9 H). *масса/заряд* (ESI): 277,1 (M+H) $^+$.

[0123] Стадия 3. В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (S)-N-((R)-1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,365 г, 1,321 ммоль) и раствор хлороводорода, 4,0 М в диоксане (0,413 мл, 1,651 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в 1,4-диоксане (8,81 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. *Масса/заряд* (ESI): 173,0 (M+H) $^+$.

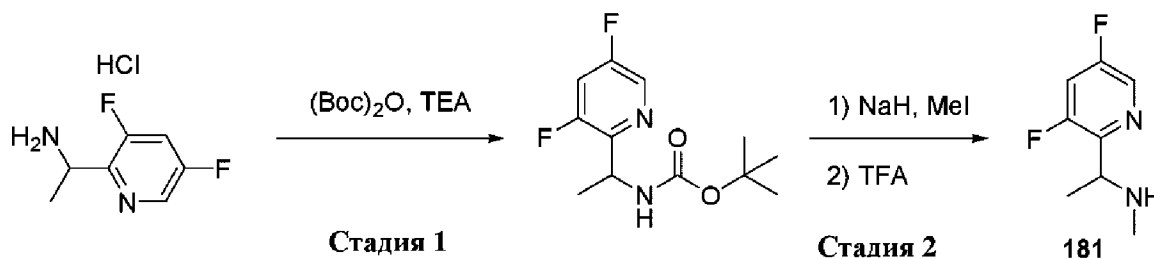
[0124] Стадия 4. В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли гидрохлорид (R)-1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-амин (0,276 г, 1,323 ммоль) и ацетальдегид (0,117 г, 0,148 мл, 2,65 ммоль, Acros Organics) в метаноле (6,61 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли изопропоксид титана(IV) (0,470 г, 0,485 мл, 1,654 ммоль, Sigma-Aldrich). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин. Затем медленно добавляли борогидрид натрия (0,300 г, 7,94 ммоль, Sigma-Aldrich) в реакционную смесь. Добавляли в реакционную смесь дополнительную аликвоту ацетальдегида (0,117 г, 0,148 мл, 2,65 ммоль, Acros Organics) и перемешивали дополнительно в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ (0,5 мл) и перемешивали в течение 5 мин., затем ее обрабатывали с помощью MgSO₄ и фильтровали через слой целита. Фильтрат собирали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии, с градиентом элюирования от 0 до 30% MeOH в CH₂Cl₂, с получением (R)-1-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-N-этилэтан-1-амин (0,200 г, 0,999 ммоль, выход 76%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,72-8,80 (m, 1 H), 8,00-8,07 (m, 1 H), 7,60-7,69 (m, 1 H), 7,15 (t, $J=55,3$ Гц, 1 H), 7,14 (br t, $J=55,4$ Гц, 1 H), 4,13-4,17 (m, 1 H), 2,56-2,67 (m, 1 H), 2,41-2,49 (m, 1 H), 1,04-1,10 (m, 3 H), 0,82-0,92 (m, 3 H). *масса/заряд* (ESI): 201,1 (M+H) $^+$.

[0125] Вторичные амины в таблице 8 получали сходным с описанным для амина 177 способом. Вторичные амины 178 и 179 синтезировали, начиная со стадии 4, из коммерчески доступных хиральных первичных аминов, (R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этанамин гидрохлорида (CAS № 1948236-91-6) и (R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-амин гидрохлорида (CAS № 1956437-55-0) соответственно.

Таблица 8

№ пром. соед.	Химическая структура	Название	Масса/заряд (ESI): (M+H) ⁺
178		(R)-N-Этил-1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)этан-1-амин	220,1
179		(R)-N-Этил-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-амин	219,1
180		(R)-N-(Циклопропил-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)этанамин	245,1

[0126] Промежуточное соединение 181. 1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-N-метилэтан-1-амин



[0127] Стадия 1. В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли гидрохлорид 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этанамин (0,250 г, 1,285 ммоль, Combi-Blocks Inc.) и ди-трет-бутилдикарбонат (0,421 г, 0,447 мл, 1,927 ммоль, Oakwood Products, Inc.) в 1,2-дихлорэтане (6,42 мл). Затем в реакционную смесь добавляли триэтиламин (0,520 г, 0,722 мл, 5,14 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и общую смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (5 мл) и насыщ. водн. NaHCO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с применением градиента от 0 до 25% EtOAc в гептане, с получением трет-бутил-(1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этил)карбамата (0,300 г, 1,162 ммоль, выход 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,46 (d, *J*=1,9 Гц, 1 H), 7,87 (t, *J*=9,6 Гц, 1 H), 7,21 (br d, *J*=7,5 Гц, 1 H), 4,81-4,98 (m, 1 H), 1,34 (br d, *J*=5,9 Гц, 9 H), 1,31-1,33 (m, 3 H). масса/заряд (ESI): 259,1 (M+H)⁺.

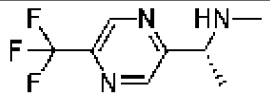
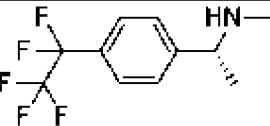
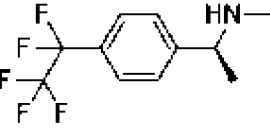
[0128] Стадия 2. В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли трет-бутил-(1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этил)карбамат (0,300 г, 1,162 ммоль) в тетрагидрофуране (5,81 мл). Смесь охлаждали до 0°C, затем в реакционную смесь добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (0,058 г, 1,452 ммоль, Oakwood Products, Inc.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин., затем в смесь добавляли по

каплям йодметан (0,198 г, 0,198 мл, 1,394 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 20 мин., при этом поддерживали температуру на уровне 0°C, затем смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии посредством предварительно упакованной колонки с силикагелем Redi-Sep (40 г), с градиентом элюирования от 0 до 30% EtOAc в гептане, с получением трет-бутил-(1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этил)(метил)карбамата (0,287 г, 1,054 ммоль, выход 91%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 8,31 (d, *J*=2,3 Гц, 1 H), 7,18 (ddd, *J*=9,4, 8,3, 2,4 Гц, 1 H), 5,63 (br s, 1 H), 2,75 (br s, 3 H), 1,53-1,57 (m, 3 H), 1,47 (s, 9 H). *масса/заряд* (ESI): 295,3 (M+Na)⁺.

[0129] Остаток растворяли в дихлорметане (5,81 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1,324 г, 0,866 мл, 11,62 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., после чего ее концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью DCM, затем обрабатывали с помощью насыщ. водн. NaHCO₃. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Это обеспечивало получение 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-N-метилэтан-1-амин (0,109 г, 0,633 ммоль, выход 54,5%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,50 (d, *J*=2,3 Гц, 1 H), 7,87 (ddd, *J*=10,0, 9,2, 2,3 Гц, 1 H), 3,98 (qd, *J*=6,7, 1,4 Гц, 1 H), 3,25-3,34 (m, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 1,26-1,30 (m, 3 H). *масса/заряд* (ESI): 173,2 (M+H)⁺.

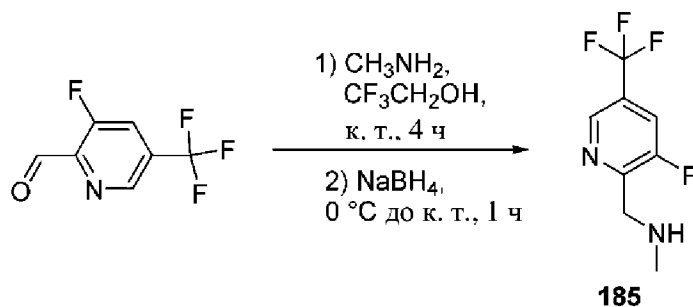
[0130] Вторичные амины в таблице 9 получали способом, сходным со стадиями 1-2, описанными для амина **181**. Хиральные первичные амины, применяемые на стадии 1, синтезировали способом, сходным со стадиями 1-3 из примера **177** выше.

Таблица 9

№ пром. соед.	Химическая структура	Название	<i>Масса/заряд</i> (ESI): (M+H) ⁺
182		(R)-N-Метил-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)этан-1-амин	206,2
183		(R)-N-Метил-1-(4-(перфторэтил)фенил)этан-1-амин	254,0
184		(S)-N-Метил-1-(4-(перфторэтил)фенил)этан-1-амин	254,2

[0131] Промежуточное соединение 185. 1-(3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-

N-метилметанамин



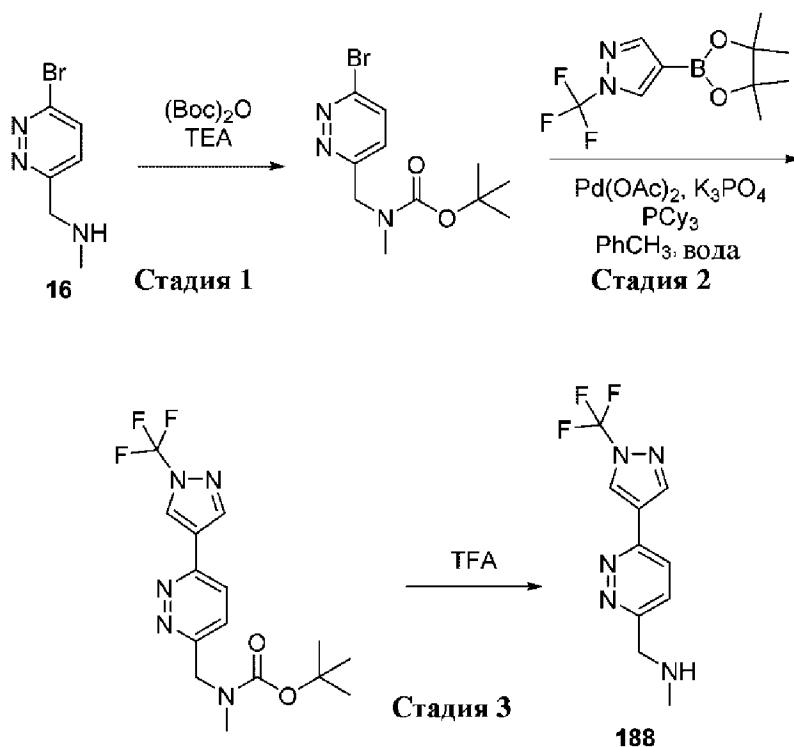
[0132] В высушенную в печи круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 3-фтор-5-(трифторметил)пиколинальдегид (0,300 г, 0,300 ммоль, Combi-Blocks Inc.) и раствор метиламина, 2,0 М в тетрагидрофуране (1,554 мл, 3,11 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в 2,2,2-трифторэтаноле (4,09 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем смесь охлаждали до $0\text{ }^\circ\text{C}$, после чего в реакционную смесь медленно добавляли борогидрид натрия (0,071 г, 1,864 ммоль, Sigma-Aldrich). Общую реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии посредством предварительно упакованной колонки с силикагелем Redi-Sep, с градиентом элюирования от 0 до 20% MeOH в DCM, с получением 1-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-метилметанамина (0,190 г, 0,913 ммоль, выход 58,8%) в виде желтого масла. *Масса/заряд* (ESI): 209,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0133] Вторичные амины в таблице 10 получали сходным с описанным для амина **185** способом.

Таблица 10

№ пром. соед.	Химическая структура	Название	<i>Масса/заряд</i> (ESI): ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
186		1-(3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-метилэтан-1-амин	223,0
187		N-Метил-1-(4-(пентафтор-16-сульфанил)фенил)этан-1-амин	262,0

[0134] Промежуточное соединение 188. N-Метил-1-(6-(1-(трифторметил)-1H-пирозол-4-ил)пиридазин-3-ил)метанамин



[0135] Стадия 1. В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 1-(6-бромпиридазин-3-ил)-N-метилметанами́н (0,320 г, 1,584 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (0,518 г, 0,552 мл, 2,376 ммоль, Oakwood Products, Inc.) в 1,2-дихлорэтане (7,92 мл). Затем в реакционную смесь добавляли триэтиламин (0,641 г, 0,890 мл, 6,33 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и общую смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (5 мл) и насыщ. водн. NaHCO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с применением градиента от 0 до 60% EtOAc в гептане с получением трет-бутил-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)(метил)карбамата (0,400 г, 1,324 ммоль, выход 84%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 7,65 (br d, *J*=8,8 Гц, 1 H), 7,30-7,51 (m, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 2,94 (br s, 3 H), 1,49 (br s, 9 H). *масса/заряд* (ESI): 302,0 (M+H)⁺.

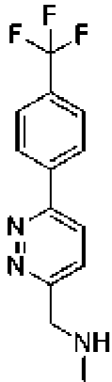
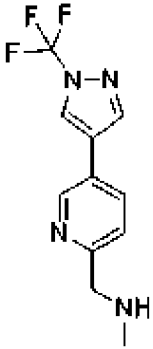
[0136] Стадия 2. В повторно закрываемый флакон добавляли трет-бутил-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)(метил)карбамат (0,200 г, 0,662 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(трифторметил)-1h-пиразол (0,347 г, 0,347 мл, 1,324 ммоль, Enamine) и трехосновный фосфат калия (0,421 г, 1,986 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в смеси толуол (2,98 мл) / вода (0,331 мл). Реакционную смесь продували аргоном (газообразным) в течение 5 мин., затем в реакционную смесь добавляли трициклогексилфосфин (0,074 г, 0,265 ммоль, Strem Chemicals, Inc.) с последующим добавлением ацетата палладия (II) (0,030 г, 0,132 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и флакон закрывали. Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 16 ч., после чего ее охлаждали до к. т., затем разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через слой целита. Органический фильтрат собирали, затем концентрировали *in vacuo*.

Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии посредством предварительно упакованной колонки с силикагелем, с градиентом элюирования от 0 до 45% EtOAc в гептане, с получением трет-бутилметил-((6-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиридазин-3-ил)метил)карбамата (0,078 г, 0,218 ммоль, выход 33,0%) в виде желтовато-коричневого масла.

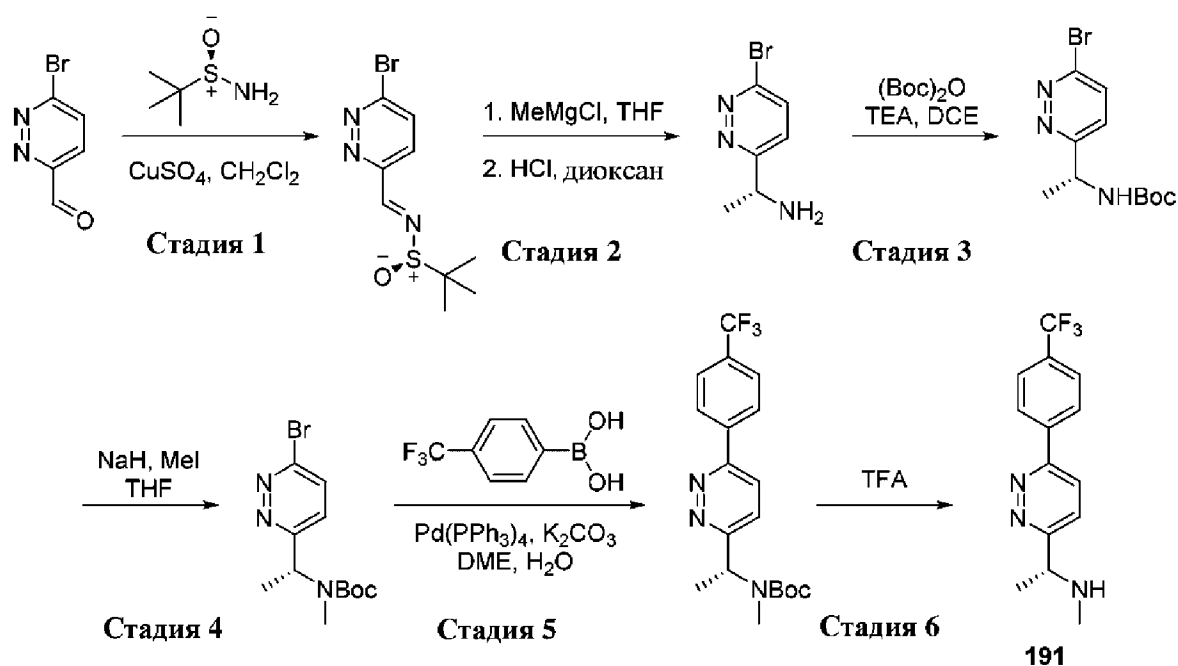
[0137] Стадия 3. В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутилметил-((6-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиридазин-3-ил)метил)карбамат (0,060 г, 0,168 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,191 г, 0,191 мл, 1,679 ммоль, Apollo Scientific Ltd.) в 1,2-дихлорэтане (1,6 мл). Общую смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенное вещество применяли на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки. *Масса/заряд* (ESI): 258,2 (M+H)⁺.

[0138] Вторичные амины в таблице 11 получали сходным с описанным для амина **188** способом.

Таблица 11

№ пром. соед.	Химическая структура	Название	<i>Масса/заряд</i> (ESI): (M+H) ⁺
189		N-Метил-1-(6-(4-(трифторметил)фенил)пиридазин-3-ил)метанамин	268,1
190		N-Метил-1-(5-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)метанамин	257,0

[0139] Промежуточное соединение 191. (R)-N-Метил-1-(6-(4-(трифторметил)фенил)пиридазин-3-ил)этан-1-амин



[0140] Стадия 1. В высушенную в печи круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамид (1,220 г, 10,07 ммоль, АК Scientific, Inc.) в дихлорметане (20,13 мл). В данную смесь добавляли сульфат меди(ii) (3,21 г, 20,13 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) с последующим добавлением 6-бромпиридазин-3-карбальдегида (1,882 г, 10,07 ммоль, PharmaBlock Sciences). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч., после чего ее фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали смесью 1:1 EtOAc:гептан. Фильтрат собирали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал растирали из EtOAc и гептана. Твердые вещества собирали и высушивали дополнительно в печи при пониженном давлении в течение 2 ч. Это обеспечивало получение (R, E)-N-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,667 г, 5,74 ммоль, выход 57,1%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 9,00 (s, 1 H), 8,04 (br d, $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,80 (br d, $J=8,8$ Гц, 1 H), 1,32 (s, 9 H). *масса/заряд* (ESI): 314,0 (M+Na) $^+$.

[0141] Стадия 2. В высушенную в печи 3-горлую круглодонную колбу объемом 150 мл, оснащенную датчиком внутренней температуры, добавляли (R, E)-N-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,667 г, 5,74 ммоль) в тетрагидрофуране (28,7 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78°C , затем в реакционную смесь добавляли по каплям хлорид метилмагния (3,45 мл, 10,34 ммоль, Oakwood). (Примечание: добавление реагента Гриньяра, добавляли достаточно медленно, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше -70°C) После добавления общую реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 20 мин., при этом температуру поддерживали на уровне -78°C . Затем реакционную смесь гасили при -70°C путем добавления насыщ. водн. NH_4Cl (30 мл). Смесь нагревали до к. т. и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, затем высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*.

Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии посредством колонки Interchim (15 микрон) с силикагелем (120 граммов), с градиентом элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, затем с градиентом от 0 до 50% EtOAc:EtOH (3:1) в гептане, с получением смеси обоих диастереомеров, (R)-N-((R)-1-(6-бромпиридазин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,657 г, 2,146 ммоль, выход 37,3%) в виде бежевого твердого вещества и (R)-N-((S)-1-(6-бромпиридазин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,067 г, 0,219 ммоль, выход 3,81%) в виде бежевого твердого вещества. Стереохимию основного изомера определяли по аналогии с Kuduk, et al. *Tet. Lett.* **2004**, 45 (35), 6641. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 7,90-8,08 (m, 1 H), 7,76-7,85 (m, 1 H), 5,96 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 4,61-4,71 (m, 1 H), 1,50 (d, $J=6,9$ Гц, 3 H), 1,14 (s, 9 H). *масса/заряд* (ESI): 306,1 (M+H) $^+$

[0142] В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли (R)-N-((R)-1-(6-бромпиридазин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,650 г, 2,123 ммоль) и раствор хлороводорода, 4,0 M в диоксане (0,663 мл, 2,65 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в 1,4-диоксане (10,61 мл). Общую реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разбавляли смесью гептана и DCM (10:1), затем встряхивали посредством ультразвуковой обработки в течение 1 мин. Осадок собирали путем фильтрации, затем твердые вещества промывали гептаном (3 \times). Это обеспечивало получение (R)-1-(6-бромпиридазин-3-ил)этан-1-амин гидрохлорида в виде черной неочищенной смеси, которую переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. *Масса/заряд* (ESI): 202,1 (M+H) $^+$.

[0143] Стадия 3. В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (R)-1-(6-бромпиридазин-3-ил)этан-1-амин гидрохлорид (0,500 г, 2,096 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (0,686 г, 0,730 мл, 3,14 ммоль, Oakwood Products, Inc.) в 1,2-дихлорэтаноле (10,48 мл). Затем в реакционную смесь добавляли триэтиламин (1,061 г, 1,473 мл, 10,48 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и общую смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (5 мл) и насыщ. водн. NaHCO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 \times). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с применением градиента от 0 до 80% EtOAc в гептане с получением трет-бутил-(R)-1-(6-бромпиридазин-3-ил)этил)карбамата (0,182 г, 0,602 ммоль, выход 28,7%) в виде бежевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 7,90 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,71 (d, $J=9,0$ Гц, 1 H), 7,44-7,66 (m, 1 H), 4,78-4,94 (m, 1 H), 1,38 (br d, $J=8,8$ Гц, 12 H). *масса/заряд* (ESI): 302,0 (M+H) $^+$.

[0144] Стадия 4. В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли трет-бутил-(R)-1-(6-бромпиридазин-3-ил)этил)карбамат (0,170 г, 0,563 ммоль) в тетрагидрофуране (5,63 мл). Смесь охлаждали до 0 $^\circ\text{C}$, затем в реакционную смесь добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (0,028 г, 0,703 ммоль, TCI America). Полученную смесь перемешивали при 0 $^\circ\text{C}$ в течение 20 мин., затем в смесь добавляли по каплям йодметан

(0,096 г, 0,042 мл, 0,675 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 20 мин., при этом поддерживали температуру на уровне 0°C, затем смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии посредством предварительно упакованной колонки с силикагелем Redi-Sep (40 г), с градиентом элюирования от 0 до 25% EtOAc в гептане, с получением трет-бутил-(R)-(1-(6-бромпиридазин-3-ил)этил)(метил)карбамата (0,170 г, 0,538 ммоль, выход 96%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 8,31 (d, *J*=2,3 Гц, 1 H), 7,18 (ddd, *J*=9,4, 8,3, 2,4 Гц, 1 H), 5,63 (br s, 1 H), 2,75 (br s, 3 H), 1,53-1,57 (m, 3 H), 1,47 (s, 9 H). *масса/заряд* (ESI): 216,1 (M+H)⁺

[0145] Стадия 5. В повторно герметизируемый флакон загружали трет-бутил-(R)-(1-(6-бромпиридазин-3-ил)этил)(метил)карбамат (0,160 г, 0,506 ммоль), *b*-[4-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (0,288 г, 1,518 ммоль, AA Blocks) и карбонат калия (0,210 г, 1,518 ммоль, Oakwood Chemicals) в смеси 1,2-диметоксиэтан (2,300 мл) / вода (0,230 мл). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин. Затем в реакционную смесь добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,117 г, 0,101 ммоль, Sigma-Aldrich). Флакон закрывали, затем реакционную смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и солевым раствором. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенный органический экстракт высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии посредством предварительно упакованной колонки с силикагелем Redi-Sep (40 г), с градиентом элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, с получением трет-бутил-(R)-метил-(1-(6-(4-(трифторметил)фенил)пиридазин-3-ил)этил)карбамата (0,155 г, 0,406 ммоль, выход 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 8,16-8,47 (m, 1 H), 7,77-7,96 (m, 3 H), 7,49-7,72 (m, 2 H), 5,07 (s, 1 H), 1,51 (s, 3 H), 1,28 (s, 12 H). *масса/заряд* (ESI): 382,1 (M+H)⁺

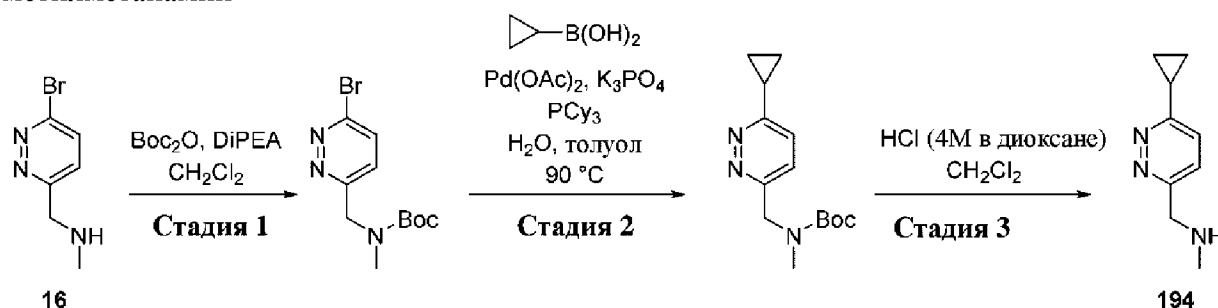
[0146] Стадия 6. В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-(R)-метил-(1-(6-(4-(трифторметил)фенил)пиридазин-3-ил)этил)карбамат (0,140 г, 0,367 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,419 г, 0,419 мл, 3,67 ммоль, Apollo Scientific Ltd.) в 1,2-дихлорэтаноле (3,67 мл). Общую смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. *Масса/заряд* (ESI): 282,2 (M+H)⁺.

[0147] Вторичные амины (**192-193**) в таблице 12 получали способом, сходным с описанным для амина **191**, начиная со стадии 3, с применением коммерчески доступного хирального амина, (R)-1-(4-бромфенил)этиламина (CAS № 45791-36-4).

Таблица 12

№ пром. соед.	Химическая структура	Название	Масса/заряд (ESI): (M+H) ⁺
192		(R)-N-Метил-1-(4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этан-1-амин	280,3
193		(R)-N-Метил-1-(4'-(пентафтор-16-сульфанил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этан-1-амин	338,2

[0148] Промежуточное соединение 194. 1-(6-Циклопропилпиридазин-3-ил)-N-метилметанамин



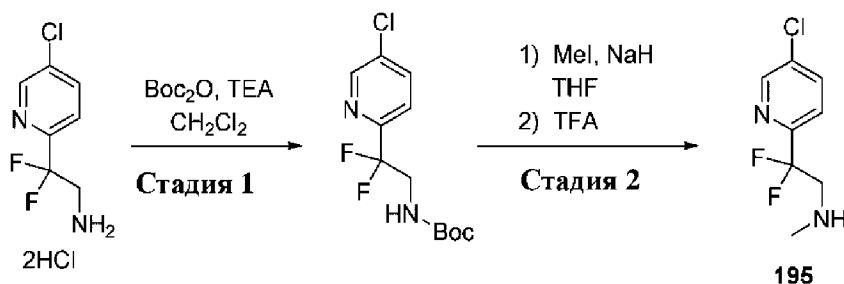
[0149] Стадия 1. Перемешивали 1-(6-бромпиридазин-3-ил)-N-метилметанамин (**16**, 176,6 мг, 0,874 ммоль) и диизопропилэтиламин (226 мг, 305 мкл, 1,748 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в дихлорметане (4370 мкл) и добавляли Вос-ангидрид (210 мг, 0,961 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Реакционную смесь перемешивали при комнатной темп. в течение 18 часов. Затем смесь разделяли между DCM и водой и слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Затем неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии среднего давления (диоксид кремния, EtOAc:гептаны от 10 до 100%) с получением трет-бутил-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)(метил)карбамата (204 мг, 0,675 ммоль, выход 77%). *Масса/заряд* (ESI): 302,0, 304,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,65 (br d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,44 (br d, J=7,1 Гц, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 2,93 (br s, 3 H), 1,48 (br d, J=5,4 Гц, 9 H)

[0150] Стадия 2. Продували смесь трет-бутил-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)(метил)карбамата (204,6 мг, 0,677 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (291 мг, 3,39 ммоль) и толуола (2888 мкл) с помощью Ar, затем добавляли трехосновный фосфат калия (431 мг, 2,031 ммоль, Alfa Aesar) и воду (321 мкл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Затем добавляли трициклогексилфосфин (38,0 мг, 0,135 ммоль, Strem Chemicals, Inc.) и ацетат палладия(II) (15,20 мг, 0,068 ммоль, Strem Chemicals, Inc.). Смесь перемешивали в закрытом флаконе при 90°C в течение 2 часов, затем ее фильтровали через целит и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очищали с помощью

хроматографии посредством колонки с силикагелем, с элюированием от 0 до 60% смеси 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах, и получали трет-бутил-((6-циклопропилпиридазин-3-ил)метил)(метил)карбамат (90,4 мг, 0,343 ммоль, выход 50,7%). *Масса/заряд* (ESI): 264,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,39 (br d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,17-7,27 (m, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 2,91 (br s, 3 H), 2,11-2,22 (m, 1 H), 1,49 (br s, 9 H), 1,09-1,24 (m, 4 H)

[0151] Стадия 3. В раствор трет-бутил-((6-циклопропилпиридазин-3-ил)метил)(метил)карбамата (90,4 мг, 0,343 ммоль) в дихлорметане (1248 мкл) добавляли раствор хлороводорода, 4,0 M в диоксане (687 мкл, 2,75 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Раствор становился суспензией, поэтому добавляли MeOH, чтобы снова сделать суспензию раствором. Смесь перемешивали перемешивали при к. т. в течение 4 ч. до тех пор, пока с помощью LCMS не показывали продукт. Смесь концентрировали *in vacuo*. Получали продукт, представляющий собой 1-(6-циклопропилпиридазин-3-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид (74,8 мг, 0,375 ммоль, выход 109%), в виде светло-коричневого твердого вещества и применяли непосредственно в дальнейших экспериментах. *Масса/заряд* (ESI): 164,2 (M+H)⁺.

[0152] Промежуточное соединение 195. 2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-N-метилэтан-1-амин

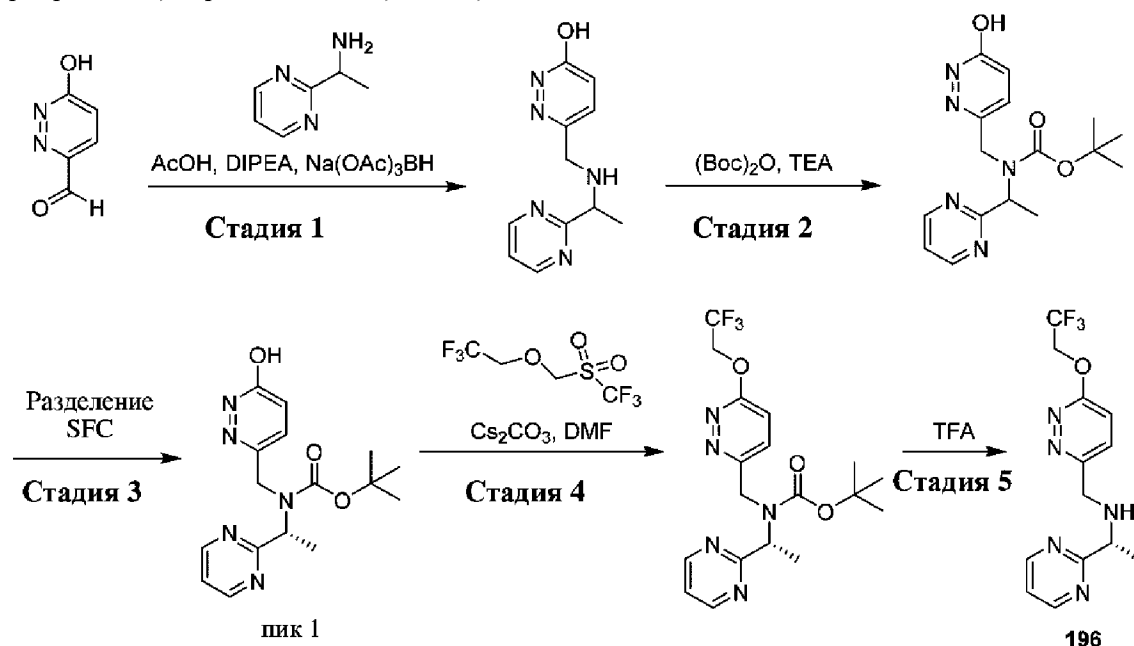


[0153] Стадия 1. В перемешиваемый охлажденный на льду раствор 2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,2-дифторэтан-1-амин дигидрохлорида (307 мг, 1,16 ммоль, 1,0 экв., Enamine) и триэтиламина (351 мг, 483 мкл, 3,47 ммоль, 3,0 экв., Aldrich) в DCM (3,85 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (252 мг, 1,16 ммоль, 1 экв., Aldrich). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут, затем при комнатной температуре до завершения в течение 1,5 часа. Неочищенную смесь загружали непосредственно на колонку с силикагелем и подвергали колоночной хроматографии среднего давления с элюированием смесью EtOAc/гептан (15 мин. от 0 до 100%), с получением трет-бутил-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,2-дифторэтил)карбамата (310 мг, 1,06 ммоль, выход 92%). *Масса/заряд* (ESI): 293,1 (M+H)⁺.

[0154] Стадия 2. В перемешиваемый охлажденный на льду раствор трет-бутил-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,2-дифторэтил)карбамата (300 мг, 1,03 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5,0 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия) (36,9 мг, 1,54 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин., после чего добавляли метилйодид (145 мг, 64,1 мкл, 1,03 ммоль, 1,0 экв.) посредством шприца. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут и затем при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, после чего гасили с помощью

MeOH. Летучие вещества удаляли *in vacuo* и остаток очищали с помощью хроматографии среднего давления (диоксид кремния, EtOAc:гептаны от 0 до 100%) с получением трет-бутил-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,2-дифторэтил)(метил)карбамата (210 мг, 0,685 ммоль, выход 66,8%). Затем данный материал растворяли в TFA (4,0 мл) и перемешивали в течение 25 минут до завершения. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе с получением неочищенной соли TFA. Затем данную соль растворяли в MeOH и загружали на колонку SCX, элюировали от 0 до 2 М аммиака в MeOH и концентрировали с получением 2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-N-метилэтан-1-амин (127 мг, 0,615 ммоль, выход 60,0%). *Масса/заряд* (ESI): 207,1 (M+H)⁺.

[0155] Промежуточное соединение 196. (R)-1-(Пиримидин-2-ил)-N-((6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метил)этан-1-амин



[0156] Стадия 1. В круглодонную колбу объемом 150 мл добавляли 1-(пиримидин-2-ил)этан-1-амин дигидрохлорид (2,79 г, 14,23 ммоль, Enamine) в смеси 1:1 метанол (21,56 мл) / дихлорметан (21,56 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем в реакционную смесь добавляли *n, n'*-диизопропилэтиламин (3,51 г, 4,74 мл, 27,2 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и перемешивали в течение 10 мин. Затем в смесь добавляли 3-формил-6-гидроксипиридазин (1,60 г, 12,93 ммоль, Augum Pharmatech LLC) и уксусную кислоту (0,77 г, 0,74 мл, 12,93 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) с последующим добавлением уксусной кислоты (0,77 г, 0,74 мл, 12,93 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Реакционную смесь нагревали до к. т. в течение 15 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (6,85 г, 32,3 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и общую смесь перемешивали в течение 16 ч. в инертной атмосфере (N₂). В реакционную смесь добавляли еще одну аликвоту триацетоксиборогидрида натрия (6,85 г, 32,3 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и перемешивали дополнительно в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, затем осадок на фильтре прополаскивали смесью 1:1 MeOH:DCM (3×). Фильтрат собирали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой

силикагеля и очищали с помощью хроматографии посредством предварительно упакованной колонки с силикагелем Redi-Sep (120 г), с градиентом элюирования от 0 до 35% MeOH в CH₂Cl₂, с получением 6-(((1-(пиримидин-2-ил)этил)амино)метил)пиридазин-3-ола (1,11 г, 4,84 ммоль, выход 37,4%) в виде светло-желтого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 232,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm 8,78 (d, J=5,0 Гц, 2 H), 7,54 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,38 (t, J=4,9 Гц, 1 H), 6,92 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 4,07 (q, J=6,8 Гц, 1 H), 3,72 (d, J=2,3 Гц, 2 H), 1,98 (s, 1 H), 1,48 (d, J=6,9 Гц, 3 H).

[0157] Стадия 2. В круглодонную колбу объемом 150 мл добавляли 6-(((1-(пиримидин-2-ил)этил)амино)метил)пиридазин-3-ол (1,11 г, 4,80 ммоль) и триэтиламин (1,45 г, 2,02 мл, 14,40 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в 1,2-дихлорэтане (24,00 мл). Затем в реакционную смесь добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,57 г, 1,67 мл, 7,20 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Общую реакционную смесь перемешивали и нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ и смесь разбавляли с помощью DCM. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии посредством предварительно упакованной колонки с силикагелем Redi-Sep (120 г), с градиентом элюирования от 0 до 80% смеси 3:1 EtOAc:EtOH в гептане, с получением трет-бутил-((6-гидроксипиридазин-3-ил)метил)-(1-(пиримидин-2-ил)этил)карбамата (1,043 г, 3,15 ммоль, выход 65,6%) в виде белого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 332,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,77 (s, 1 H), 8,75 (d, J=4,8 Гц, 2 H), 7,37 (t, J=4,8 Гц, 2 H), 6,85 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 4,88-5,05 (m, 1 H), 4,42 (br s, 2 H), 1,54 (d, J=7,3 Гц, 3 H), 1,15-1,34 (m, 9 H).

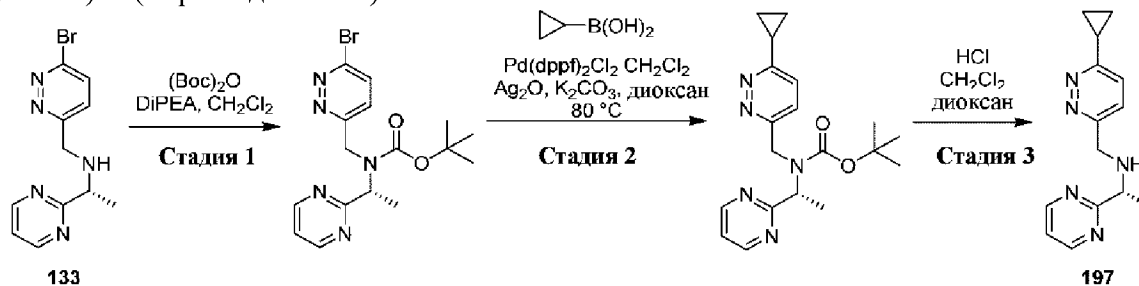
[0158] Стадия 3. Очищали рацемический трет-бутил-((6-гидроксипиридазин-3-ил)метил)-(1-(пиримидин-2-ил)этил)карбамат (1,043 г) с помощью препаративной SFC с применением колонки Chiral Technologies AD (250 × 30 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 80% жидкого CO₂ и 20% EtOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 150 мл/мин. 1-й пик элюирования представлял собой трет-бутил-(R)-((6-гидроксипиридазин-3-ил)метил)-(1-(пиримидин-2-ил)этил)карбамат (430 мг, *ee* >99%). 2-й пик элюирования представлял собой трет-бутил-(S)-((6-гидроксипиридазин-3-ил)метил)-(1-(пиримидин-2-ил)этил)карбамат (455 мг, *ee* 98,8%). Обозначение пиков определяли с помощью SFC с помощью колонки AD с 10% EtOH с 0,2% TEA. Пик 1 представляет собой более активный энантиомер.

[0159] Стадия 4. В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-(R)-((6-гидроксипиридазин-3-ил)метил)-(1-(пиримидин-2-ил)этил)карбамат (0,20 г, 0,62 ммоль) и карбонат цезия (0,25 г, 0,78 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в N, N-диметилформамиде (5,23 мл). Затем в реакционную смесь добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифлат (0,18 г, 0,78 ммоль, Combi-Blocks Inc.) на протяжении 5 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем ее концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и

очищали с помощью хроматографии посредством предварительно упакованной колонки с силикагелем Redi-Sep (40 г), с градиентом элюирования от 0 до 60% MeOH в CH₂Cl₂, с получением трет-бутил-(R)-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-((6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метил)карбамата (0,20 г, 0,48 ммоль, выход 77%) в виде светло-желтого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 414,1 (M+H)⁺.

[0160] Стадия 5. В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-(R)-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-((6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метил)карбамат (0,10 г, 0,25 ммоль) и трифторукусную кислоту (1,00 г, 0,65 мл, 8,81 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в дихлорметане (1,25 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Неочищенный (R)-1-(пиримидин-2-ил)-N-((6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метил)этан-1-амин концентрировали *in vacuo* и переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. *Масса/заряд* (ESI): 314,0 (M+H)⁺.

[0161] Промежуточное соединение 197. (R)-N-((6-Циклопропилпиридазин-3-ил)метил)-1-(пиримидин-2-ил)этан-1-амин



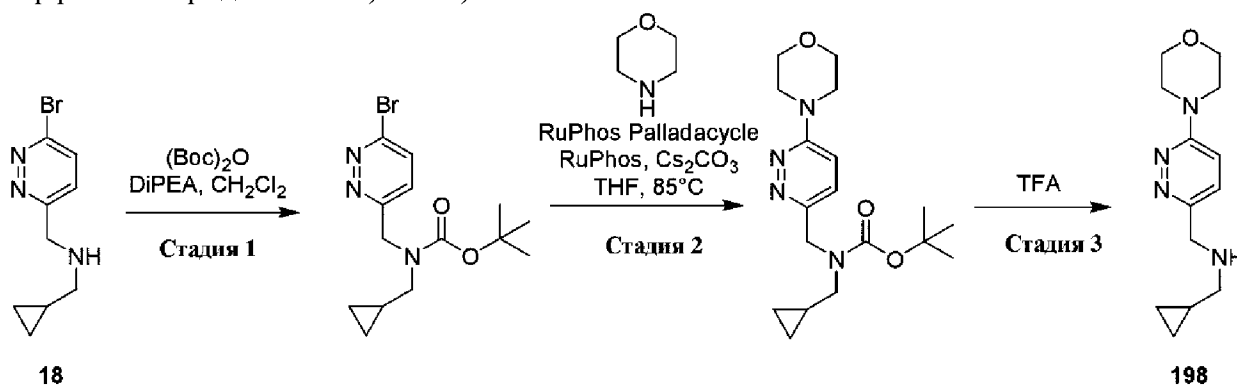
[0162] Стадия 1. Перемешивали (R)-N-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)-1-(пиримидин-2-ил)этан-1-амин (**133**, 0,8 г, 2,72 ммоль) и DIPEA (0,703 г, 0,950 мл, 5,44 ммоль, Aldrich) в дихлорметане (13,60 мл) и затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,653 г, 0,695 мл, 2,99 ммоль, Oakwood Products, Inc.). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной темп. в течение 4 часов. Добавляли дополнительно 0,5 экв. Boc_2O и после перемешивания в течение ночи смесь разделяли между 100 мл DCM и водой. Слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc:гептаны от 10 до 100%) с получением трет-бутил-(R)-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)-(1-(пиримидин-2-ил)этил)карбамата (1,16 г, 2,94 ммоль, выход 108%). *Масса/заряд* (ESI): 394, 396 (M+H)⁺.

[0163] Стадия 2. Продували смесь трет-бутил-(R)-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)-(1-(пиримидин-2-ил)этил)карбамата (0,2 г, 0,507 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,218 г, 2,54 ммоль, Combi-Blocks), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(ii) с дихлорметаном (0,041 г, 0,051 ммоль, Oakwood Products, Inc.), оксида серебра(i) (0,223 г, 0,964 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation), карбоната калия (0,210 г, 1,522 ммоль, Acros) и 1,4-диоксана (5 мл) с помощью Ag, затем перемешивали в закрытом флаконе при 80°C в течение 4,5 ч. Затем смесь фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с

помощью хроматографии посредством колонки с силикагелем с элюированием от 0 до 100% смеси 3/1 EtOAc/EtOH в гептане. Получали трет-бутил-(R)-((6-циклопропилпиридазин-3-ил)метил)-(1-(пиримидин-2-ил)этил)карбамат (149,2 мг, 0,42 ммоль, выход 83%) в виде грязно-белого твердого вещества и применяли на следующей стадии. *Масса/заряд* (ESI): 356,3 (M+H)⁺.

[0164] Стадия 3. В раствор трет-бутил-(R)-((6-циклопропилпиридазин-3-ил)метил)-(1-(пиримидин-2-ил)этил)карбамата (0,14 г, 0,394 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли HCl, 4,0 M в диоксане (0,788 мл, 3,15 ммоль, Aldrich), что обуславливало превращение раствора в суспензию. Добавляли MeOH, чтобы снова сделать суспензию раствором. Смесь перемешивали перемешивали при к. т. в течение ночи и затем концентрировали *in vacuo*, и получали (R)-N-((6-циклопропилпиридазин-3-ил)метил)-1-(пиримидин-2-ил)этан-1-амин (155 мг, 0,425 ммоль, выход 108%) в виде оранжевого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 256 (M+H)⁺.

[0165] Промежуточное соединение 198. 1-Циклопропил-N-((6-морфолинопиридазин-3-ил)метил)метанамин



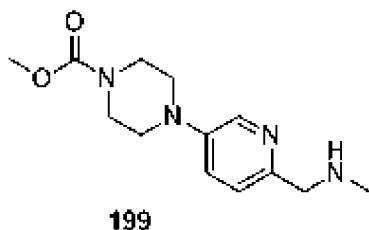
[0166] Стадия 1. Перемешивали 1-(6-бромпиридазин-3-ил)-N-(циклопропилметил)метанамин (**18**, 0,84 г, 3,47 ммоль) и DIPEA (0,897 г, 1,21 мл, 6,94 ммоль, Aldrich) в дихлорметане (17,4 мл) и затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,21 г, 1,29 мл, 5,55 ммоль, Oakwood Products, Inc.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разделяли между 200 мл DCM и водой. Слои разделяли. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)(циклопропилметил)карбамата (1,31 г, 3,83 ммоль, выход 110%), который загрязнен на ~30% побочным продуктом, представляющим собой Вос-ангидрид. Данный материал успешно применяли в следующей реакции. *Масса/заряд* (ESI): 342, 344 (M+H)⁺
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,11 (br d, J=8,6 Гц, 1 H), 6,76 (d, J=9,0 Гц, 1 H), 4,02 (s, 1 H), 3,96 (s, 1 H), 2,40-2,46 (m, 1 H), 0,54-0,73 (m, 10 H), 0,25-0,29 (m, 2 H), 0,18 (br s, 1 H), -0,36 (br d, J=7,3 Гц, 1 H), -0,61 (br s, 1 H)

[0167] Стадия 2. Объединяли RuPhos Palladacycle G1 (298 мг, 0,365 ммоль, Strem), RuPhos (170 мг, 0,365 ммоль, Strem), морфолин (256 мкл, 255 мг, 2,92 ммоль, Aldrich), карбонат цезия (1,55 г, 4,75 ммоль, Aldrich) и трет-бутил-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)(циклопропилметил)карбамат (500 мг, 1,46 ммоль) в THF и нагревали при 85°C в

течение 2,5 часа. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через слой диатомовой земли. Остаток очищали с помощью хроматографии среднего давления (диоксид кремния, EtOAc:гептаны от 0 до 100%) с получением трет-бутил(циклопропилметил)((6-морфолинопиридазин-3-ил)метил)карбамата (430 мг, 1,234 ммоль, выход 84%). *Масса/заряд* (ESI): 349,1 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,29-7,41 (m, 1 H), 6,88 (d, J=9,4 Гц, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 3,78-3,86 (m, 4 H), 3,55-3,63 (m, 4 H), 3,03-3,20 (m, 2 H), 1,46 (br s, 9 H), 0,87-1,00 (m, 1 H), 0,37-0,43 (m, 2 H), 0,17 (br s, 2 H).

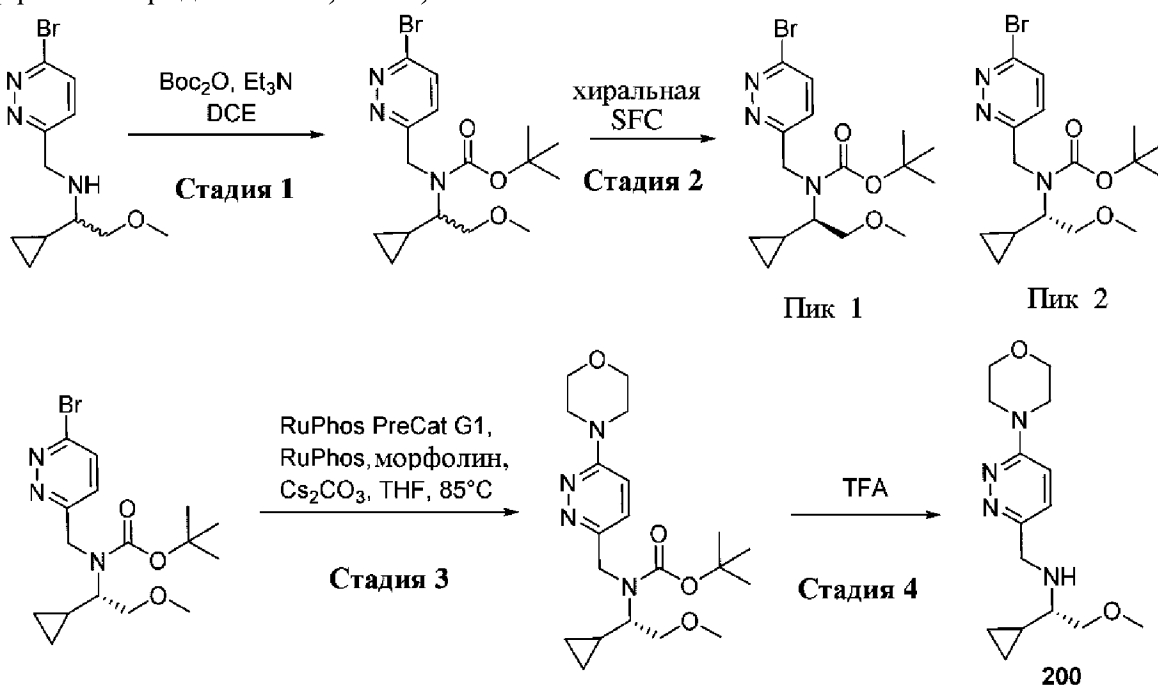
[0168] Стадия 3. Растворяли трет-бутил(циклопропилметил)((6-морфолинопиридазин-3-ил)метил)карбамат в TFA (12,5 мл) и перемешивали в течение 15 минут до завершения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в MeOH, элюировали через колонку SCX с помощью 0-2 М аммиака в MeOH и концентрировали с получением 1-циклопропил-N-((6-морфолинопиридазин-3-ил)метил)метанамина (**198**, 90,0 мг, 0,362 ммоль, выход 24,8%). *Масса/заряд* (ESI): 249,2 (M+H)⁺.

[0169] Промежуточное соединение 199. Метил-4-(6-((метиламино)метил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат



[0170] Промежуточное соединение 199 получали сходным с описанным для амина **198** способом. *Масса/заряд* (ESI): 265,2 (M+H)⁺.

[0171] Промежуточное соединение 200. (S)-1-Циклопропил-2-метокси-N-((6-морфолинопиридазин-3-ил)метил)этан-1-амин



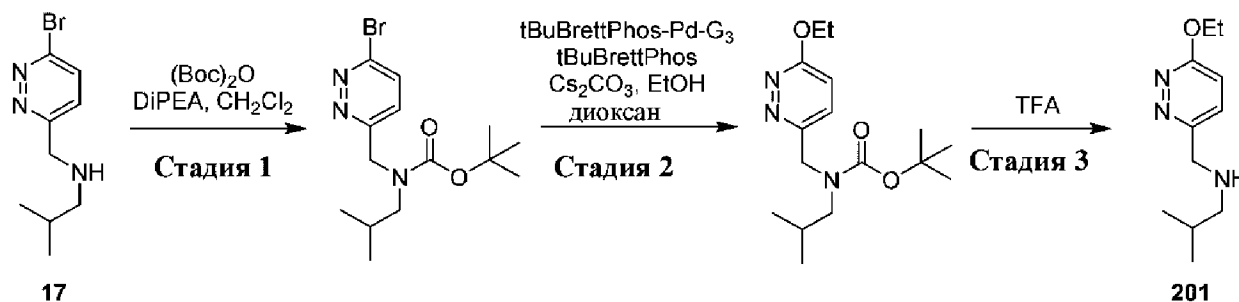
[0172] Стадия 1. В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли N-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)-1-циклопропил-2-метоксиэтан-1-амин (0,075 г, 0,26 ммоль) и триэтиламин (0,080 г, 0,11 мл, 0,79 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в 1,2-дихлорэтаноле (1,30 мл). Затем в реакционную смесь добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,086 г, 0,091 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Общую реакционную смесь перемешивали и нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ и смесь разбавляли с помощью DCM. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии посредством предварительно упакованной колонки с силикагелем Redi-Sep (12 г), с градиентом элюирования от 0 до 30% смеси 3:1 EtOAc:EtOH в гептане, с получением рацемического трет-бутил-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)(1-циклопропил-2-метоксиэтил)карбамата (0,085 г, 0,220 ммоль, выход 84%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 386,0 (M+H)⁺.

[0173] Стадия 2. Рацемический образец очищали с помощью препаративной SFC с применением колонки Chiral Technologies IG (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 90% жидкого CO₂ и 10% iPrOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 80 мл/мин., с получением 390 мг пика 1 с *ee* 98% и 380 мг пика 2 с *ee* 98%. Абсолютную стереохимию для данных изомеров назначали произвольным образом и более выраженный пик 2 далее в данном документе ниже принимали за (S)-изомер.

[0174] Стадия 3. Объединяли трет-бутил-(S)-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)(1-циклопропил-2-метоксиэтил)карбамат (пик 2, 170 мг, 0,440 ммоль), RuPhos (51,0 мг, 0,110 ммоль, Aldrich), RuPhos PreCat G1 (90,0 мг, 0,110 ммоль, Strem), карбонат цезия (470 мг, 1,40 ммоль, Aldrich) и морфолин (0,077 мл, 0,88 ммоль, Spectrum) в дегазированном THF (2,9 мл) и нагревали при 85°C в течение двух часов до завершения. Затем реакционную смесь охлаждали и разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через слой диатомовой земли. Затем фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии среднего давления (диоксид кремния, от 0 до 100% смеси EtOAc:гептаны, до 30, до 100% (3:1 EtOAc:EtOH:гептаны) с получением неочищенного трет-бутил-(S)-((6-морфолинопиридазин-3-ил)метил)карбамата.

[0175] Стадия 4. Данный материал растворяли в TFA (10 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Затем реакционную смесь концентрировали и затем остаток элюировали через колонку SCX с элюированием от 0 до 2 М аммиака в MeOH и концентрировали с получением (S)-1-циклопропил-2-метокси-N-((6-морфолинопиридазин-3-ил)метил)этан-1-амин (110 мг, 0,37 ммоль, выход 83%). *Масса/заряд* (ESI): 293,1 (M+H)⁺.

[0176] Промежуточное соединение 201. N-((6-Этоксипиридазин-3-ил)метил)-2-метилпропан-1-амин



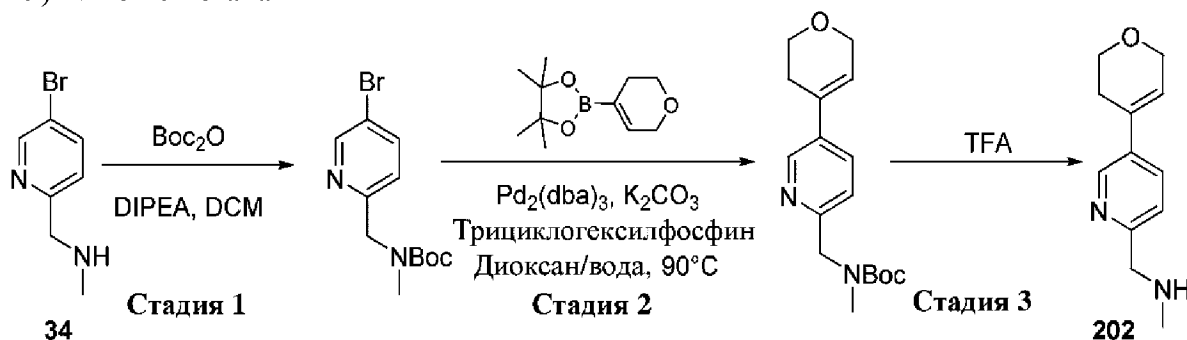
[0177] Стадия 1. N-((6-Бромпиридазин-3-ил)метил)-2-метилпропан-1-амин (17, 0,950 г, 3,89 ммоль) и DIPEA (1,01 г, 1,36 мл, 7,78 ммоль, Aldrich) перемешивали в дихлорметане (19,5 мл) и затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,36 г, 1,45 мл, 6,23 ммоль, Oakwood Products, Inc.). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разделяли между 200 мл DCM и водой. Слои разделяли. Органический слой высушивали над MgSO_4 и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)(изобутил)карбамата (1,89 г, 5,49 ммоль, выход 141%), который загрязнен на ~30% побочным продуктом, представляющим собой Вос-ангидрид. Данный материал непосредственно применяли в следующей реакции. *Масса/заряд* (ESI): 344, 346 (M+H)⁺.

[0178] Стадия 2. В повторно закрываемую тестовую пробирку с завинчивающейся крышкой (пробирку А) загружали tBuBrettPhos (170 мг, 0,350 ммоль, 0,150 экв.), карбонат цезия (1,10 г, 3,30 ммоль, 1,40 экв.) и трет-бутил-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)(изобутил)карбамат (800 мг, 2,3 ммоль, 1,0 экв.). Пробирку А вакуумировали и повторно заполняли аргоном (3×) и затем добавляли этанол (1000 мкл, 17,0 ммоль, 7,50 экв.) в пробирку А посредством шприца. Одновременно в повторно закрываемую тестовую пробирку с завинчивающейся крышкой, оснащенную покрытой тефлоном магнитной мешалкой, (пробирку В) загружали tBuBrettPhos Pd G3 (300 мг, 0,350 ммоль, 0,150 экв.). Пробирку В вакуумировали и повторно заполняли аргоном (3×), и добавляли 1,4-диоксан (12,0 мл) в пробирку В посредством шприца. Реакционную смесь в пробирке В перемешивали при комнатной температуре в течение ~1 мин. с образованием однородного раствора. Раствор предварительного катализатора из пробирки В переносили в пробирку А посредством шприца. Полученную реакционную смесь в пробирке А перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Неочищенный продукт разбавляли этилацетатом и концентрировали *in vacuo* с помощью роторного испарителя. Остаток в виде неочищенного продукта очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением хроматографии среднего давления (диоксид кремния, EtOAc:гептаны от 0 до 100%) с получением ((6-этоксипиридазин-3-ил)метил)(изобутил)карбамата. *Масса/заряд* (ESI): 310,1 (M+H)⁺.

[0179] Стадия 3. Затем данный материал растворяли в TFA (10 мл) и перемешивали в течение 15 минут до завершения. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток превращали в свободное основание путем растворения в MeOH при элюировании через колонку SCX, с элюированием от 0 до 2 М аммиака в MeOH,

и концентрировании с получением N-((6-этоксипиридазин-3-ил)метил)-2-метилпропан-1-амина с чистотой приблизительно 80%, который успешно применяли в следующей реакции. Получали 100 мг при первом прогоне через колонку SCX со следами присутствующей TFA. *Масса/заряд* (ESI): 210,1 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,41-7,52 (m, 1 H), 6,92 (d, J=9,0 Гц, 1 H), 4,57 (q, J=7,1 Гц, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 2,43-2,51 (m, 2 H), 1,74-1,89 (m, 2 H), 1,45 (t, J=7,1 Гц, 3 H), 0,93 (d, J=6,5 Гц, 6 H)

[0180] Промежуточное соединение 202. 1-(5-(3,6-Дигидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)-N-метилметанамин



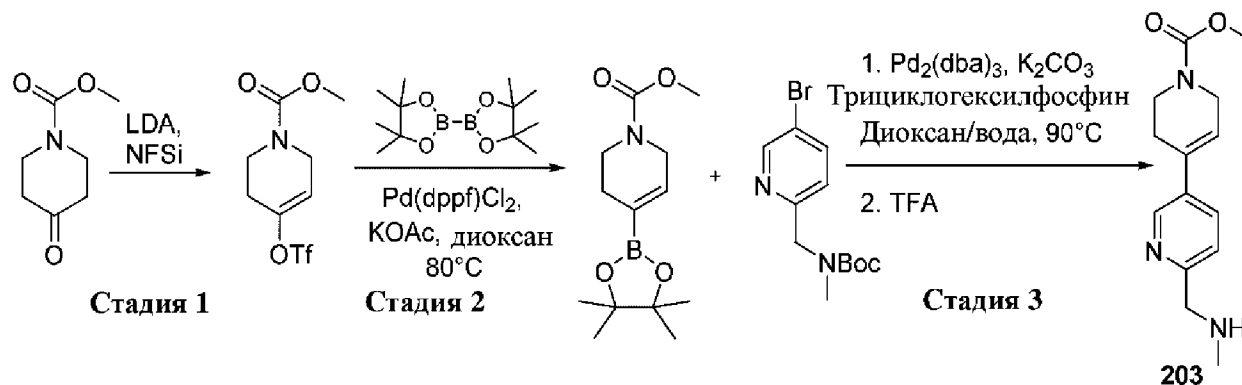
[0181] Стадия 1. Перемешивали 1-(5-бромпиридин-2-ил)-N-метилметанамин (0,950 г, 4,72 ммоль, **34**) и DIPEA (1,22 г, 1,65 мл, 9,45 ммоль, Aldrich) в дихлорметане (23,6 мл) и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,65 г, 1,76 мл, 7,56 ммоль, Oakwood Products, Inc.). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной темп. в течение ночи до завершения. Затем смесь разделяли между 200 мл DCM и 50 мл воды. Слои разделяли. Органический слой высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-(метил)карбамата (1,42 г, 4,71 ммоль, выход 100%). *Масса/заряд* (ESI): 301,2, 303,1 (M+H)⁺.

[0182] Стадия 2. Суспендировали 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (837 мг, 3,98 ммоль, Combi-Blocks), трициклогексилфосфин (112 мг, 0,398 ммоль, Strem), трет-бутил-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-(метил)карбамат (0,600 г, 1,99 ммоль, со стадии 1) и Pd₂(dba)₃ (182 мг, 0,199 ммоль, Acros) в диоксане (7,00 мл) и затем продували аргоном. Затем добавляли карбонат калия (1,30 М раствор) (4,14 мл, 5,38 ммоль, Aldrich) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение одного часа. Реакционную смесь охлаждали и затем концентрировали до уменьшенного объема. Затем данный остаток поглощали водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 80 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии среднего давления (диоксид кремния, EtOAc:гептаны от 0 до 100%) с получением трет-бутил-((5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-(метил)карбамата (372 мг, 1,22 ммоль, выход 61,3%).

[0183] Стадия 3. Затем данный материал растворяли в 7 мл TFA и перемешивали в течение 10 минут с полным удалением защитной группы в результате. Затем реакционную смесь концентрировали и полученную соль TFA превращали в свободное основание путем

растворения в MeOH, элюирования через колонку SCX с применением от 0 до 2 М аммиака в MeOH и концентрирования с получением 1-(5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)-N-метилметанамина (90,0 мг, 440 ммоль, выход 22,1%). *Масса/заряд* (ESI): 205,2 (M+H)⁺.

[0184] Промежуточное соединение 203. 6-((Метиламино)метил)-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат

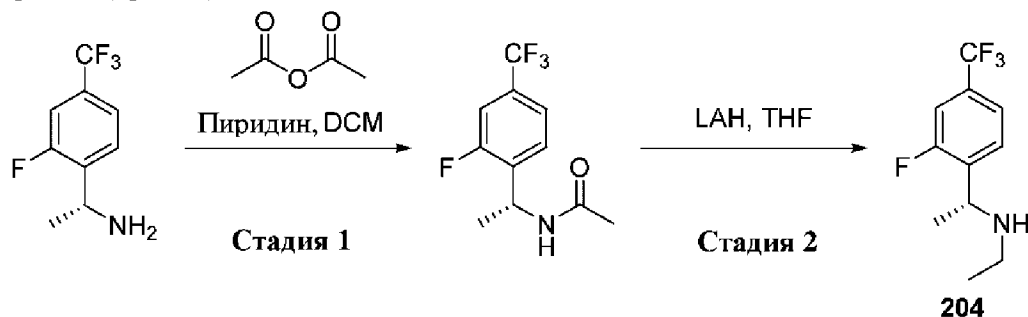


[0185] Стадия 1. Растворяли диизопропиламин (185 мг, 0,261 мл, 1,83 ммоль, Aldrich) в THF (7,00 мл) и охлаждали до -78°C . Затем добавляли по каплям н-бутиллитий (2,50 М в гексанах) (0,732 мл, 1,83 ммоль, Aldrich) при -78°C и перемешивали в течение 25 минут. Смесь вынимали из бани с сухим льдом на 15 минут, затем повторно опускали. Затем растворяли метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (250 мг, 1,59 ммоль, Combi-Blocks) в THF (4,00 мл) и медленно добавляли в раствор LDA при -78°C и перемешивали в течение 45 минут. Медленно добавляли N-фенил-бис(трифторметансульфонимид) (625 мг, 1,75 ммоль, Combi-Blocks), растворенный в THF (5,00 мл), и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение ночи при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и смесь экстрагировали гексанами (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии среднего давления (диоксид кремния, этилацетат:гексаны от 0 до 40%) с получением метил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (249 мг, 0,861 ммоль, выход 54,1%). *Масса/заряд* (ESI): 290,1 (M+H)⁺.

[0186] Стадия 2. Добавляли метил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (230 мг, 0,795 ммоль), бис(пинаколато)дифторбор (242 мг, 0,954 ммоль, Aldrich), дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (64,9 мг, 0,080 ммоль, Strem Chemicals, Inc.) и ацетат калия (312 мг, 3,18 ммоль, Aldrich) в колбу с диоксаном (2,65 мл). Данную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью хроматографии среднего давления (диоксид кремния, EtOAc:гептаны от 0 до 60%) с получением метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (130 мг, 0,487 ммоль, выход 61,2%) *Масса/заряд* (ESI): 268,2 (M+H)⁺.

[0187] Стадия 3. Суспендировали метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (133 мг, 0,498 ммоль, со стадии 2), трициклогексилфосфин (27,9 мг, 0,100 ммоль, Strem), трет-бутил-((5-бромпиридин-2-ил)метил)(метил)карбамат (0,150 г, 0,498 ммоль, Вос-34, см. стадию 1 для промежуточного соединения 202) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45,6 мг, 0,050 ммоль, Acros) в диоксане (1,74 мл) и продували аргоном. Добавляли карбонат калия (1,30 М раствор) (1,03 мл, 1,35 ммоль, Aldrich) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение одного часа. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали до уменьшенного объема. Данный остаток поглощали водой (15 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×40 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии среднего давления (диоксид кремния, EtOAc:гептаны от 0 до 100%) с получением метил-6-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (93,0 мг, 0,257 ммоль, выход 51,7%). Материал растворяли в TFA и перемешивали в течение 10 минут со удалением защитной Вос-группы. Смесь концентрировали с получением соли TFA и требуемого продукта. Затем соль превращали в свободное основание путем элюирования через колонку SCX с элюированием от 0 до 2 М аммиака в метаноле и концентрирования с получением метил-6-((метиламино)метил)-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (63,0 мг, 0,241 ммоль, выход 48,4%). *Масса/заряд* (ESI): 262,2 (M+H)⁺.

[0188] Промежуточное соединение 204. (R)-N-Этил-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин`

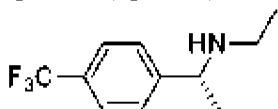


[0189] Стадия 1. В 2-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (0,50 г, 2,41 ммоль, AP Bioscience) и пиридин (0,27 г, 0,27 мл, 3,38 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в дихлорметане (12 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78°C , затем добавляли по каплям уксусный ангидрид (0,30 г, 0,27 мл, 2,90 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в реакционную смесь на протяжении 2 мин. в инертной атмосфере (N_2). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , затем реакционную смесь гасили с помощью 1 н. HCl (2,4 мл). Данную смесь разбавляли гептаном (20 мл), промывали с помощью 1 н. HCl (6 мл \times 2), затем с помощью насыщ. водн. NaHCO_3 (12 мл) и соевым раствором (12 мл). Органические слои собирали, затем высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (R)-N-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида (0,43 г, 1,73 ммоль, выход 72%) в виде белого

твёрдого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,48 (br d, $J=7,3$ Гц, 1 H), 7,53-7,66 (m, 3 H), 5,13 (quin, $J=7,2$ Гц, 1 H), 1,86 (s, 3 H), 1,35 (d, $J=7,1$ Гц, 3 H). *масса/заряд* (ESI): 250,0 (M+H) $^+$.

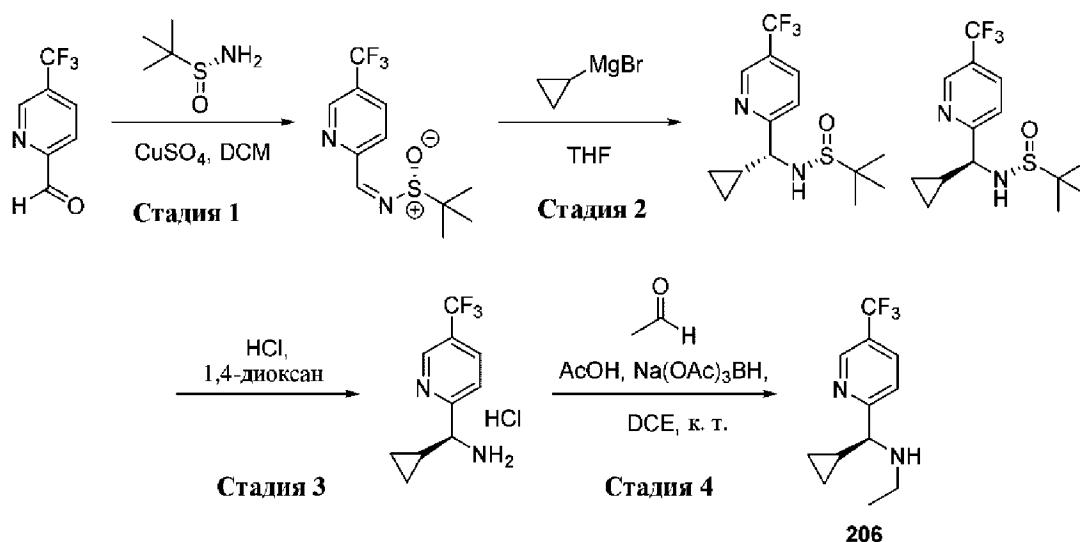
[0190] Стадия 2. В круглодонную колбу объемом 150 мл добавляли (R)-N-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид (0,42 г, 1,69 ммоль) в тетрагидрофуране (9 мл). Затем в реакционную смесь медленно добавляли раствор алюмогидрида лития, 2,0 M в тетрагидрофуране (2,1 мл, 4,21 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) на протяжении 2 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем смесь перемешивали и нагревали при 55°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли гептаном (15 мл) и охлаждали до 0°C. Затем в смесь добавляли воду (0,4 мл) и перемешивали 1 мин. Затем в смесь добавляли водн. 15% NaOH (0,4 мл) и перемешивали 1 мин. Затем в смесь добавляли воду (3 \times 1,2 мл) и полученную смесь нагревали до к. т. на протяжении 15 мин. Добавляли MgSO_4 в смесь и перемешивали дополнительно 15 мин. Общую реакционную смесь фильтровали через слой целита, затем фильтрат собирали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии посредством предварительно упакованной колонки с силикагелем Redi-Sep (40 г), с градиентом элюирования от 0 до 60% EtOAc:EtOH (3:1) в гептане, с получением (R)-N-этил-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этан-1-амина (0,081 г, 0,344 ммоль, выход 20,43%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,76 (t, $J=7,7$ Гц, 1 H), 7,53-7,61 (m, 2 H), 4,07 (q, $J=6,6$ Гц, 1 H), 2,26-2,40 (m, 2 H), 2,08-2,17 (m, 1 H), 1,26 (d, $J=6,7$ Гц, 3 H), 0,98 (t, $J=7,1$ Гц, 3 H). *масса/заряд* (ESI): 236,1 (M+H) $^+$.

[0191] Промежуточное соединение 205. (R)-N-Этил-1-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин



[0192] Промежуточное соединение 205 получали сходным с описанным для промежуточного соединения 204 способом. *Масса/заряд* (ESI): 218,1 (M+H) $^+$.

[0193] Промежуточное соединение 206. Получение (S)-N-(циклопропил-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)этанамин



[0194] Стадия 1. В высушенную в печи круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамид (0,50 г, 4,13 ммоль, AK Scientific, Inc.) в дихлорметане (8,25 мл). В данную смесь добавляли сульфат меди(ii) (1,32 г, 8,25 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) с последующим добавлением 5-(трифторметил)пиколинальдегида (0,75 г, 4,13 ммоль, J&W Pharmlab). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре тщательно промывали с помощью DCM. Фильтрат собирали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 20% EtOAc:EtOH (3:1) в гептане) с получением (R, E)-2-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пропан-2-сульфинамида (1,105 г, 3,97 ммоль, выход 96%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 9,15-9,19 (m, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,42 (dd, $J=8,2, 2,3$ Гц, 1 H), 8,28 (d, $J=8,2$ Гц, 1 H), 1,23 (s, 9 H). *масса/заряд* (ESI): 279,0 (M+H) $^+$.

[0195] Стадия 2. В высушенную в печи 2-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (R, E)-2-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пропан-2-сульфинамид (0,40 г, 1,44 ммоль) в тетрагидрофуране (7,19 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78°C с последующим добавлением по каплям в реакционную смесь раствора бромида циклопропилмагния, 0,5 M в THF (5,17 мл, 2,59 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Через 10 мин. реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. водн. NH_4Cl (5,8 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 \times 25 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 60% EtOAc:DCM) с получением обоих диастереомеров, где пик 1 обозначали как (R)-сульфинамин (0,176 г, 0,55 ммоль, выход 38%), в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,91 (s, 1 H), 8,24 (dd, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1 H), 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 5,82 (d, $J=7,5$ Гц, 1 H), 3,81 (t, $J=8,0$ Гц, 1 H), 1,12-1,24 (m, 10 H), 0,36-0,62 (m, 4 H). *масса/заряд* (ESI): 321,1 (M+H) $^+$. Пик 2 обозначали как (S)-сульфинамин (0,099 г, 0,309 ммоль, выход 22%), в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,89 (s, 1 H), 8,24 (dd, $J=8,4, 2,3$ Гц,

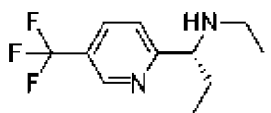
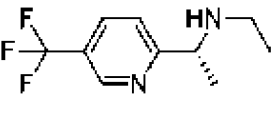
1 H), 7,75 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 5,64 (d, $J=6,3$ Гц, 1 H), 3,74 (dd, $J=9,0, 6,5$ Гц, 1 H), 1,25-1,32 (m, 1 H), 1,10 (s, 9 H), 0,59-0,64 (m, 1 H), 0,42-0,51 (m, 3 H). *масса/заряд* (ESI): 321,1 (M+H)⁺. Абсолютную стереохимию в отношении промежуточных соединений на основе сульфанимина обозначали на основе аналогии с литературными примерами (Tetrahedron Letters, S. D. Kuduk et al, 45 (2004) 6641-6643) и полученными из коммерческих источников энантиомерными аминами.

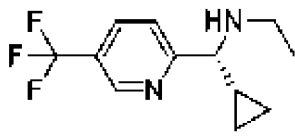
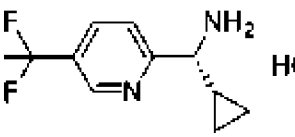
[0196] Стадия 3. В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли (S)-сульфинамид (0,16 г, 0,48 ммоль, пик 2) и раствор хлороводорода, 4,0 М в диоксане (0,15 мл, 0,61 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation), в 1,4-диоксане (2,42 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенное вещество переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. *Масса/заряд* (ESI): 217,0 (M+H)⁺.

[0197] Стадия 4. В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли (S)-циклопропил-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метанамина гидрохлорид (0,12 г, 0,48 ммоль) и ацетальдегид (0,03 г, 0,03 мл, 0,61 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в дихлорметане (2,4 мл). Затем в реакционную смесь добавляли изопропоксид титана(IV) (0,17 г, 0,18 мл, 0,60 ммоль, Aldrich) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0°C, затем в смесь добавляли метанол (0,16 г, 0,2 мл, 4,83 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) с последующим добавлением борогидрида натрия (0,02 г, 0,48 ммоль, Aldrich) и полученную реакционную смесь перемешивали 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 35% MeOH:DCM) с получением (S)-N-(циклопропил-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)этанамина (0,040 г, 0,164 ммоль, выход 33,9%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 245,1 (M+H)⁺.

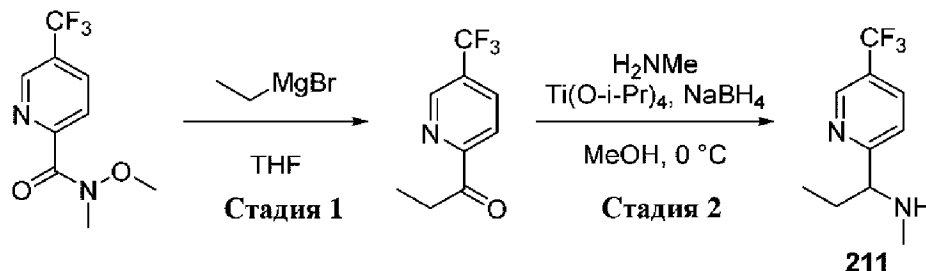
[0198] Первичные и вторичные амины в таблице 13 получали способом, сходным с таковым, описанным для промежуточного соединения 206.

Таблица 13

№ пром. соед.	Химическая структура	Название	<i>Масса/заряд</i> (ESI): (M+H) ⁺
207		(R)-N-Этил-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропан-1-амин	233,1
208		(R)-N-Этил-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-амин	219,1

209		(R)-N-(Циклопропил-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)этанамин	245,1
210		(R)-Циклопропил(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метанамин HCl	217,0

[0199] Промежуточное соединение 211. N-Метил-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропан-1-амин



[0200] Стадия 1. В высушенную в печи 2-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли N-метокси-N-метил-5-(трифторметил)пиколинамид (0,29 г, 1,21 ммоль, J&W Pharmlab) в тетрагидрофуране (6,1 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78°C , затем в реакционную смесь добавляли по каплям раствор хлорида этилмагния, 2,0 М в THF (1,83 мл, 3,65 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. при -78°C , затем смесь гасили с помощью насыщ. водн. NH_4Cl (6 мл). Смесь нагревали до к. т. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное вещество применяли без дополнительной очистки. *Масса/заряд* (ESI): 204,0 (M+H)⁺.

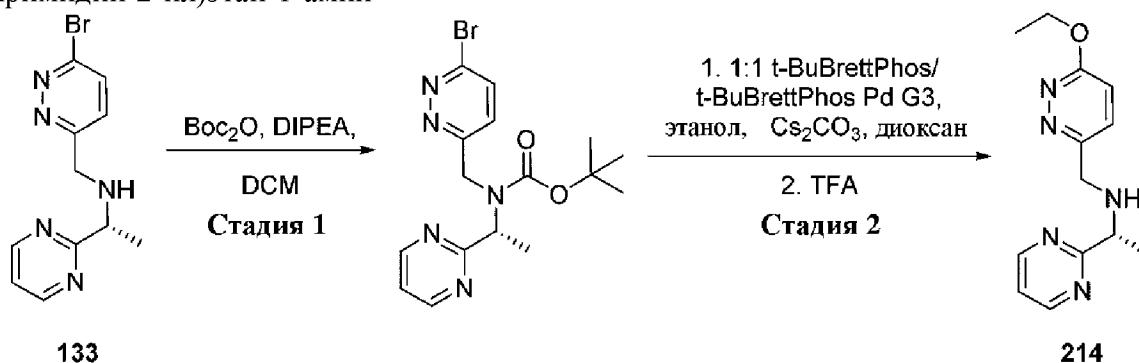
[0201] Стадия 2. В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропан-1-он (0,10 г, 0,49 ммоль) и раствор метиламина, 2,0 М в тетрагидрофуране (0,37 мл, 0,74 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation), в метаноле (2,5 мл). Затем в реакционную смесь добавляли изопропоксид титана(IV) (0,18 г, 0,18 мл, 0,62 ммоль, Sigma-Aldrich). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. в инертной атмосфере. Затем смесь охлаждали до 0°C и в реакционную смесь медленно добавляли борогидрид натрия (0,09 г, 2,46 ммоль, Sigma-Aldrich). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали с помощью насыщ. водн. NaHCO_3 (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем смесь разбавляли с помощью MeOH (2 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Это обеспечивало получение N-метил-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропан-1-амина в виде светло-желтого твердого вещества. Смесь переносили на следующую стадию синтеза без дополнительной очистки. *Масса/заряд* (ESI): 219,1 (M+H)⁺.

[0202] Вторичные амины в таблице 14 получали способом, сходным с таковым, описанным для промежуточного соединения 211.

Таблица 14

№ пром. соедин.	Химическая структура	Название	Масса/заряд (ESI): (M+H) ⁺
212		1-Циклопропил-N-метил-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метанамин	231,1
213		N-Метил-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-амин	205,1

[0203] Промежуточное соединение 214. (R)-N-((6-Этоксипиридазин-3-ил)метил)-1-(пиримидин-2-ил)этан-1-амин

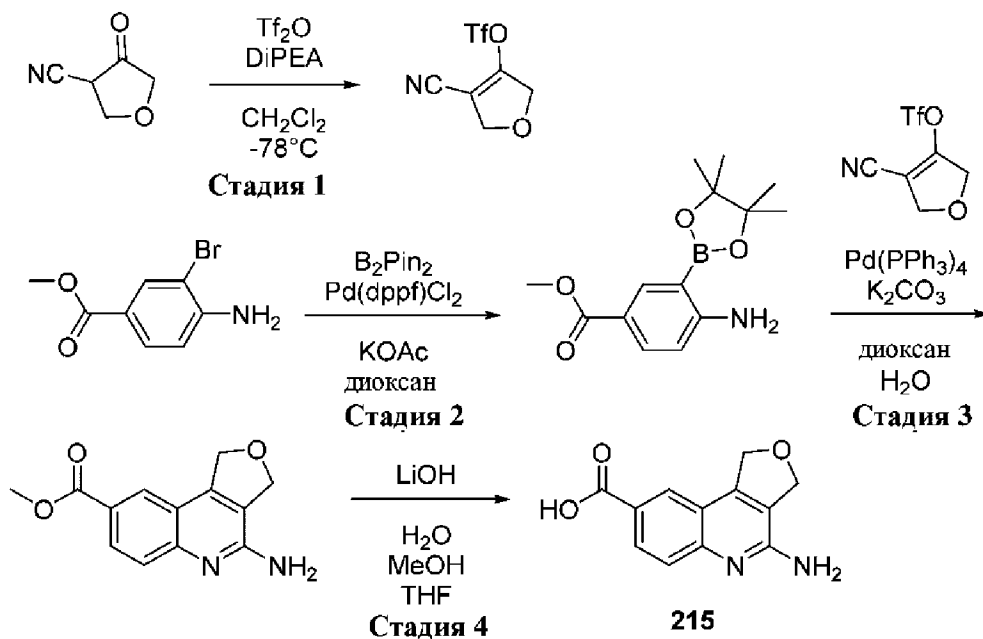


[0204] Стадия 1. Перемешивали (R)-N-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)-1-(пиримидин-2-ил)этан-1-амин (**133**, 0,840 г, 3,47 ммоль) и DIPEA (0,897 г, 1,21 мл, 6,94 ммоль, Aldrich) в дихлорметане (17,4 мл) и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,21 г, 1,29 мл, 5,55 ммоль, Oakwood Products, Inc.). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной темп. в течение ночи до завершения. Смесь разделяли между 200 мл DCM и водой. Слои разделяли. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии среднего давления (диоксид кремния, EtOAc:гептаны от 0 до 100%) с получением трет-бутил-(R)-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)-(1-(пиримидин-2-ил)этил)карбамата (1,61 г, 4,70 ммоль, выход 136%). *Масса/заряд* (ESI): 394,1, 396,1 (M+H)⁺.

[0205] Стадия 2. Смешивали трет-бутил-BrettPhos (55,0 мг, 0,110 ммоль, Aldrich) в диоксане (1,0 мл). В отдельной колбе суспендировали трет-бутил-BrettPhos Pd G3 (98,0 мг, 0,110 ммоль, Aldrich), этанол (0,300 мл, 5,70 ммоль, Aldrich), (R)-((6-бромпиридазин-3-ил)метил)-(1-(пиримидин-2-ил)этил)карбамат (300 мг, 0,76 ммоль) и карбонат цезия (350 мг, 1,10 ммоль, Aldrich) в диоксане (2,50 мл). Добавляли смесь на основе трет-бутил-BrettPhos во вторую колбу. Затем данную взвесь перемешивали в течение ночи до завершения. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии среднего давления (диоксид кремния, EtOAc:гептаны от 0 до 100%) с получением трет-бутил-(R)-((6-этоксипиридазин-3-ил)метил)(1-(пиримидин-2-ил)этил)карбамата (231 мг, 0,643 ммоль, выход 84,0%). *Масса/заряд* (ESI): 360,0 (M+H)⁺.

Данный материал растворяли в TFA (10 мл) и перемешивали в течение 15 минут до завершения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток превращали в свободное основание путем растворения в MeOH, элюирования путем элюирования через колонку SCX с помощью 0-2 М аммиака в MeOH и концентрирования с получением (R)-N-((6-этоксипиридазин-3-ил)метил)-1-(пиримидин-2-ил)этан-1-амина (**214**, 166 мг, 0,640 ммоль, выход 84%). *Масса/заряд* (ESI): 260,0 (M+H)⁺.

[0206] Промежуточное соединение 215. 4-Амино-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоновая кислота.



[0207] Стадия 1. В перемешиваемый раствор 4-оксотетрагидрофуран-3-карбонитрила (0,500 г, 4,50 ммоль) в дихлорметане (5,00 мл) добавляли DIPEA (0,943 мл, 5,40 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до -78°C . Затем добавляли по каплям трифлатный ангидрид (0,760 мл, 4,50 ммоль) при -78°C в течение 1 мин. и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой, органический слой отделяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 4-циано-2,5-дигидрофуран-3-илтрифторметансульфоната (1,05 г, 4,32 ммоль, выход 96%), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0208] Стадия 2. В круглодонную колбу объемом 150 мл добавляли метил-4-амино-3-бромбензоат (4 г, 17,39 ммоль, Combi-Blocks Inc.) и бис(пинаколато)дибор (8,83 г, 34,8 ммоль, Frontier Scientific, Inc.) в 1,4-диоксане (58,0 мл). Затем в раствор добавляли ацетат калия (5,12 г, 52,2 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и смесь дегазировали путем барботирования аргоном в течение 5 минут. Затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(ii) с дихлорметаном (1,420 г, 1,739 ммоль, Strem Chemicals, Inc.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C . Через 18 ч. реакционную смесь охлаждали и твердое вещество фильтровали в вакууме и промывали с

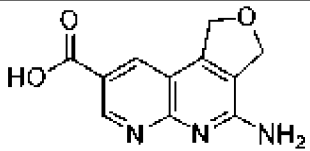
помощью DCM. Затем маточный раствор концентрировали с получением полутвердого остатка. Добавляли DCM и образовавшееся твердое вещество собирали путем вакуумной фильтрации. Маточный раствор еще раз концентрировали и данную стадию повторяли. Выделяли требуемый метил-4-амино-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (2,6 г, 9,38 ммоль, выход 54,0%) в виде серого твердого вещества. Масса/заряд (ESI): 196,1 (M+H)⁺ (бороновая кислота). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,33 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 7,90 (dd, J=8,6, 2,2 Гц, 1 H), 6,57 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 5,20 (br s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 1,37 (s, 12 H).

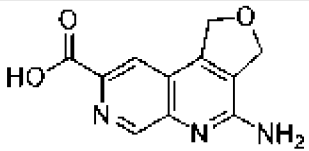
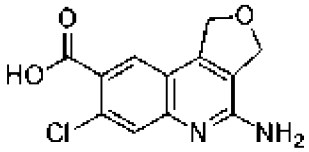
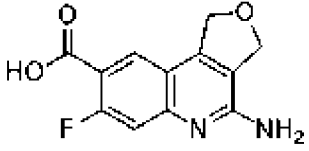
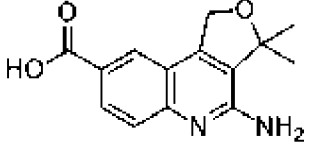
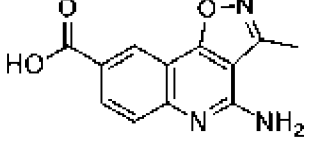
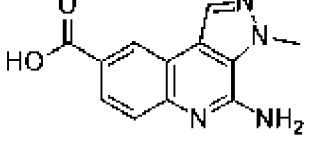
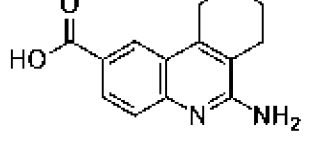
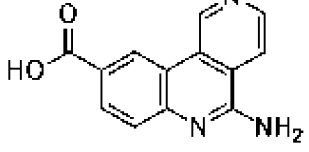
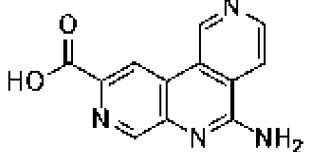
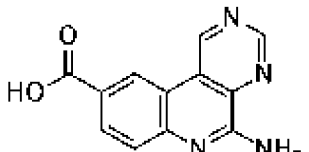
[0209] Стадия 3. В перемешиваемый раствор 4-циано-2,5-дигидрофуран-3-илтрифторметансульфоната (10 г, 41,1 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) и воде (20,00 мл) добавляли метил-4-амино-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (9,12 г, 32,9 ммоль), K₂CO₃ (17,05 г, 123 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (4,75 г, 4,11 ммоль) при продувании азотом. Затем реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем образовавшееся твердое вещество фильтровали и промывали этилацетатом (50 мл) и с помощью 2% MeOH в DCM (50 мл), затем высушивали в вакууме с получением метил-4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксилата (6,6 г, 27,0 ммоль, выход 65,7%) в виде серого твердого вещества. Масса/заряд (ESI): 245,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, TFA-d) δ ppm 8,59-8,67 (2H, m), 7,97 (1H, d, J=9,3 Гц), 5,94 (2H, t, J=3,5 Гц), 5,65 (2H, t, J=3,4 Гц), 4,24 (3H, s). Примечание: в случае некоторых гетероциклов применяли Pd(dppf)Cl₂ вместо Pd(PPh₃)₄.

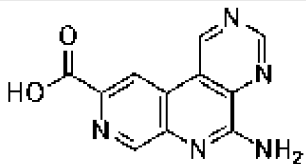
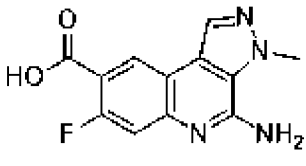
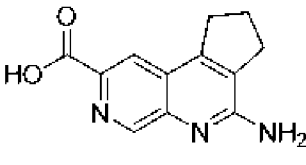
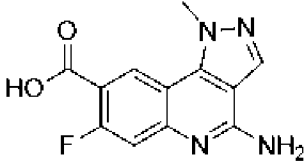
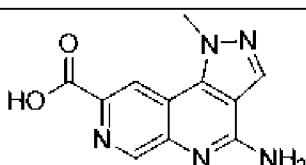
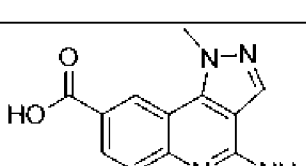
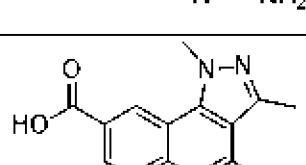
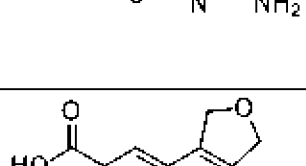
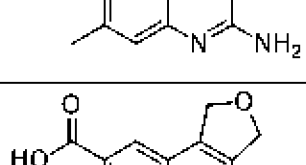
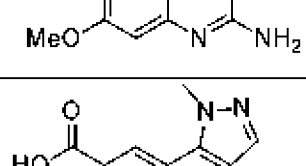
[0210] Стадия 4. В перемешиваемый раствор метил-4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксилата (30 г, 123 ммоль) в смеси вода (300 мл):тетрагидрофуран (300 мл):метанол (300 мл) добавляли LiOH (11,77 г, 491 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и подкисляли с помощью 1,5 н. HCl до pH 6,0. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали метанолом (300 мл) и высушивали с получением 4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоновой кислоты (28 г, 122 ммоль, выход 99%) в виде грязно-белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI): 231,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d) δ ppm 12,83 (1H, s), 7,88-8,30 (2H, m), 7,59 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,02 (2H, s), 5,40 (2H, t, J=3,5 Гц), 5,03 (2H, t, J=3,6 Гц).

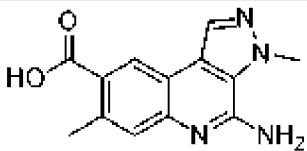
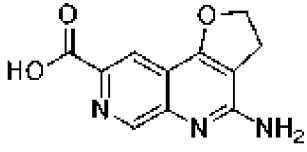
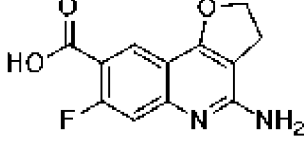
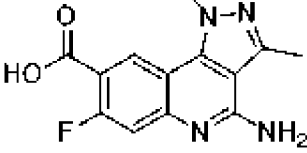
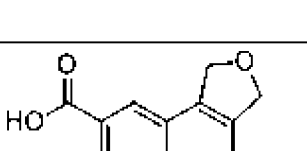
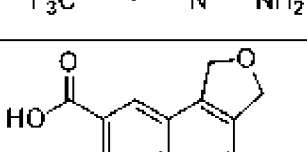
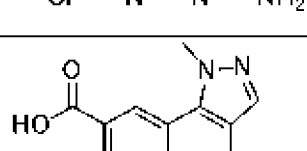
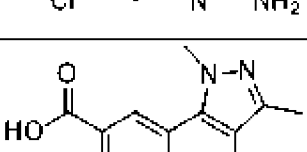
[0211] Кислоты в таблице 15 получали способом, сходным с таковым, описанным для промежуточного соединения 215.

Таблица 15

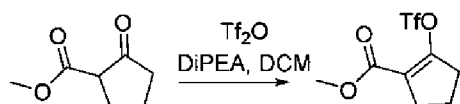
№ пром. соед.	Химическая структура	Название	Масса/заряд (ESI): (M+H) ⁺
216		4-Амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоновая кислота	232,1

217		4-Амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоновая кислота	232,0
218		4-Амино-7-хлор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоновая кислота	264,9
219		4-Амино-7-фтор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоновая кислота	249,0
220		4-Амино-3,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоновая кислота	259,1
221		4-Амино-3-метил-изоксазоло[4,5-с]хинолин-8-карбоновая кислота	244,0
222		4-Амино-3-метил-3Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоновая кислота	243,1
223		6-Амино-7,8,9,10-тетрагидрофенантридин-2-карбоновая кислота	243,2
224		5-Аминобензо[с][2,6]нафтиридин-9-карбоновая кислота	240,1
225		5-Аминопиридо[4,3-с][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота	241,1
226		5-Аминопиримидо[4,5-с]хинолин-9-карбоновая кислота	241,2

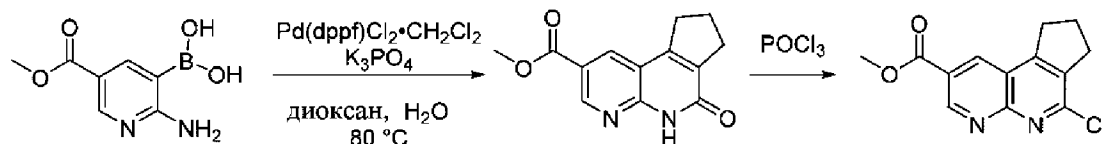
227		5-Аминопиримидо[4,5-с][1,7]нафтиридин-9-карбоновая кислота	241,1
228		4-Амино-7-фтор-3-метил-3Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоновая кислота	261,1
229		6-Амино-8,9-дигидро-7Н-циклопента[с][1,7]нафтиридин-2-карбоновая кислота	230,0
230		4-Амино-7-фтор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоновая кислота	261,0
231		4-Амино-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоновая кислота	244,0
232		4-Амино-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоновая кислота	243,0
233		4-Амино-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоновая кислота	257,0
234		4-Амино-7-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоновая кислота	245,2
235		4-Амино-7-метокси-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоновая кислота	261,0
236		4-Амино-1,7-диметил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоновая кислота	257,0

237		4-Амино-3,7-диметил-3Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоновая кислота	257,1
238		4-Амино-2,3-дигидрофуоро[3,2-с][1,7]нафтиридин-8-карбоновая кислота	232,1
239		4-Амино-7-фтор-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]хинолин-8-карбоновая кислота	249,1
240		4-Амино-7-фтор-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоновая кислота	275,1
241		4-Амино-7-(трифторметил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоновая кислота	298,9
242		4-Амино-7-хлор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоновая кислота	265,9
243		4-Амино-7-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоновая кислота	277
244		4-Амино-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоновая кислота	258,1

[0212] Промежуточное соединение 245. 6-Амино-8,9-дигидро-7Н-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоновая кислота.

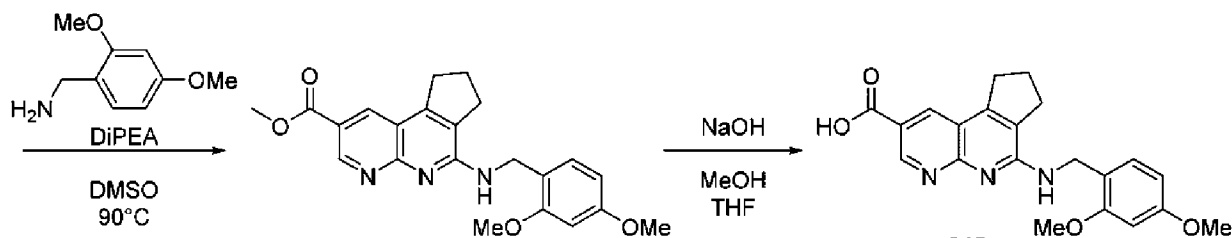


Стадия 1



Стадия 2

Стадия 3



Стадия 4

Стадия 5

245

[0213] Стадия 1. Охлаждали смесь метил-2-оксоциклопентанкарбоксилата (1,0 г, 0,877 мл, 7,03 ммоль, Matrix Scientific) и 1,1'-диметилтриэтиламина (1,000 г, 1,352 мл, 7,74 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в DCM (15 мл) до -78°C и добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (7,03 мл, 7,03 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). После завершения добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин., затем баню с сухим льдом удаляли и перемешивали при к. т. Через 15 мин. смесь концентрировали с получением метил-2-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклопент-1-ен-1-карбоксилата с колич. выходом в виде светло-желтого твердого вещества, подлежащего применению как таковое. Масса/заряд (ESI): 275 (M+H)⁺.

[0214] Стадия 2. Нагревали смесь метил-2-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклопент-1-ен-1-карбоксилата (1,982 г, 7,23 ммоль), (2-амино-5-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (1,70 г, 8,67 ммоль), трехосновного фосфата калия (3,78 г, 21,69 ммоль, Acros) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(ii) с дихлорметаном (0,177 г, 0,217 ммоль, Strem Chemicals, Inc.), в смеси 1,4-диоксан/вода (10/0,60 мл) при 80°C в течение 1 ч., после чего ее доводили до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc. Образовывался осадок, который соответствовал требуемому продукту. Осадок фильтровали и промывали с помощью EtOAc с получением метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[c][1,8]нафтиридин-2-карбоксилата в виде светло-серого твердого вещества с колич. выходом. Масса/заряд (ESI): 245 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,93-12,58 (m, 1 H), 8,96 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,33 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,13 (br t, J=7,6 Гц, 2 H), 2,78 (br t, J=7,3 Гц, 2 H), 2,08-2,18 (m, 2 H).

[0215] Стадия 3. Нагревали смесь метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[c][1,8]нафтиридин-2-карбоксилата (1,76 г, 7,21 ммоль) в POCl₃ (24,68 г, 15 мл, 161 ммоль, Aldrich) с обратным холодильником в течение 30 мин. Обеспечивали

завершение реакции и смесь осторожно добавляли в холодный насыщ. раствор NaHCO_3 для повышения основности реакции. После перемешивания в течение 15 мин. смесь экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества концентрировали с получением метил-6-хлор-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества с колич. выходом. Масса/заряд (ESI): 263 (M+H)⁺.

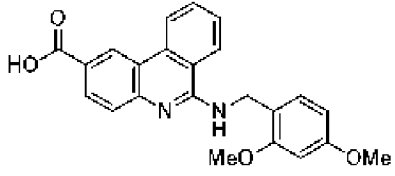
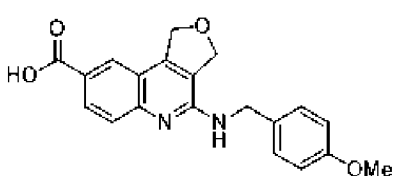
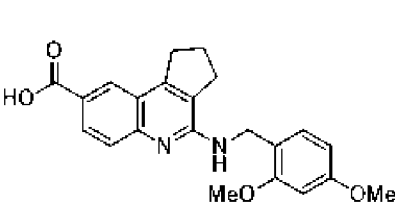
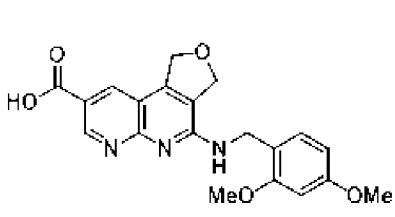
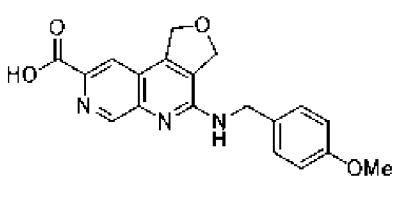
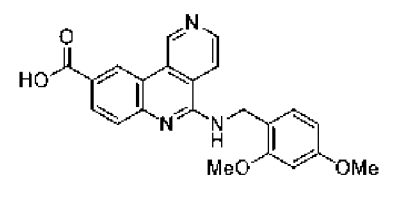
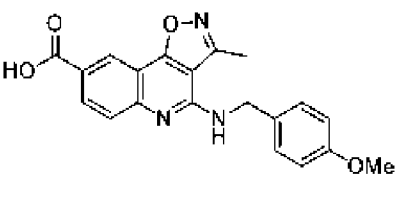
[0216] Стадия 4. В суспензию метил-6-хлор-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксилата (1,89 г, 7,19 ммоль) в DMSO (15 мл) добавляли DIPEA (2,79 г, 3,77 мл, 21,58 ммоль, Aldrich) с последующим добавлением (2,4-диметоксифенил)метанамина (1,564 г, 1,405 мл, 9,35 ммоль, Aldrich). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой, промывали насыщ. раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические вещества высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением метил-6-((2,4-диметоксибензил)амино)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксилата (2,18 г, 5,54 ммоль, выход 77%) в виде желтого твердого вещества, подлежащего применению как таковое. Масса/заряд (ESI): 394 (M+H)⁺.

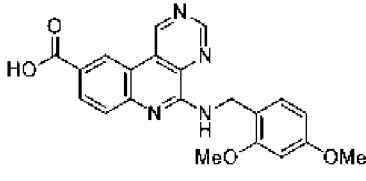
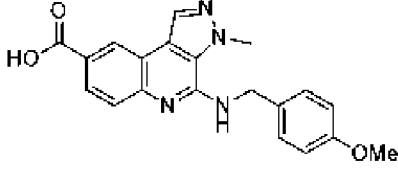
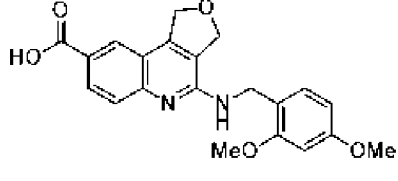
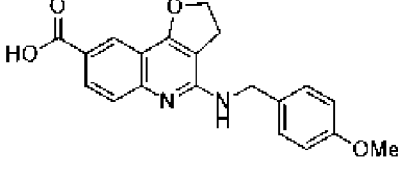
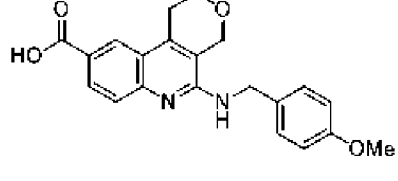
[0217] Стадия 5. В раствор метил-6-((2,4-диметоксибензил)амино)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксилата (2,18 г, 5,54 ммоль) в THF/MeOH (10/10 мл) добавляли NaOH (10 мл, 10,00 ммоль) и полученный раствор нагревали при 70°C в течение 2 ч., после чего его переносили в условия к. т. и подкисляли с помощью 10 мл 1 М HCl . Образовавшийся светло-желтый осадок отфильтровывали и подвергали азеотропному высушиванию с толуолом с получением 6-((2,4-диметоксибензил)амино)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоновой кислоты гидрохлорида (1,44 г, 3,46 ммоль, выход 62,5%) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд (ESI): 380,2 (M+H)⁺.

[0218] Кислоты в таблице 16 получали способом, сходным с таковым, описанным для промежуточного соединения 245.

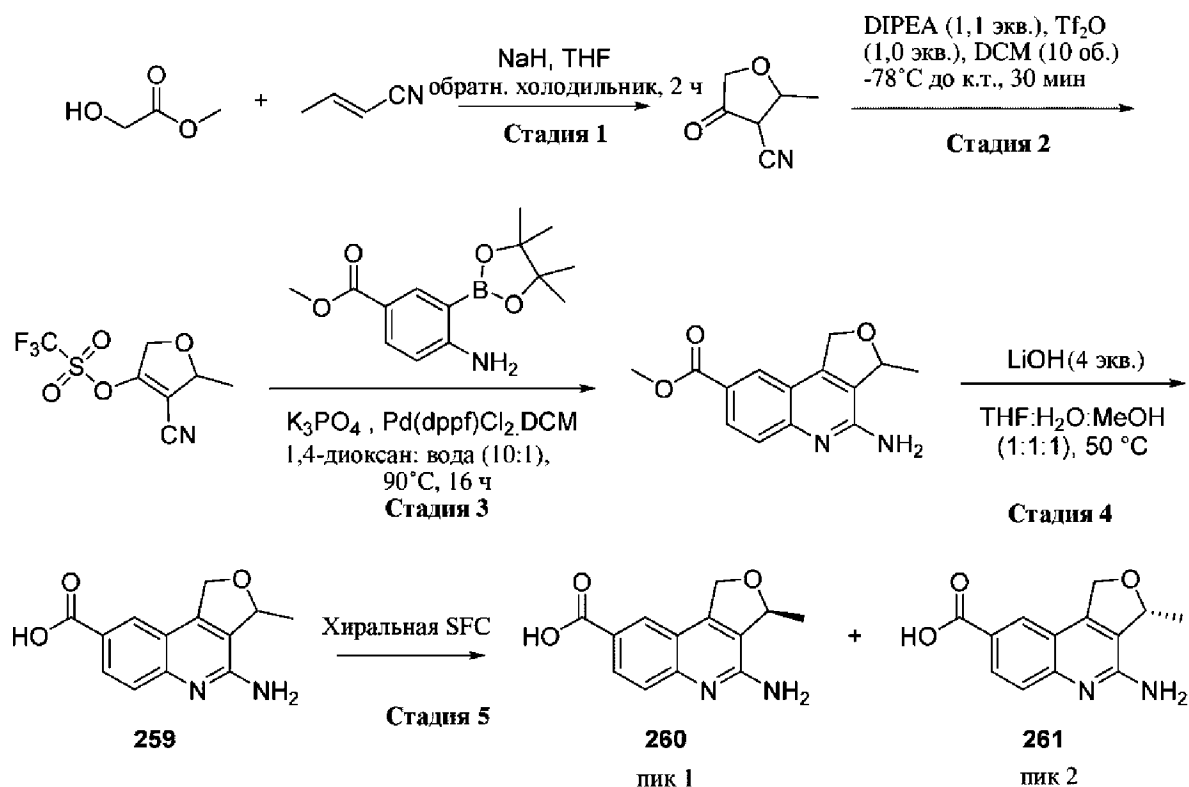
Таблица 16

№ пром. соед.	Химическая структура	Название	Масса/заряд (ESI): (M+H) ⁺
246		4-Аминотиено[2,3-с]хинолин-8-карбоновая кислота	395,0

№ пром. соед.	Химическая структура	Название	Масса/ з аряд (ESI): (M+H) ⁺
247		6-Аминофенантридин-2- карбоновая кислота	389,2
248		4-((4-Метоксибензил)амино)- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8-карбоновая кислота	351,0
249		4-((2,4- Диметоксибензил)амино)-2,3- дигидро-1Н- циклопента[с]хинолин-8- карбоновая кислота	379,2
250		4-((2,4- Диметоксибензил)амино)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с][1,8]нафтиридин-8- карбоновая кислота	382,2
251		4-((4-Метоксибензил)амино)- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоновая кислота	352,2
252		5-((2,4- Диметоксибензил)амино)бензо [с][2,6]нафтиридин-9- карбоновая кислота	390,2
253		4-((4-Метоксибензил)амино)-3- метил-изоксазоло[4,5- с]хинолин-8-карбоновая кислота	364,1

№ пром. соед.	Химическая структура	Название	Масса/ з аряд (ESI): (M+H) ⁺
254		5-((2,4- Диметоксибензил)амино)пири мидо[4,5-с]хинолин-9- карбоновая кислота	391,2
255		4-((4-Метоксибензил)амино)-3- метил-3Н-пиразоло[3,4- с]хинолин-8-карбоновая кислота	363,0
256		4-((2,4- Диметоксибензил)амино)-1,3- дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8- карбоновая кислота	381,1
257		4-((4-Метоксибензил)амино)- 2,3-дигидрофуоро[3,2- с]хинолин-8-карбоновая кислота	351,2
258		5-((4-Метоксибензил)амино)- 1,4-дигидро-2Н-пирано[3,4- с]хинолин-9-карбоновая кислота	365,1

[0219] Промежуточное соединение 259. 4-Амино-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоновая кислота



Примечание: стереохимию определяют произвольным образом

[0220] Стадия 1. В суспензию гидрида натрия (11,10 г, 278 ммоль, 0,5 экв., 60% в минеральном масле) в безводном тетрагидрофуране (250 мл) добавляли метилгликолят (42,4 мл, 555 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . В реакционную смесь медленно добавляли (E)-бут-2-еннитрил (54,5 мл, 666 ммоль, 1,2 экв.) при 65°C и перемешивали в течение 2 ч. при той же температуре. Реакционную смесь охлаждали и гасили 2 н. раствором NaOH (250 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (500 мл). Водный слой подкисляли с помощью конц. HCl с регулированием pH до ~ 1 и экстрагировали дихлорметаном (2×500 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (200 мл) и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш) с применением 10% этилацетата с гексанами в качестве элюента, с получением 2-метил-4-оксотетрагидрофуран-3-карбонитрила (22 г, 176 ммоль, выход 32%) в виде коричневого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI, отрицательный): 124,3 [M-1]. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d): δ ppm 4,40-4,27 (m, 2 H), 4,26-4,19 (m, 1 H), 3,24-2,99 (m, 1 H), 1,61 (dd, $J=18,6, 6,2$ Гц, 3 H).

[0221] Стадия 2. В перемешиваемый раствор 2-метил-4-оксотетрагидрофуран-3-карбонитрила (25,0 г, 200 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (500 мл) добавляли DIPEA (69,8 мл, 400 ммоль, 2,0 экв.) и трифлатный ангидрид (47,1 мл, 280 ммоль, 1,4 экв.) при -78°C и перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили путем медленного добавления воды (250 мл) и после достижения комнатной температуры ее экстрагировали дихлорметаном (2×500 мл). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении. Неочищенный остаток перемешивали в диэтиловом эфире и фильтровали. Маточный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 4-циано-5-метил-2,5-дигидрофуран-3-илтрифторметансульфоната (35,0 г, неочищенного) в виде светло-коричневого аддукта. Неочищенный материал применяли для следующей стадии без дополнительной очистки. *Масса/заряд*: 257,1 [неионизированный]

[0222] Стадия 3. В перемешиваемый раствор 4-циано-5-метил-2,5-дигидрофуран-3-илтрифторметансульфоната (35 г, 136 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1400 мл) и воде (70,0 мл) добавляли метил-4-амино-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (37,7 г, 136 ммоль, 1,0 экв.) и фосфат калия (87 г, 408 ммоль, 3,0 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин. и затем добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (9,96 г, 13,61 ммоль, 0,1 экв.) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную массу концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с применением 50% этилацетата с гексанами в качестве элюента, с получением метил-4-амино-3-метил-1,3-дигидрофурано[3,4-с]хинолин-8-карбоксилата (25 г, 97 ммоль, выход 71%) в виде коричневого твердого вещества. *Масса/заряд*: 259,2 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,11 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,00 (dd, *J*=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,58 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,87 (s, 2H), 4,11 (q, *J*=5,3 Гц, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,17 (d, *J*=5,3 Гц, 3H), 1,41 (d, *J*=5,9 Гц, 3H).

[0223] Стадия 4. В перемешиваемый раствор метил-4-амино-3-метил-1,3-дигидрофурано[3,4-с]хинолин-8-карбоксилата (26,0 г, 101 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (130 мл), метаноле (78 мл) и воде (52 мл) добавляли гидроксид лития (9,64 г, 403 ммоль, 4,0 экв.) и перемешивали при 75°C в течение 4 ч. С помощью LCMS показали завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в воде (100 мл) и фильтровали с удалением нерастворимых частиц. Водный слой подкисляли с помощью конц. HCl (pH от 6 до 6,5). Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали в вакууме с получением 4-амино-3-метил-1,3-дигидрофурано[3,4-с]хинолин-8-карбоновой кислоты (17,5 г, 71,6 ммоль, выход 71%) в виде грязно-белого твердого вещества. *Масса/заряд*: 245,1 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (TFA, 400 МГц): δ (ppm) 8,68 (t, *J*=6,2 Гц, 2H), 8,01 (dd, *J*=9,1, 4,2 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,94 (m, 2H), 1,86 (t, *J*=5,4 Гц, 3H)

[0224] Стадия 5. Хиральное разделение с помощью SFC: разделяли 44,5 г рацемической 4-амино-3-метил-1,3-дигидрофурано[3,4-с]хинолин-8-карбоновой кислоты с помощью хиральной SFC с получением 14 г каждого изомера. Стереохимию назначали произвольным образом.

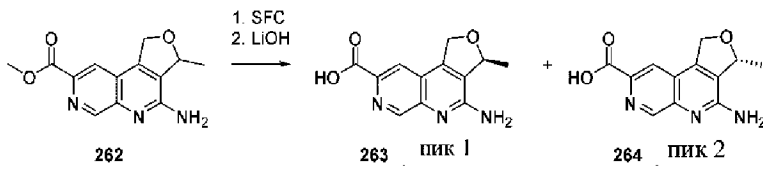
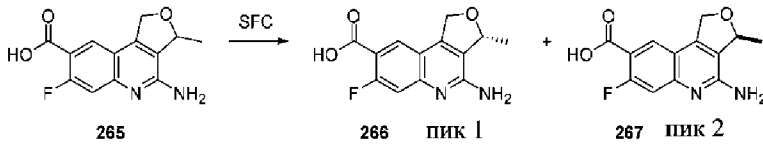
[0225] Информация по разделению

	Обозначение	Значение
1	Прибор	SFC 200
2	Колонка	Chiralpak-IC (250 × 30 мм, 5 мкм)

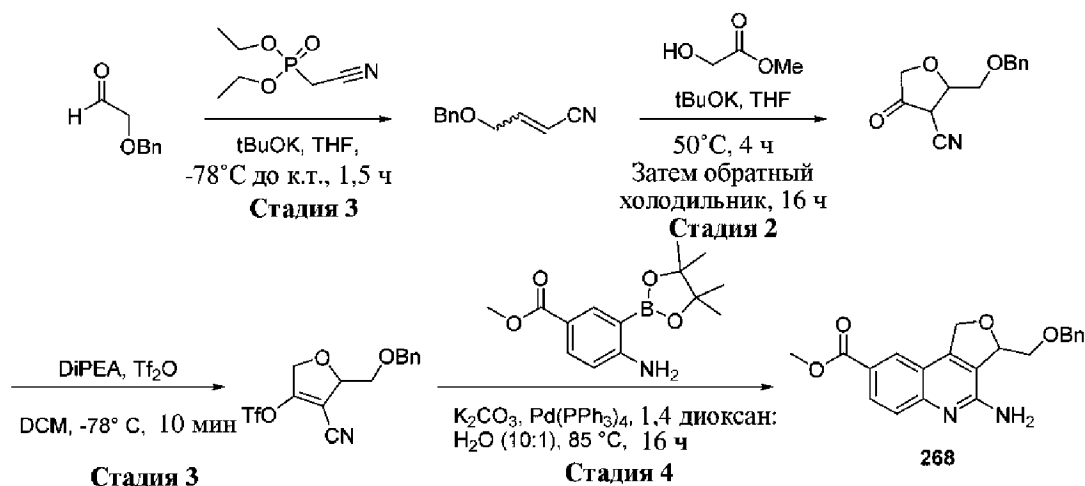
3	Подвижная фаза	Жидкий CO ₂ : 0,5% DEA в метаноле (40:60)
4	Скорость потока	100 мл/ мин.
5	Перепад давления	130 бар
6	BPR	100 бар
7	Длина волны УФ-детектора	210 нм
8	Растворение	14,0 г растворяли в 280 мл 2% DEA в метаноле
9	Тестируемые введения	2,5, 1,5, 1,8 мл
10	Обработка	NA
11	Объем введения	2,0 мл
12	Время цикла	4,14 мин.

[0226] Рацемические кислоты в таблице 17 получали способом, сходным с таковым, описанным для промежуточного соединения **259**.

Таблица 17

Кислоты	Условия проведения SFC	Масса/ заряд (M+H) ⁺
 <p>262</p> <p>263 пик 1</p> <p>264 пик 2</p>	<p>Chiralpak IG-3, 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм</p> <p>CO₂: MeOH (0,05% изопропиламина, об./об.); 95:5 → 1:1; градиент 3 мин.</p>	246,0
 <p>265</p> <p>266 пик 1</p> <p>267 пик 2</p>	<p>1-й пик, колонка Chiralpak IG (250 × 50 мм, 10 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 75% жидкого CO₂ и 25% MeOH с 0,3% NH₄OH, с применением скорости потока 200 мл/мин.</p>	263,1

[0227] Промежуточное соединение **268**. 4-Амино-3-((бензилокси)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоновая кислота



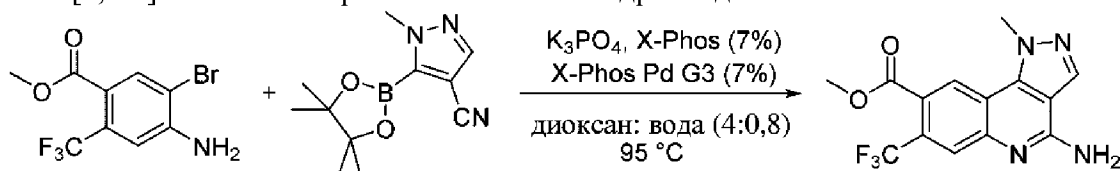
[0228] Стадия 1. В перемешиваемый раствор диэтил(цианометил)фосфоната (130 г, 732 ммоль, 1,1 экв.) в тетрагидрофуране (2000 мл) добавляли трет-бутоксид калия (1 М раствор в THF; 732 мл, 732 ммоль, 1,1 экв.) при -78°C и перемешивали в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли 2-(бензилокси)ацетальдегид (100 г, 666 ммоль, 1,0 экв.) при -78°C и обеспечивали достижение комнатной температуры в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (1500 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×3000 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1000 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с применением 15% этилацетата с петролейным эфиром в качестве элюента, с получением 4-(бензилокси)бут-2-еннитрила (100,6 г, выход 87%) в виде бесцветного масла. *Масса/заряд*: 174,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (Хлороформ-*d*, 400 МГц): с помощью δ (ppm) протонной ЯМР показали смесь изомеров. 7,47-7,32 (m, 5H), 6,80-6,62 (m, 1H), 5,77-5,72 (m, 1H), 4,59 (d, $J=2,8$ Гц, 2H), 4,18-4,16 (m, 2H).

[0229] Стадия 2. В перемешиваемый раствор трет-бутоксид калия (1 М раствор в THF; 289,0 мл, 289 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (260 мл) добавляли метил-2-гидроксиацетат (22,03 мл, 289 ммоль, 1,0 экв.) при к. т. и нагревали при 50°C в атмосфере азота. К полученному добавляли 4-(бензилокси)бут-2-еннитрил (50,0 г, 289 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. Температуру реакции повышали до 70°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и гасили ледяной водой (500 мл). Полученный раствор промывали диэтиловым эфиром (2×200 мл) и затем подкисляли с помощью конц. HCl (до pH ~1-2) и затем экстрагировали с помощью DCM (2×500 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с применением 26% этилацетата с петролейным эфиром в качестве элюента, с получением 2-((бензилокси)метил)-4-оксотетрагидрофуран-3-карбонитрила (9,2 г, выход 14%) в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, Положительные) *масса/заряд*: 232,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,41-7,28 (m, 5H), 4,83-4,60 (m, 2H), 4,52 (dd, $J=11,8, 6,6$ Гц, 1H), 4,33 (dd, $J=17,0, 9,0$ Гц, 1H), 4,11-3,89 (m, 2H), 3,82-3,68 (m, 2H).

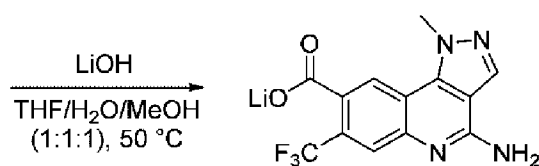
[0230] Стадия 3. В перемешиваемый раствор 2-((бензилокси)метил)-4-оксотетрагидрофуран-3-карбонитрила (5,8 г, 25,08 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (116 мл) добавляли трифлатный ангидрид (6,75 мл, 40,1 ммоль, 1,6 экв.) и DIPEA (8,76 мл, 50,2 ммоль, 2,0 экв.) при -78°C в атмосфере N_2 и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток промывали диэтиловым эфиром (200 мл) и фильтровали. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением 5-((бензилокси)метил)-4-циано-2,5-дигидрофуран-3-ил-трифторметансульфоната (7,65 г) в виде светло-коричневой жидкости, которую переносили как таковую на следующую стадию.

[0231] Стадия 4. В перемешиваемый раствор 5-((бензилокси)метил)-4-циано-2,5-дигидрофуран-3-илтрифторметансульфоната (7,65 г, 20,93 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (232 мл) и воде (11,60 мл) добавляли метил-4-амино-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (5,8 г, 20,93 ммоль, 1,0 экв.), карбонат калия (8,68 г, 62,8 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь продували газообразным N_2 в течение 15 мин. и затем добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,209 г, 1,046 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с применением 80% этилацетата с петролейным эфиром в качестве элюента, с получением 4-амино-3-((бензилокси)метил)-1,3-дигидрофурано[3,4-с]хинолин-8-карбоксилата (4,4 г, выход 58%) в виде грязно-белого твердого вещества. *Масса/заряд*: 365,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,12 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,01 (dd, $J=8,9, 2,0$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,34-7,20 (m, 5H), 6,91 (br s, 2H), 5,49 (dq, $J=5,6, 3,6, 2,7$ Гц, 1H), 5,44-5,32 (m, 2H), 4,56-4,44 (m, 2H), 3,90-3,73 (m, 5H). Сложный эфир 268 обрабатывали с помощью LiOH в THF и литиевую соль соединения 268 применяли в неочищенном виде в реакциях образования амидной связи.

[0232] Промежуточное соединение 269. 4-Амино-1-метил-7-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксилата лития гидроксид



Стадия 1



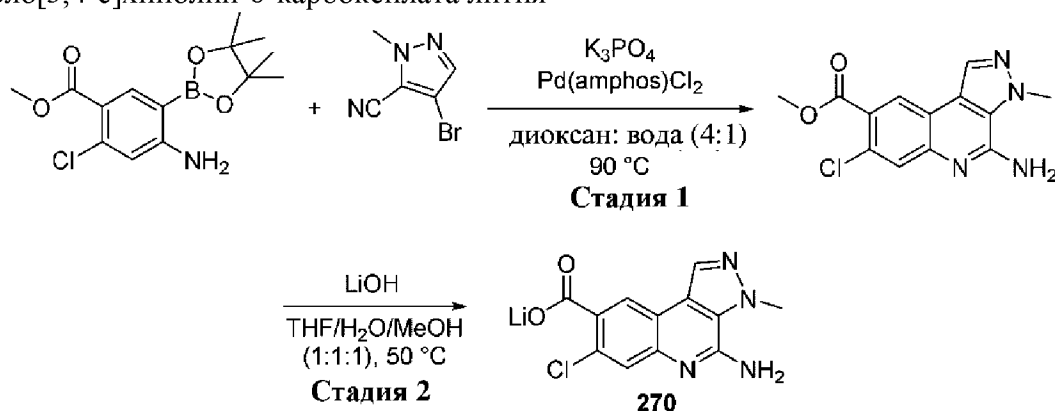
Стадия 2

269

[0233] Стадия 1. Суспендировали $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (1,08 г, 4,70 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation), X-Phos (0,08 г, 0,16 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(ii) (0,14 мг, 0,16 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (1,10 г, 4,70 ммоль, Enamine) и метил-4-амино-5-бром-2-(трифторметил)бензоат (0,700 г, 2,349 ммоль, Combi Blocks) в дегазированной смеси воды (1,0 мл) и 1,4-диоксана (5,0 мл) и перемешивали при 60°C в течение ночи и затем при 90°C в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли *in vacuo* и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния (от 0 до 5% MeOH/DCM+0,5% NH_3 /MeOH) с получением метил-4-амино-1-метил-7-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксилата (0,63 г, 1,94 ммоль, выход 83%) в виде слегка коричневатого твердого вещества. Масса/заряд (ESI): 324,8 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,71-8,76 (m, 1 H), 8,33-8,37 (m, 1 H), 7,87-7,92 (m, 1 H), 7,54-7,61 (m, 2 H), 4,41-4,46 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ ppm -58,06.

[0234] Стадия 2. Суспендировали метил-4-амино-1-метил-7-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксилат (0,62 г, 1,90 ммоль) и гидроксид лития (0,91 г, 3,79 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в метаноле (3,0 мл), H₂O (3,0 мл) и THF (3,0 мл) и перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Летучие вещества из неочищенной смеси удаляли *in vacuo* и слегка коричневатое твердое вещество дважды совместно выпаривали с DCM с последующим совместным выпариванием с толуолом, с получением гидроксида 4-амино-1-метил-7-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксилата лития (585 мг, 1,720 ммоль, выход 91%), который применяли на последующих стадиях без дополнительной очистки. Масса/заряд (ESI): 310,9 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,33 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,03 (br s, 2 H), 4,38 (s, 3 H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ ppm -57,47.

[0235] Промежуточное соединение 270. Гидроксид 4-амино-7-хлор-3-метил-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксилата лития

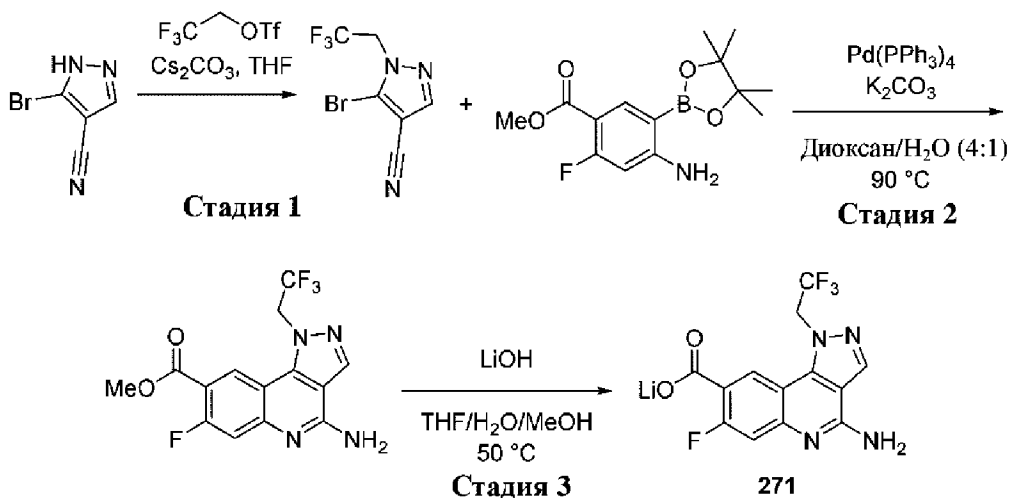


[0236] Стадия 1. Суспендировали 4-бром-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрил (273 мг, 1,47 ммоль), метил-4-амино-2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (457 мг, 1,47 ммоль), моногидрат трикальевой соли фосфорной кислоты (1,35 г,

5,87 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и Pd(amphos)Cl₂ (72,7 мг, 0,10 ммоль) в дегазированной воде (1,0 мл) и 1,4-диоксане (4,00 мл) и перемешивали при 90°C в течение ночи, при этом образовывалось желтое твердое вещество. Добавляли воду (10 мл) после того, как смесь охлаждали до к. т. и осадок фильтровали и промывали с помощью DCM, MeOH и ацетоном. Высушивали 92 мг твердого вещества и органическую промывочную жидкость абсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии с применением от 0 до 20% MeOH+0,5% NH₃ в MeOH/DCM с получением метил-4-амино-7-хлор-3-метил-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксилата (164 мг, 0,564 ммоль, выход 38,5%) в виде оранжевого твердого вещества. Масс/заряд (ESI): 291,000 (M+H)⁺. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,52-8,63 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,25 (s, 2 H), 4,35 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H).

[0237] Стадия 2. Суспендировали метил-4-амино-7-хлор-3-метил-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксилат (164 мг, 0,56 ммоль) в воде (0,5 мл), метаноле (0,5 мл) и тетрагидрофуране (0,5 мл) и затем добавляли гидрат гидроксида лития (47,3 мг, 1,13 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 90 минут. Летучие вещества удаляли *in vacuo* с получением гидроксида 4-амино-7-хлор-3-метил-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксилата лития (170 мг, 0,56 ммоль, выход 98%) в виде желтого твердого вещества. Масс/заряд (ESI): 277,0 (M+H)⁺.

[0238] Промежуточное соединение 271: 4-Амино-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксилат лития



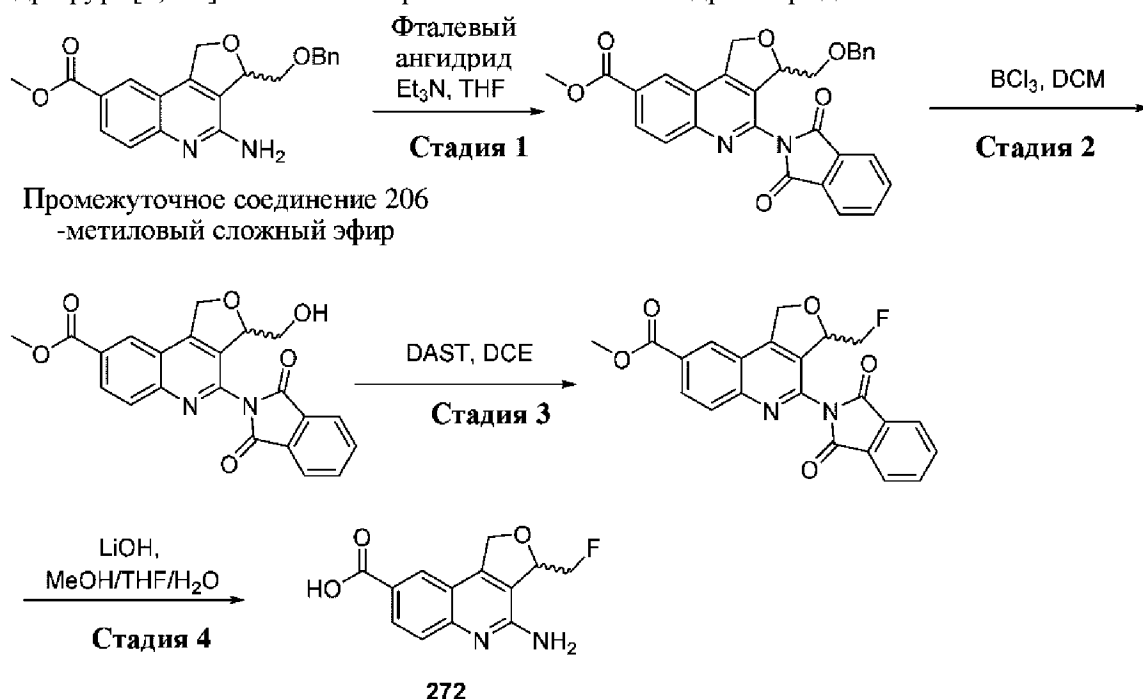
[0239] Стадия 1. В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 5-бром-1H-пиразол-4-карбонитрил (1 г, 5,81 ммоль, Enamine), карбонат цезия (3,79 г, 11,63 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и 2,2,2-трифторэтилтрифлат (1,687 г, 1,054 ммоль, Combi-Blocks Inc.) в 1,4-диоксане (17,10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 20 ч. После завершения, как определяли с помощью LC-MS, реакционную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Его использовали как таковой для следующей стадии без дополнительной очистки. Масс/заряд (ESI): 253,9 (M+H)⁺.

[0240] Стадия 2. Во флакон для работы под давлением объемом 25 мл добавляли

метил-4-амино-2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (534 мг, 1,810 ммоль), 5-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (418 мг, 1,646 ммоль), безводный карбонат калия (1137 мг, 8,23 ммоль, Acros Organics) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (190 мг, 0,165 ммоль, Strem) в 1,4-диоксане (4388 мкл) и воде (1097 мкл). Раствор дегазировали с помощью N_2 в течение 10 мин. и нагревали при $90^\circ C$ в течение 18 ч. После завершения, что определяли с помощью LC-MS, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 5 мл воды. Продукт фильтровали и осадок дважды промывали с помощью 5 мл воды и трижды с помощью 5 мл DCM. Неочищенный продукт выделяли в виде твердого вещества и применяли как таковой для следующей стадии без дополнительной очистки. *Масса/заряд* (ESI): 343,0 (M+H)⁺.

[0241] Стадия 3. Во флакон для работы под давлением объемом 20 мл добавляли метил-4-амино-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксилат (544 мг, 1,589 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (133 мг, 3,18 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в тетрагидрофуране (1766 мкл), метаноле (1766 мкл) и воде (1766 мкл), перемешивали при $50^\circ C$ в течение 12 ч. После завершения в соответствии с LCMS реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали до сухого состояния и применяли как таковую для следующей стадии. *Масса/заряд* (ESI): 329,1 (M+H)⁺.

[0242] Промежуточное соединение 272. 4-Амино-3-(фторметил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоновой кислоты гидрохлорид



[0243] Стадия 1. Растворяли метил-4-амино-3-((бензилокси)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксилат (3,40 г, 9,33 ммоль, 1,0 экв., метилвый сложный эфир промежуточного соединения 206) в тетрагидрофуране (46,7 мл) и добавляли триэтиламин (4,16 мл, 29,9 ммоль, 3,2 экв., Aldrich) и фталевый ангидрид (2,76 г, 18,7 ммоль, 2,0 экв., Aldrich). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в

течение четырех дней. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и затем поглощали водой (100 мл) и с помощью DCM (150 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью (1 × 200 мл) DCM. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии среднего давления (диоксид кремния, EtOAc:гептаны от 0 до 100%) с получением метил-3-((бензилокси)метил)-4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксилата (3,22 г, 6,51 ммоль, выход 69,8%). *Масса/заряд* (ESI): 495,1 (M+H)⁺.

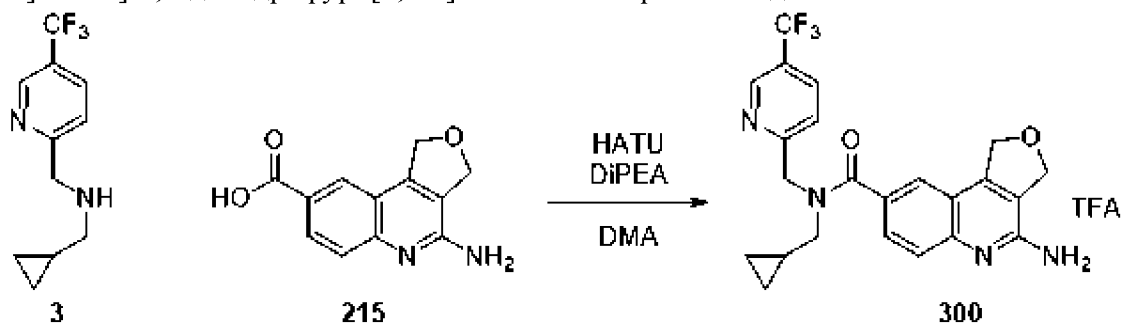
[0244] Стадия 2. Растворяли метил-3-((бензилокси)метил)-4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксилат (4,22 г, 8,53 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (114 мл) и охлаждали до -78°C, затем добавляли трихлорид бора (1,0 М в DCM) (21,3 мл, 21,3 ммоль, 2,5 экв., Aldrich) и полученную смесь перемешивали на бане с сухим льдом в течение 1,5 ч. до завершения. Взвесь повторно охлаждали до -78°C и медленно добавляли метанол (3,5 мл) с гашением реакционной смеси. Взвесь удаляли с бани с сухим льдом и обеспечивали медленное нагревание. Смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 250 мл). Объединенные органические слои объединяли и промывали солевым раствором (1 × 100 мл) и высушивали над MgSO₄. Фильтрат концентрировали и затем растирали со смесью EtOAc/гексаны с получением требуемого метил-4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксилата (2,83 г, 7,00 ммоль, выход 82%). *Масса/заряд* (ESI): 405,1 (M+H)⁺.

[0245] Стадия 3. Растворяли метил-4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксилат (998 мг, 2,47 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (24,7 мл) и медленно добавляли DAST (1,31 мл, 9,87 ммоль, 4,0 экв., Aldrich). Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 часа до завершения. Реакционную смесь гасили путем медленного добавления реакционной смеси в 40 мл насыщ. раствора NaHCO₃. Данную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 × 45 мл) и высушивали над MgSO₄. Неочищенный продукт растирали с EtOAc и осадок фильтровали и промывали с получением метил-4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3-(фторметил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксилата (690 мг, 1,70 ммоль, выход 68,8%). *Масса/заряд* (ESI): 406,9 (M+H)⁺.

[0246] Стадия 4. Добавляли моногидрат гидроксида лития (273 мг, 6,50 ммоль, 4,0 экв., Sigma-Aldrich Corporation) в суспензию метил-4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3-(фторметил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксилата (660 мг, 1,62 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (8,5 мл), THF (8,5 мл) и воде (8,5 мл). Смесь нагревали до 70°C в течение 19 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Органический растворитель удаляли *in vacuo* и полученный водный раствор доводили до pH 6 с помощью 5 н. раствора HCl. Полученную суспензию фильтровали и высушивали на воздухе с получением гидрохлорида 4-амино-3-(фторметил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоновой кислоты (490 мг, 1,64 ммоль, выход 101%). *Масса/заряд* (ESI): 263,1 (M+H)⁺.

Примеры

[0247] Пример 300. 4-Амино-N-(циклопропилметил)-N-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]метил]-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид

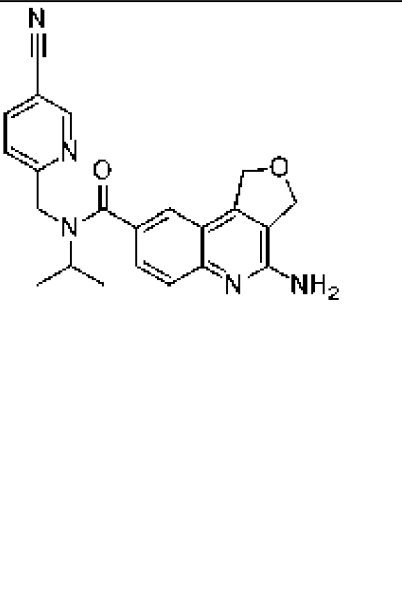
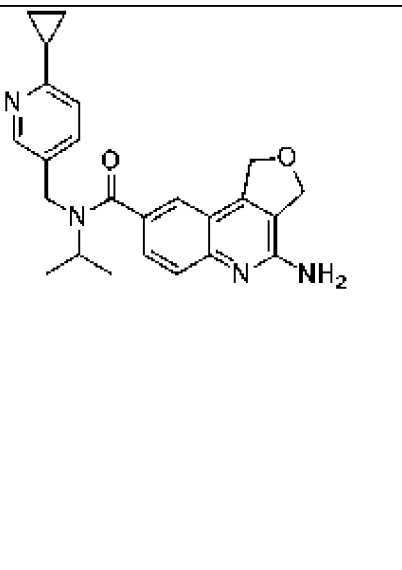


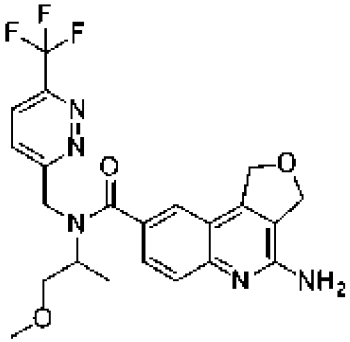
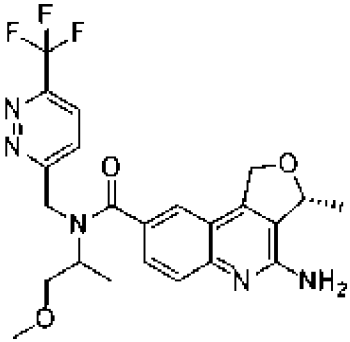
[0248] Перемешивали смесь 1-циклопропил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)метанамина (**2**, 0,050 г, 0,217 ммоль), 4-амино-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоновой кислоты (**165**, 0,057 г, 0,250 ммоль), N, N-диметилацетамида (2 мл), HATU (0,099 г, 0,261 ммоль, Combi-Blocks) и диизопропилэтиламина (0,112 г, 0,151 мл, 0,869 ммоль, Aldrich) при к. т. в течение ночи. Смесь фильтровали и неочищенный материал очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (от 10 до 70% MeCN в воде с 0,1% TFA) с получением 4-амино-N-(циклопропилметил)-N-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]метил]-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата (105 мг, 0,189 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI): 443 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm 8,88 (br s, 1 H), 8,04-8,16 (m, 1 H), 7,89-7,99 (m, 2 H), 7,46-7,88 (m, 2 H), 5,34-5,60 (m, 2 H), 4,86-5,25 (m, 4 H), 3,33-3,60 (m, 2 H), 0,93-1,18 (m, 1 H), 0,37-0,57 (m, 2 H), 0,00-0,31 (m, 2 H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm -63,87 (s, 3 F), -77,15 (s, 3 F).

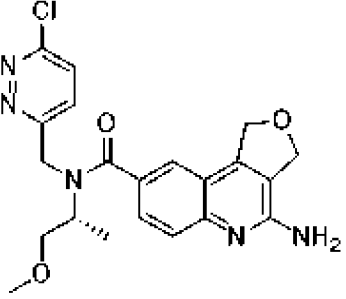
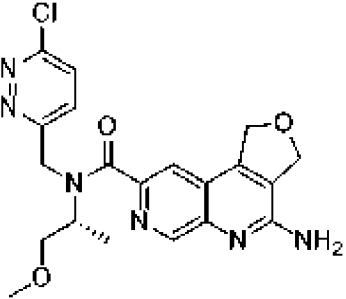
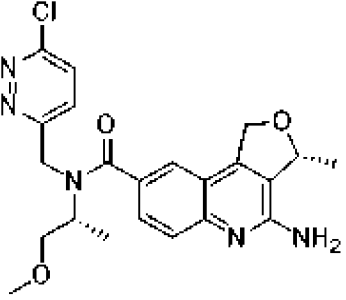
[0249] Соединения в таблице 18 получали способом, сходным с таковым, описанным выше для примера 300, с применением реагента для реакции образования амидной связи из таблицы.

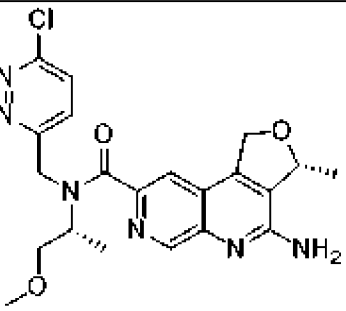
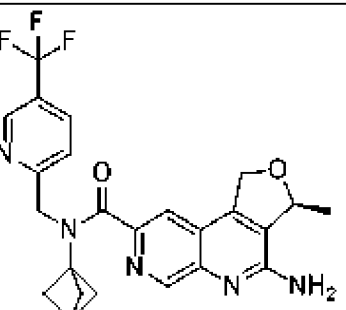
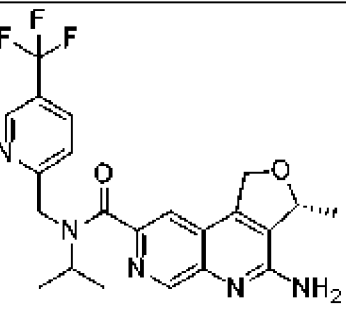
Таблица 18

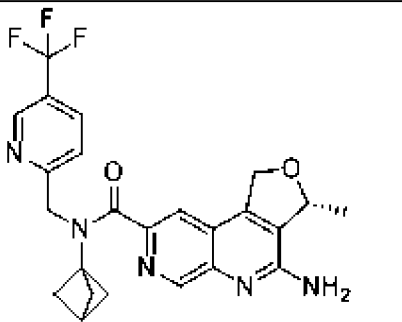
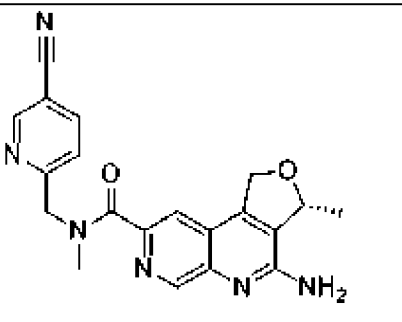
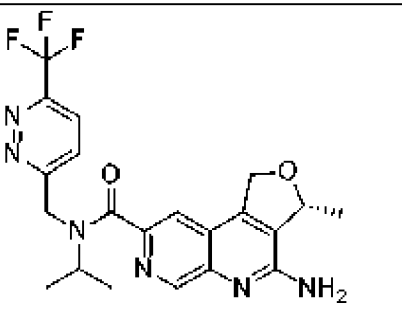
№	Структура	Название	Реагент для реакции сочетания	Масса/заряд (ESI): (M+H) ⁺

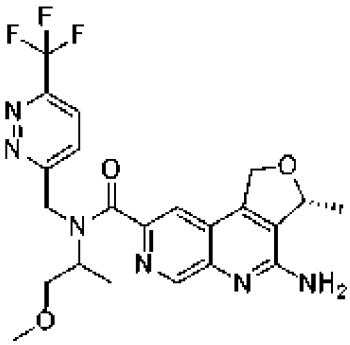
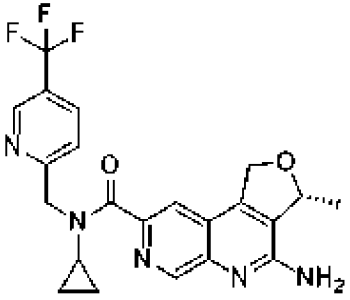
301		4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	СМРІ	388,2
302		4-Амино-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	СМРІ	403,2

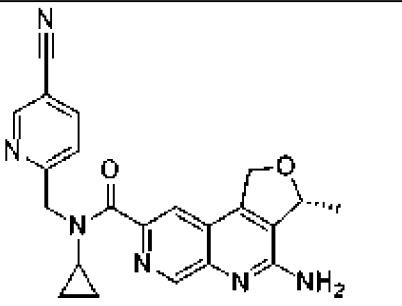
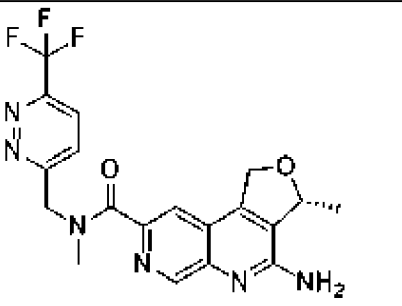
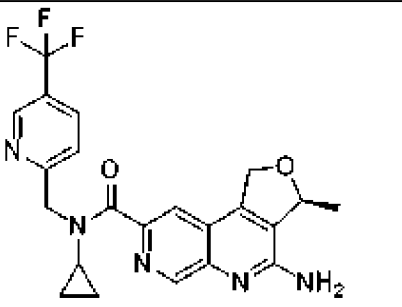
---		<p>4-Амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>4-Амино-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	СМПИ	462,2
---		<p>(3R)-4-Амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>(3R)-4-Амино-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	СМПИ	476,2

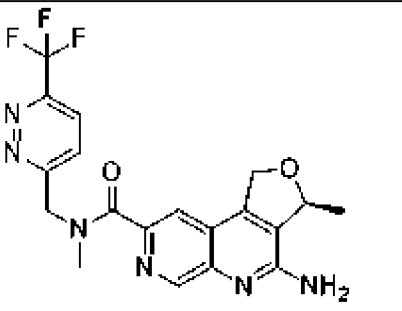
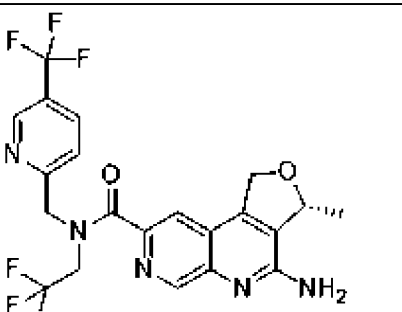
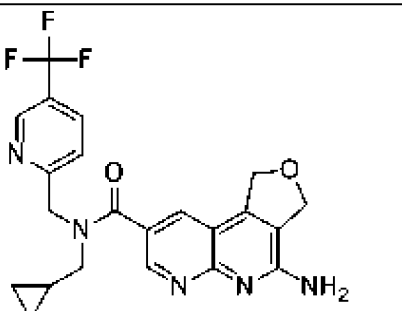
305		4-Амино-N-((6-хлор-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	СМРІ	428,2
306		4-Амино-N-((6-хлор-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	СМРІ	429,1
307		(3R)-4-Амино-N-((6-хлор-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	СМРІ	442,2

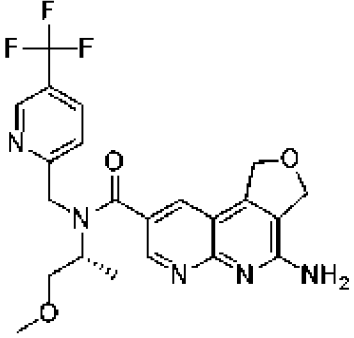
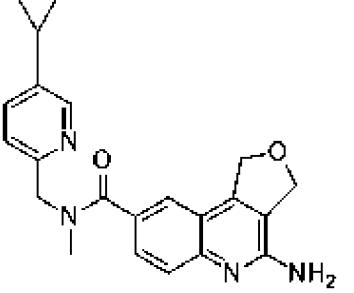
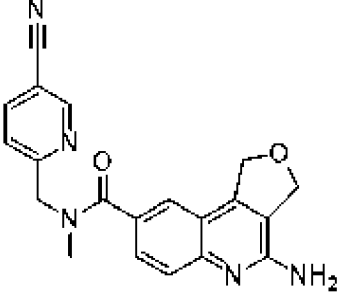
308		(3R)-4-Амино-N-((6-хлор-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	СМПИ	443,1
309		(3S)-4-Амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	СМПИ	470,2
310		(3R)-4-Амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	СМПИ	446,2

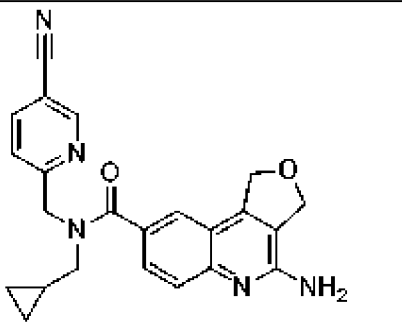
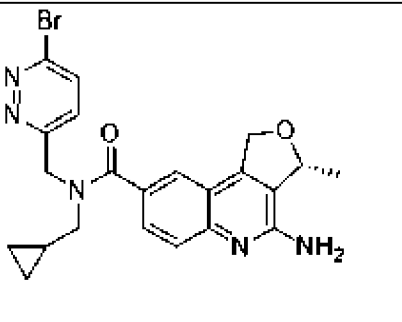
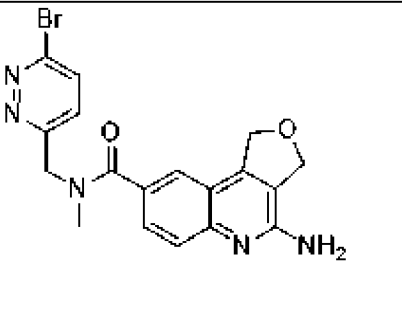
311		<p>(3R)-4-Амино-N- (бицикло[1.1.1]пентан- 1-ил)-3-метил-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид</p>	СМРІ	470,2
312		<p>(3R)-4-Амино-N-((5- циано-2- пиридинил)метил)-N,3- диметил-1,3- дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид</p>	СМРІ	375,1
313		<p>(3R)-4-Амино-3-метил- N-(2-пропанил)-N-((6- (трифторметил)-3- пиридазинил)метил)- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид</p>	СМРІ	447,2

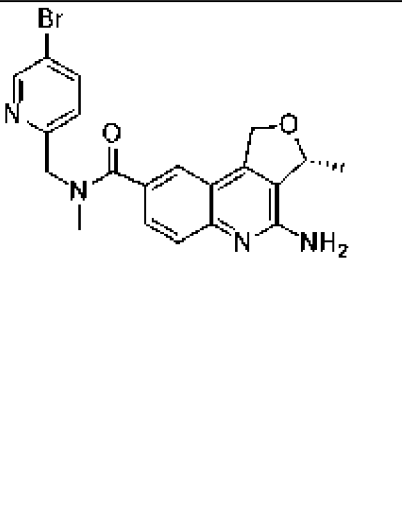
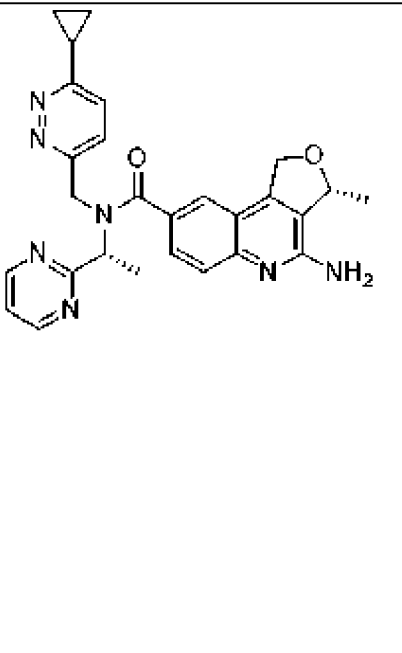
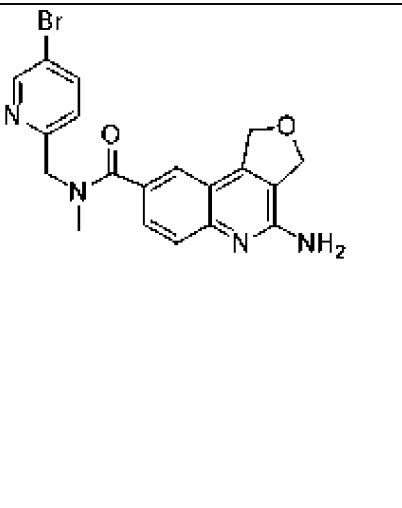
		<p>(3R)-4-Амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>(3R)-4-Амино-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	СМПИ	477,2
315		<p>(3R)-4-Амино-N-циклопропил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	СМПИ	444,2

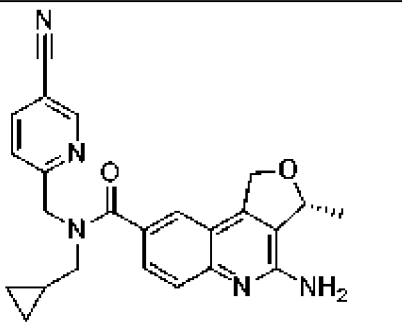
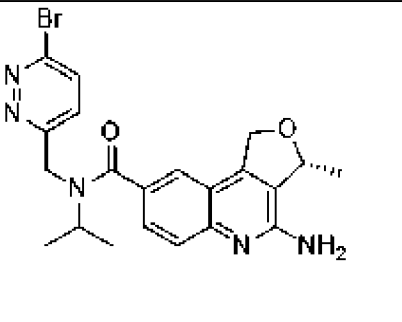
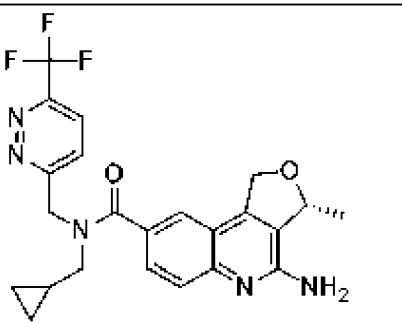
316		(3R)-4-Амино-N-((5- циано-2- пиридинил)метил)-N- циклопропил-3-метил- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид	СМРІ	401,2
317		(3R)-4-Амино-N,3- диметил-N-((6- (трифторметил)-3- пиридазинил)метил)- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид	СМРІ	419,1
318		(3S)-4-Амино-N- циклопропил-3-метил- N-((5-(трифторметил)- 2-пиридинил)метил)- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид	СМРІ	444,2

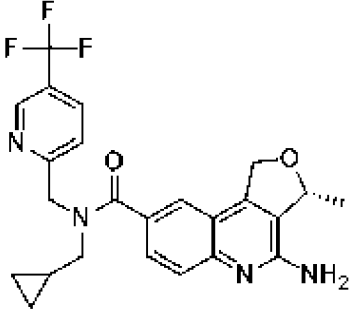
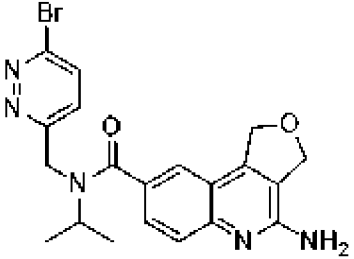
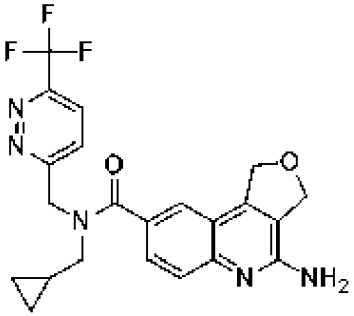
319		(3S)-4-Амино-N,3-диметил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	СМРІ	419,1
320		(3R)-4-Амино-3-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	СМРІ	486,1
321		4-Амино-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид	DMB	444,2

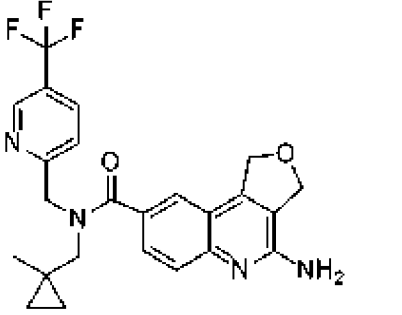
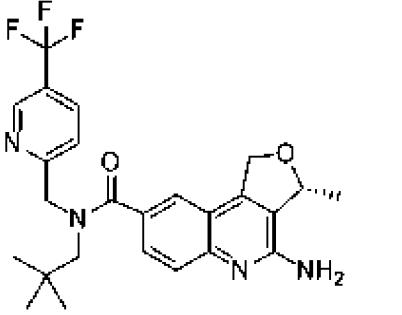
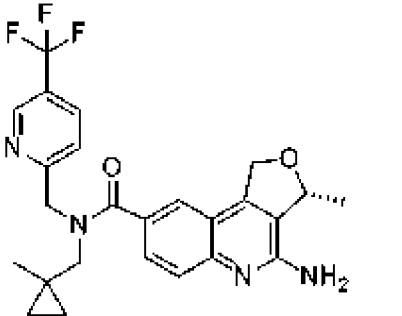
322		4-Амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид	DMB	462,2
323		4-Амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	EDCI	375,2
324		4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	EDCI	360,2

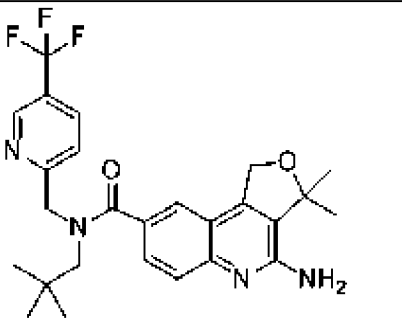
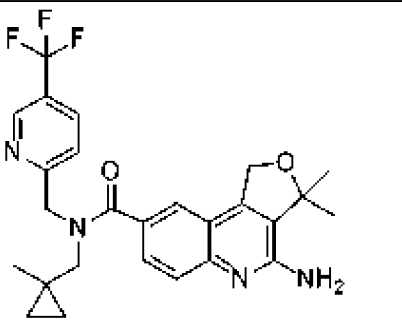
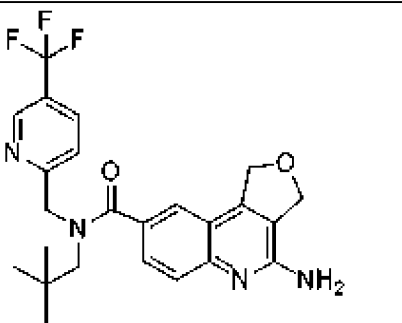
325		4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(циклопропилметил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	400
326		(3R)-4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(циклопропилметил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	468 и 470
327		4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	414 и 416

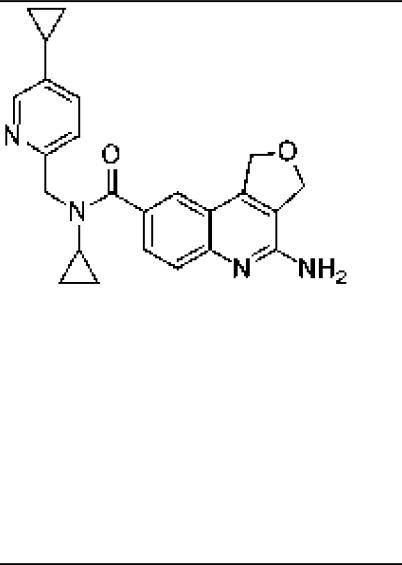
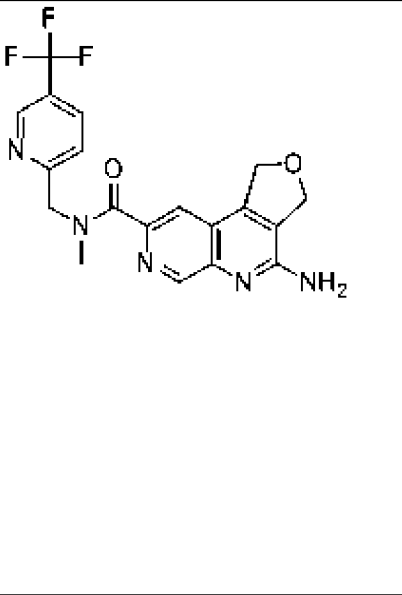
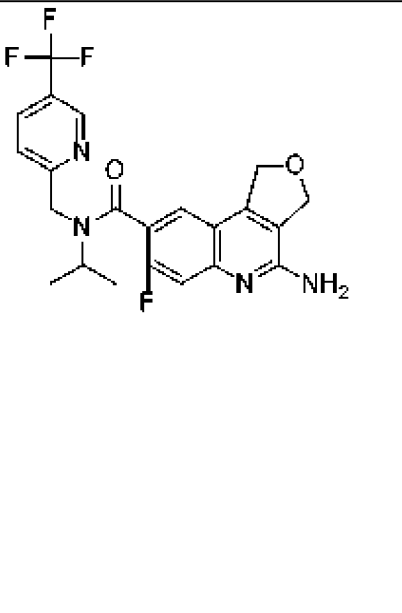
328		(3R)-4-Амино-N-((5-бром-2-пиридирил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	НАТУ	427,0 и 429,0
329		(3R)-4-Амино-N-((6-циклопропил-3-пиридазинил)метил)-3-метил-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	НАТУ	482
330		4-Амино-N-((5-бром-2-пиридирил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	НАТУ	413,0 и 415,0

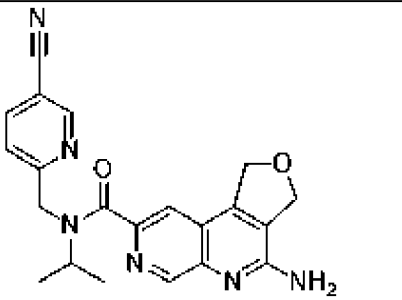
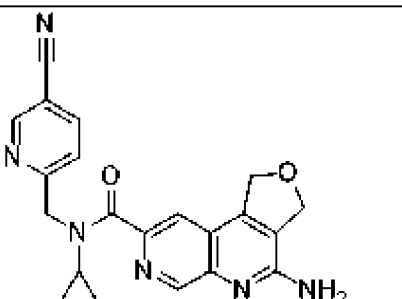
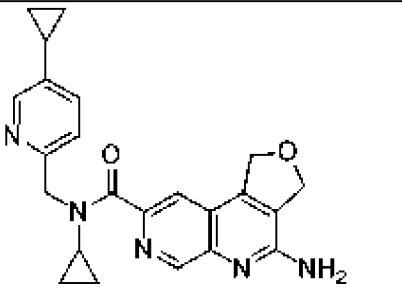
331		(3R)-4-Амино-N-((5- циано-2- пиридинил)метил)-N- (циклопропилметил)-3- метил-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	НАТУ	414
332		(3R)-4-Амино-N-((6- бром-3- пиридазинил)метил)-3- метил-N-(2-пропанил)- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	НАТУ	456 и 458
333		(3R)-4-Амино-N- (циклопропилметил)-3- метил-N-((6- (трифторметил)-3- пиридазинил)метил)- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	НАТУ	458

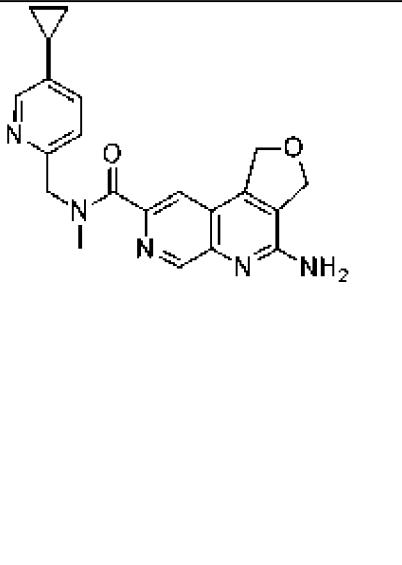
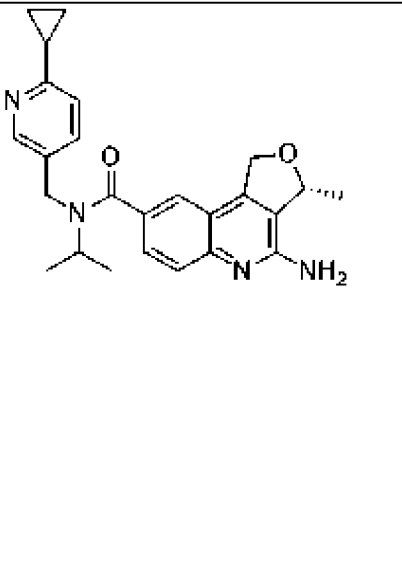
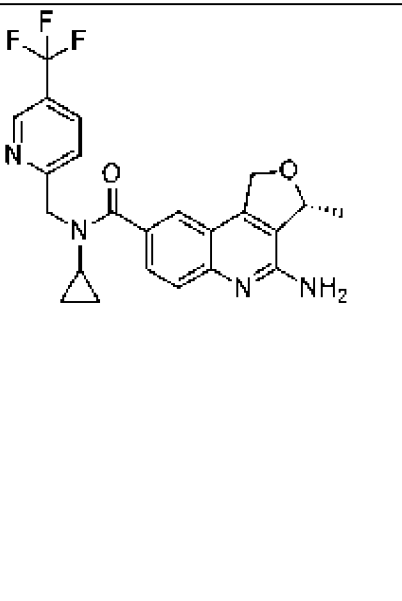
334		(3R)-4-Амино-N- (циклопропилметил)-3- метил-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	НАТУ	457
335		4-Амино-N-((6-бром-3- пиридазинил)метил)-N- (2-пропанил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	НАТУ	442 и 444
336		4-Амино-N- (циклопропилметил)-N- ((6-(трифторметил)-3- пиридазинил)метил)- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	НАТУ	444

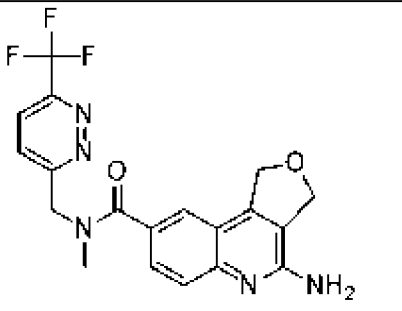
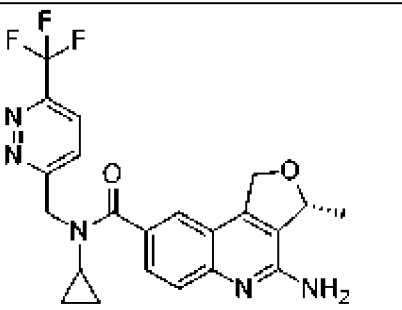
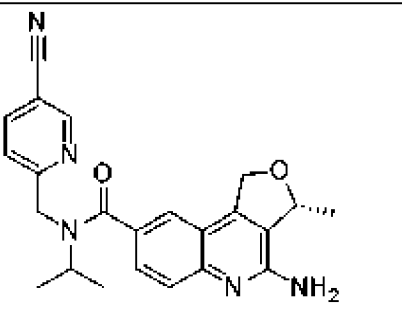
337		4-Амино-N-((1-метилциклопропил)метил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	457,2
338		(3R)-4-Амино-N-(2,2-диметилпропил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	473,2
339		(3R)-4-Амино-3-метил-N-((1-метилциклопропил)метил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	471,2

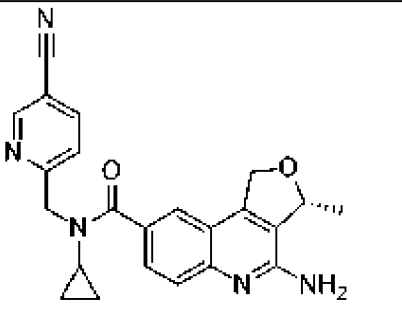
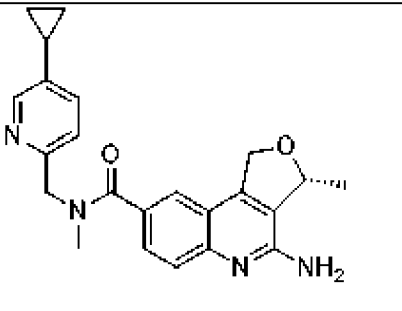
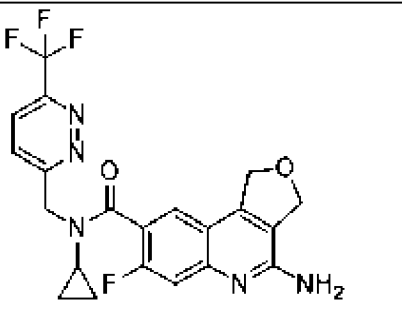
340		4-Амино-N-(2,2-диметилпропил)-3,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	487,2
341		4-Амино-3,3-диметил-N-((1-метилциклопропил)метил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	485,2
342		4-Амино-N-(2,2-диметилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	459,2

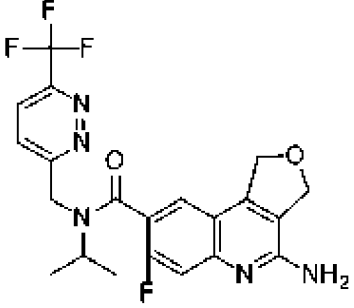
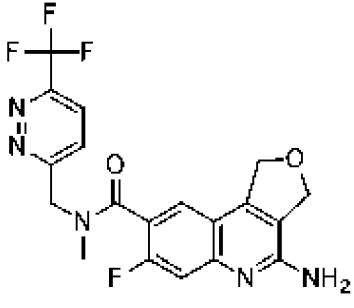
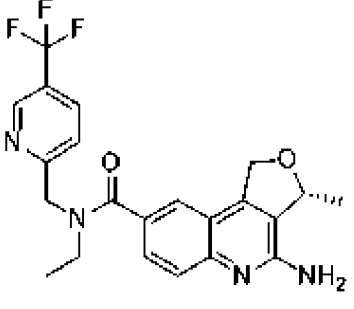
343		4-Амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	401,2
344		4-Амино-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	404,1
345		4-Амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	449,2

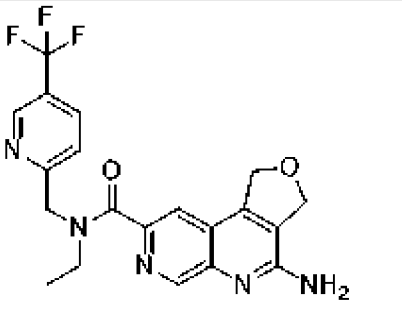
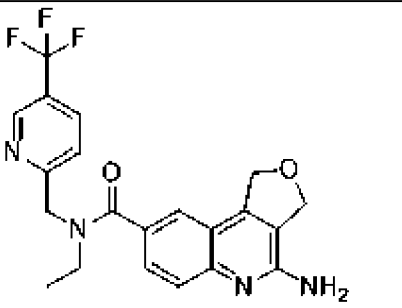
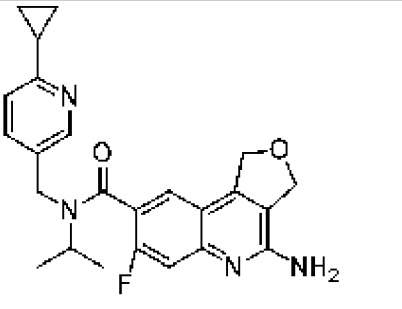
346		4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	389,2
347		4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	387,2
348		4-Амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	402,1

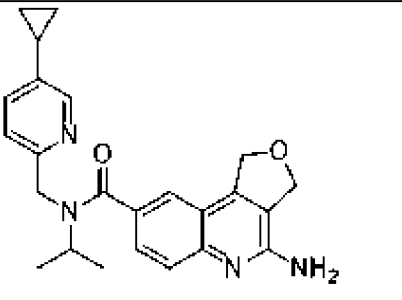
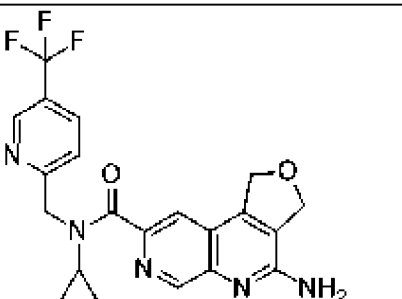
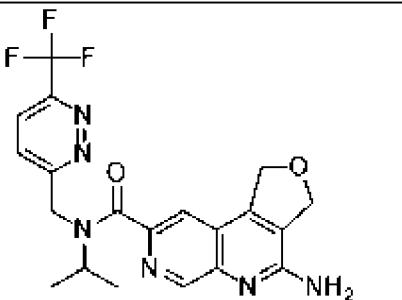
349		4-Амино-N-((5-циклопропил-2-пиридирил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	376,1
350		(3R)-4-Амино-N-((6-циклопропил-3-пиридирил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	417,2
351		(3R)-4-Амино-N-циклопропил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридирил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	443,1

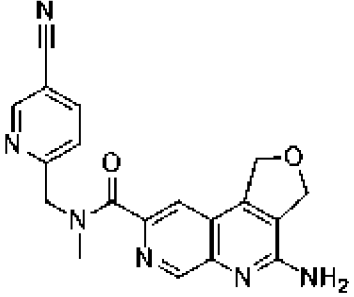
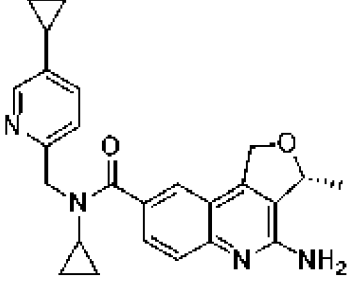
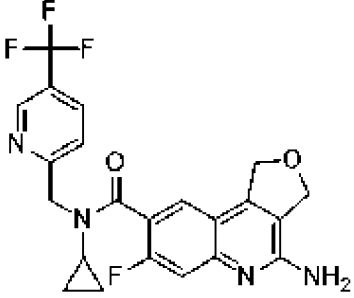
352		4-Амино-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	404,1
353		(3R)-4-Амино-N-циклопропил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	444,2
354		(3R)-4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	402,2

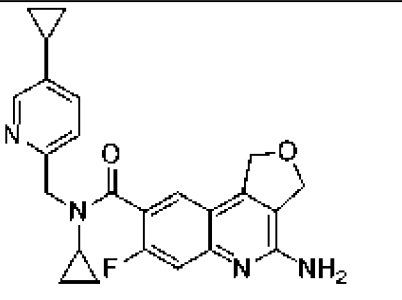
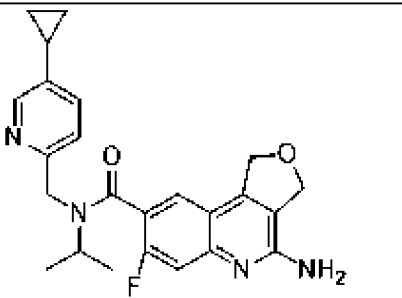
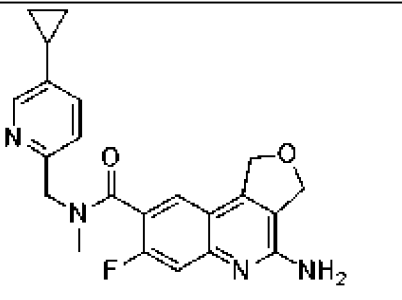
355		(3R)-4-Амино-N-((5- циано-2- пиридинил)метил)-N- циклопропил-3-метил- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с]хиолин-8- карбоксамид	НАТУ	400,2
356		(3R)-4-Амино-N-((5- циклопропил-2- пиридинил)метил)-N,3- диметил-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хиолин-8- карбоксамид	НАТУ	389,2
357		4-Амино-N- циклопропил-7-фтор-N- ((6-(трифторметил)-3- пиридазинил)метил)- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с]хиолин-8- карбоксамид	НАТУ	448,1

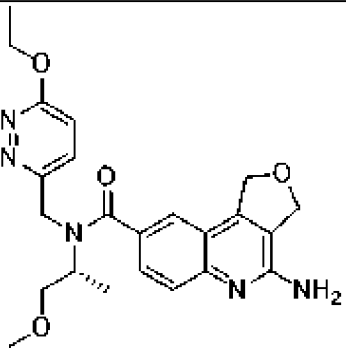
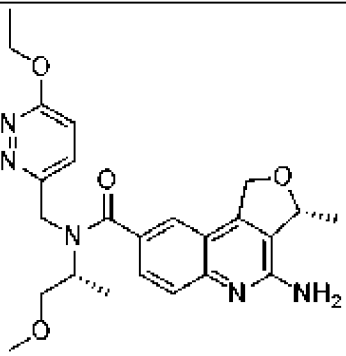
358		4-Амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	450,1
359		4-Амино-7-фтор-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	422,1
360		(3R)-4-Амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	431,2

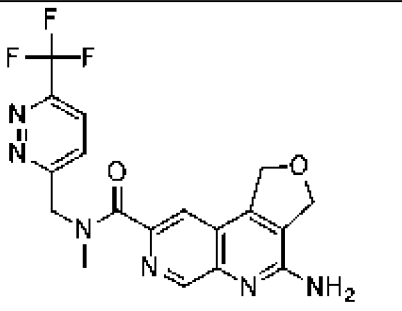
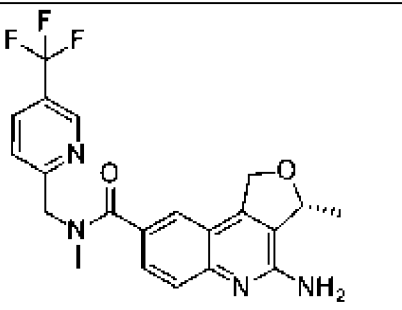
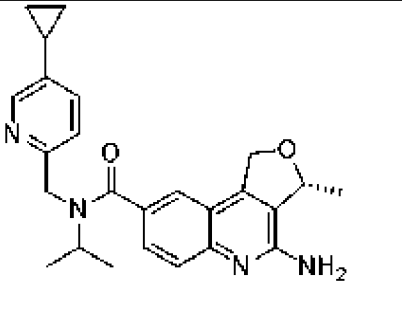
361		4-Амино-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	418,2
362		4-Амино-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	417,1
363		4-Амино-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-7-фтор-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	421,2

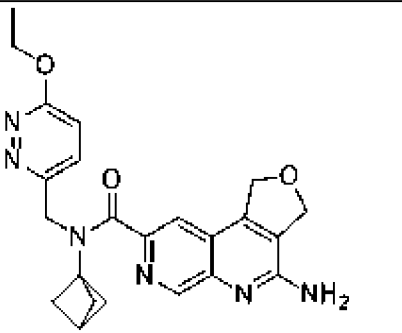
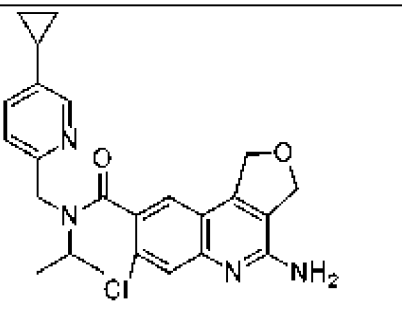
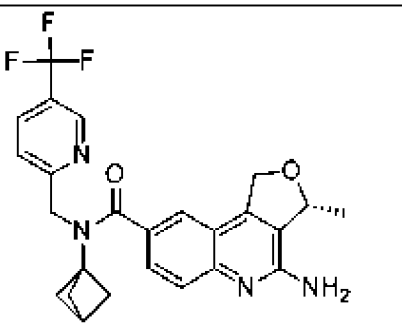
364		4-Амино-N-((5-циклопропил-2-пиридирил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	403,2
365		4-Амино-N-циклопропил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридирил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	430,1
366		4-Амино-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	433,2

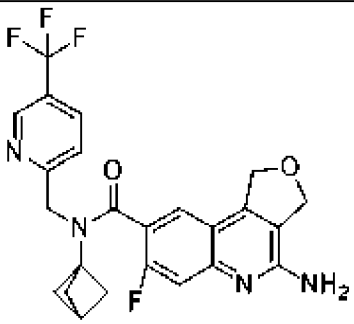
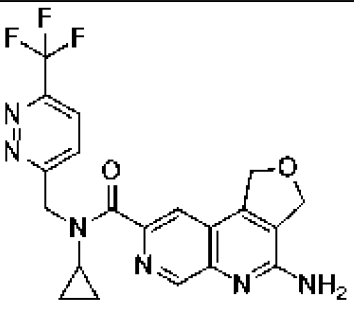
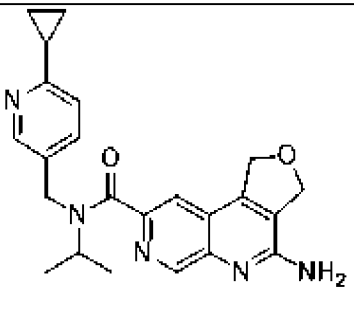
367		4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	361,1
368		(3R)-4-Амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	415,2
369		4-Амино-N-циклопропил-7-фтор-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	447,1

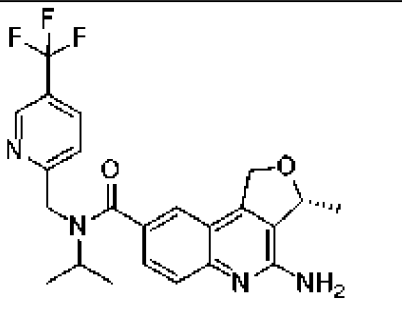
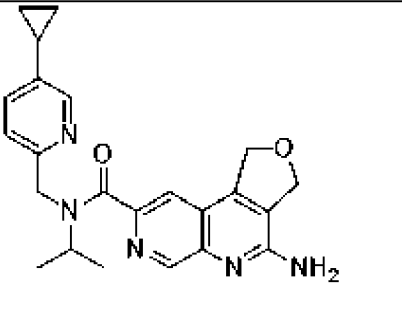
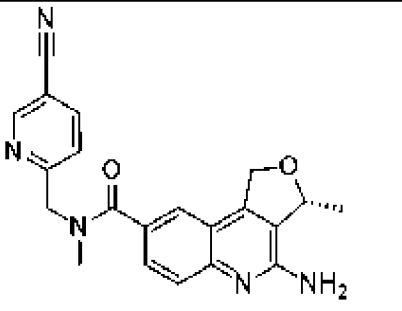
370		4-Амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-7-фтор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	НАТУ	419,2
371		4-Амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-7-фтор-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	НАТУ	421,2
372		4-Амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-7-фтор-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	НАТУ	393,2

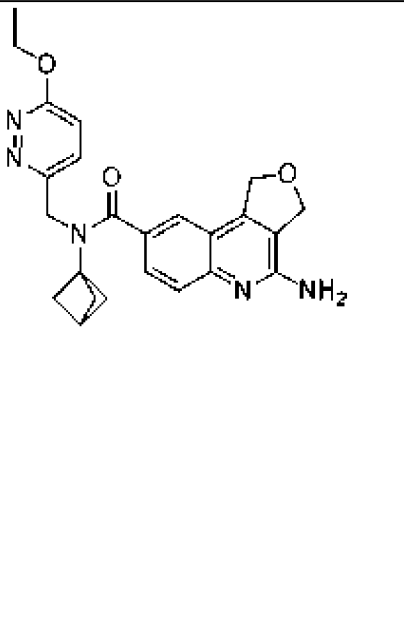
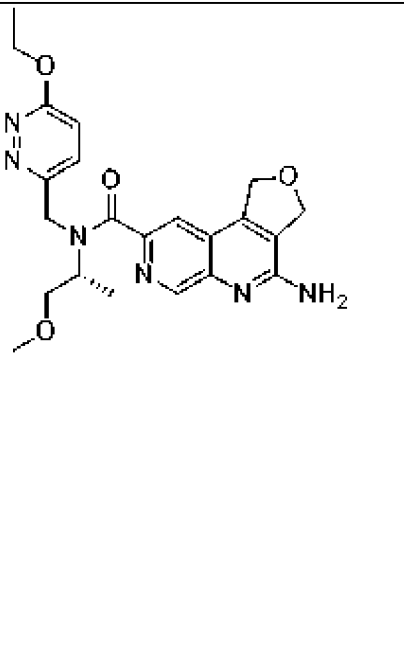
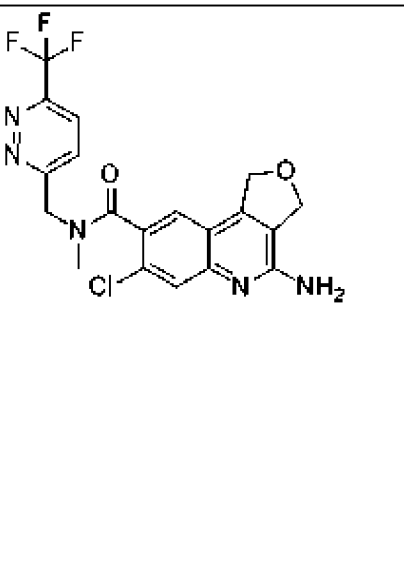
373		4-Амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	438,2
374		(3R)-4-Амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	452,3

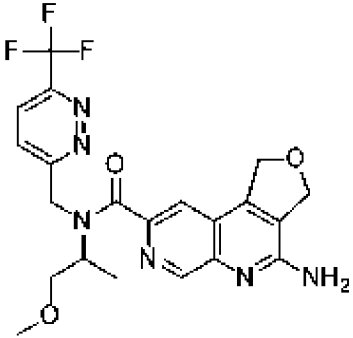
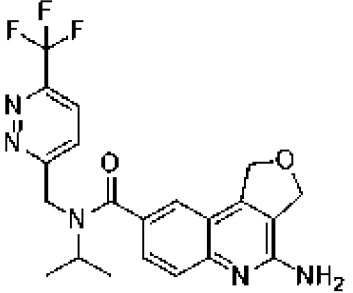
375		4-Амино-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	405,1
376		(3R)-4-Амино-N,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	417,1
377		(3R)-4-Амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	417,2

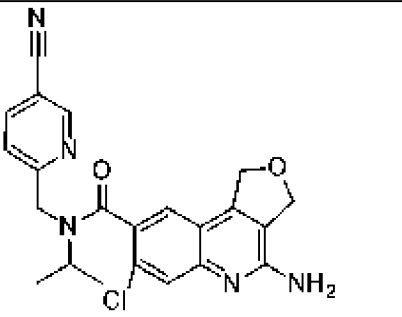
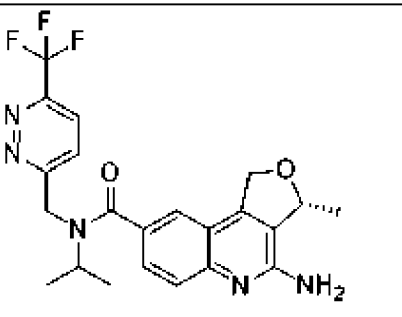
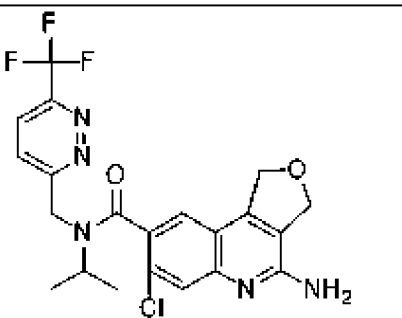
378		4-Амино-N- (бицикло[1.1.1]пентан- 1-ил)-N-((6-этокси-3- пиридазинил)метил)- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид	НАТУ	433,2
379		4-Амино-7-хлор-N-((5- циклопропил-2- пиридинил)метил)-N- (2-пропанил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	НАТУ	437,2
380		(3R)-4-Амино-N- (бицикло[1.1.1]пентан- 1-ил)-3-метил-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	НАТУ	469,2

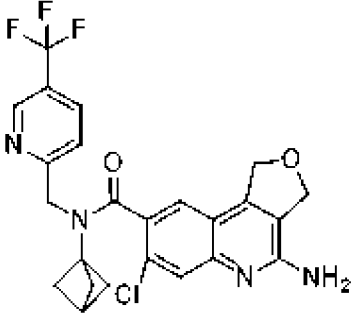
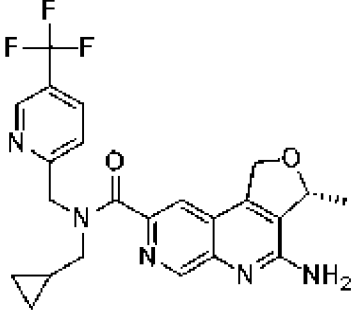
381		<p>4-Амино-N- (бицикло[1.1.1]пентан- 1-ил)-7-фтор-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1,3- дигидрофууро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	НАТУ	473,2
382		<p>4-Амино-N- циклопропил-N-((6- (трифторметил)-3- пиридазинил)метил)- 1,3-дигидрофууро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид</p>	НАТУ	431,1
383		<p>4-Амино-N-((6- циклопропил-3- пиридинил)метил)-N- (2-пропанил)-1,3- дигидрофууро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид</p>	НАТУ	404,2

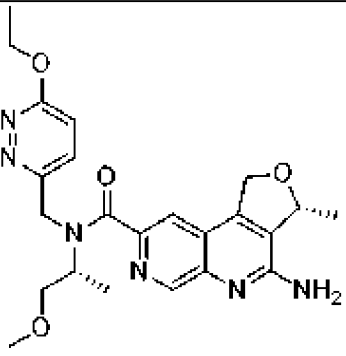
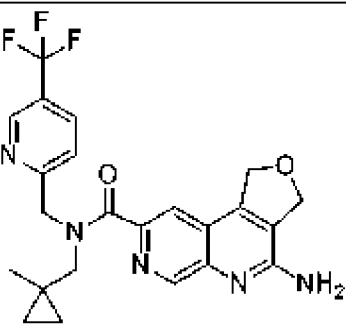
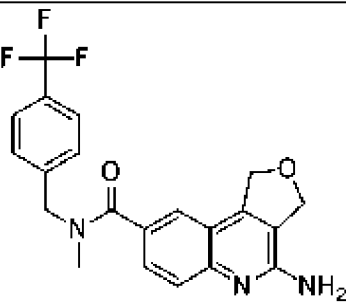
384		(3R)-4-Амино-3-метил- N-(2-пропанил)-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	НАТУ	445,2
385		4-Амино-N-((5- циклопропил-2- пиридинил)метил)-N- (2-пропанил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид	НАТУ	404,2
386		(3R)-4-Амино-N-((5- циано-2- пиридинил)метил)-N,3- диметил-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	НАТУ	374,2

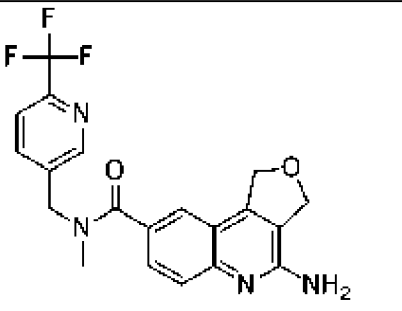
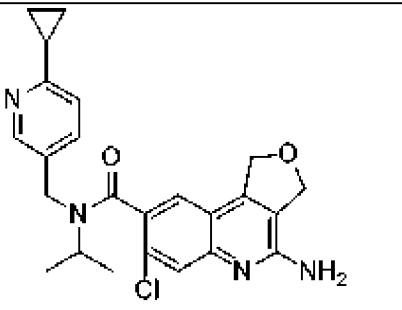
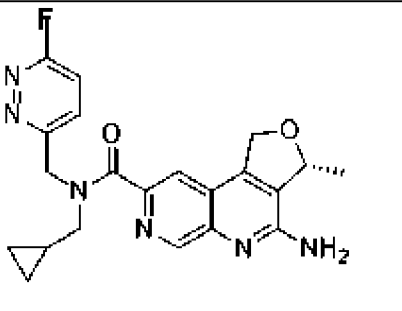
387		4-Амино-N- (бицикло[1.1.1]пентан- 1-ил)-N-((6-этокси-3- пиридазинил)метил)- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	НАТУ	432,2
388		4-Амино-N-((6-этокси- 3-пиридазинил)метил)- N-((2R)-1-метокси-2- пропанил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид	НАТУ	439,2
389		4-Амино-7-хлор-N- метил-N-((6- (трифторметил)-3- пиридазинил)метил)- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	НАТУ	438,1

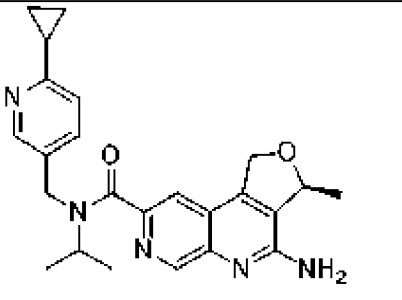
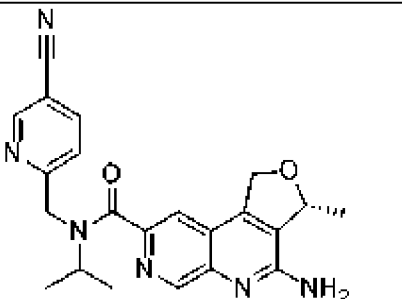
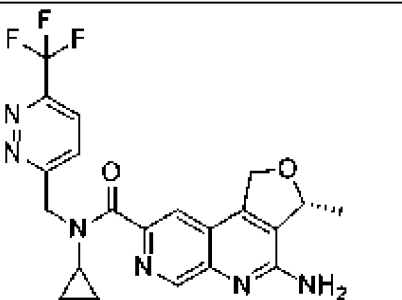
		<p>4-Амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>4-амино-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	463,2
391		<p>4-Амино-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	432,1

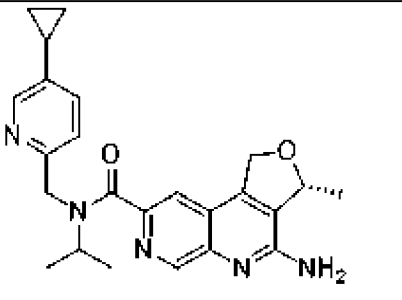
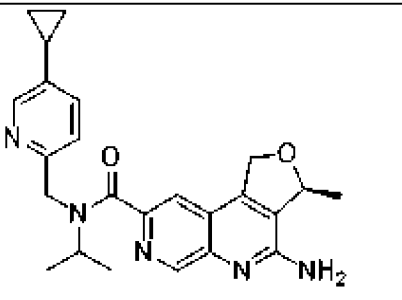
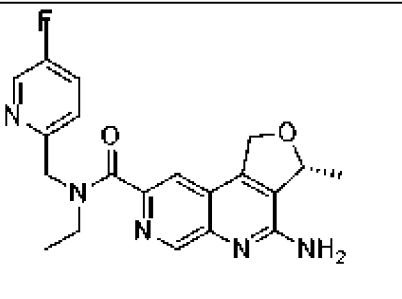
392		4-Амино-7-хлор-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	422,1
393		(3R)-4-Амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	446,2
394		4-Амино-7-хлор-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	466,1

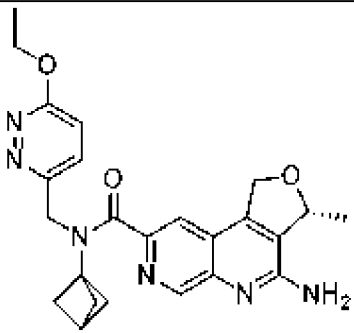
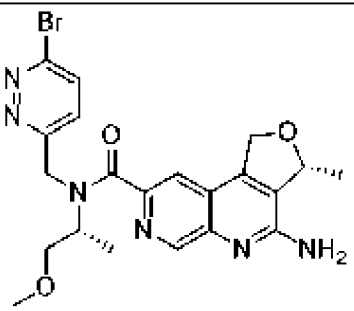
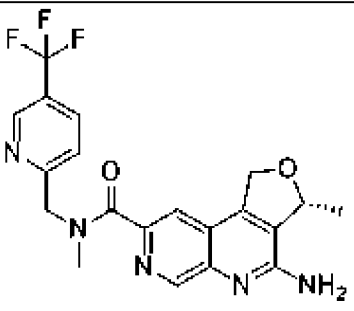
395		<p>4-Амино-N-((бицикло[1.1.1]пентан- 1-ил)-7-хлор-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	НАТУ	489,1
396		<p>(3R)-4-Амино-N- (циклопропилметил)-3- метил-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид</p>	НАТУ	458,2

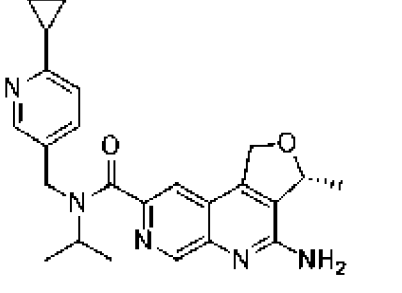
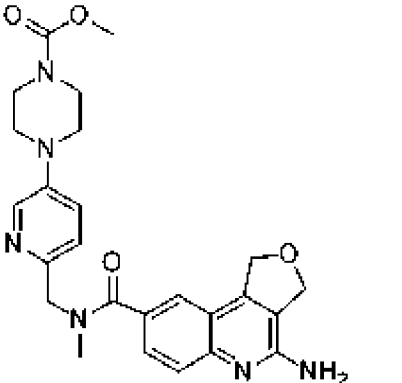
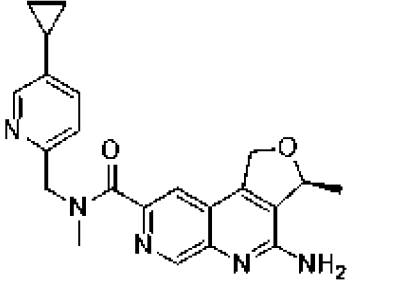
397		(3R)-4-Амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	453,2
398		4-Амино-N-((1-метилциклопропил)метил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	458,1
399		4-Амино-N-метил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	402

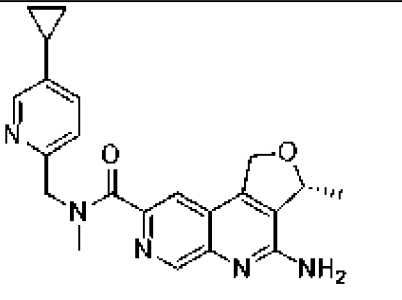
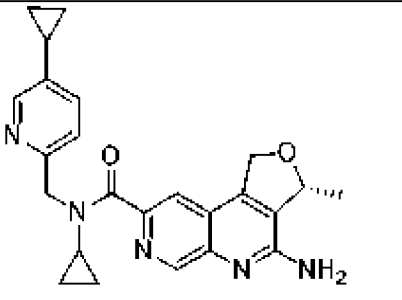
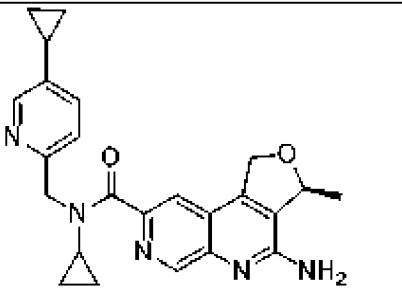
400		4-Амино-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	403
401		4-Амино-7-хлор-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	437,2
402		(3R)-4-Амино-N-(циклопропилметил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	495,2

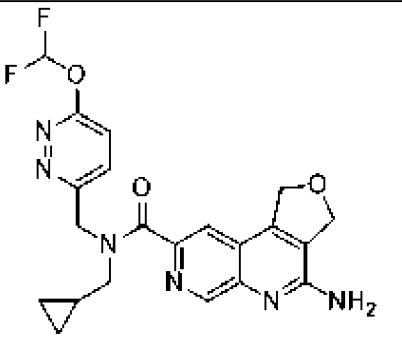
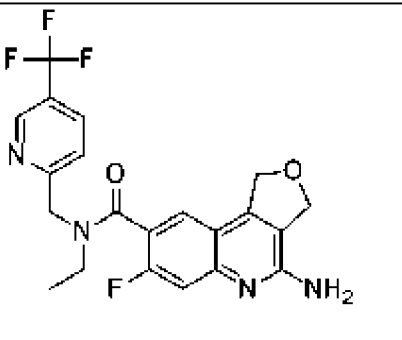
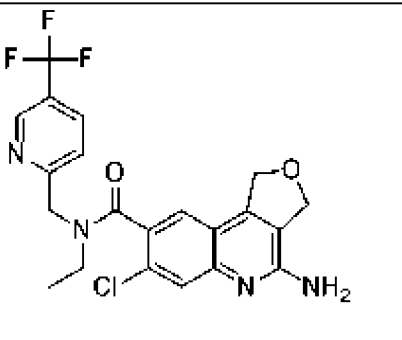
403		<p>(3S)-4-Амино-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	418,1
404		<p>(3R)-4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	403,2
405		<p>(3R)-4-Амино-N-циклопропил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	445,1

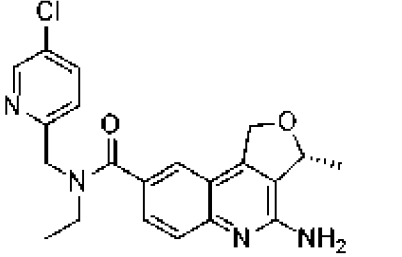
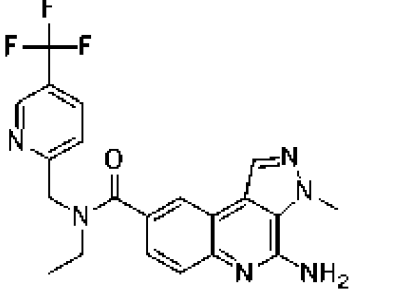
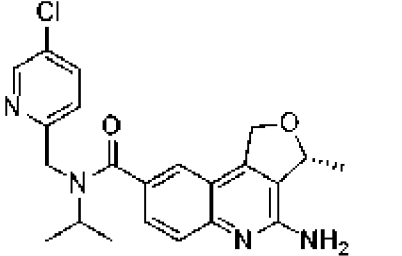
406		(3R)-4-Амино-N-((5-циклопропил-2-пиридирил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	418,1
407		(3S)-4-Амино-N-((5-циклопропил-2-пиридирил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	418,1
408		(3R)-4-Амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридирил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	432,2

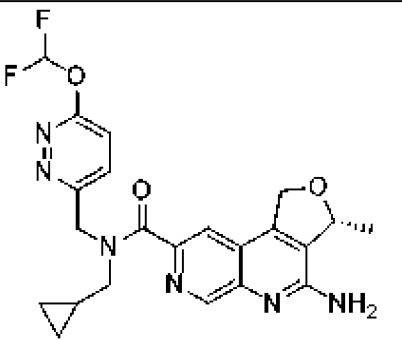
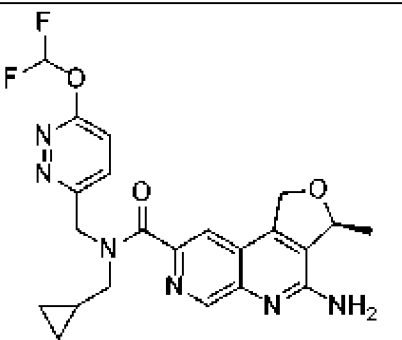
409		<p>(3R)-4-Амино-N- (бицикло[1.1.1]пентан- 1-ил)-N-((6-этокси-3- пиридазинил)метил)-3- метил-1,3- дигидрофууро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид</p>	НАТУ	447,2
410		<p>(3R)-4-Амино-N-((6- бром-3- пиридазинил)метил)-N- ((2R)-1-метокси-2- пропанил)-3-метил-1,3- дигидрофууро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид</p>	НАТУ	487,1
411		<p>(3R)-4-Амино-N,3- диметил-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1,3- дигидрофууро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид</p>	НАТУ	418,1

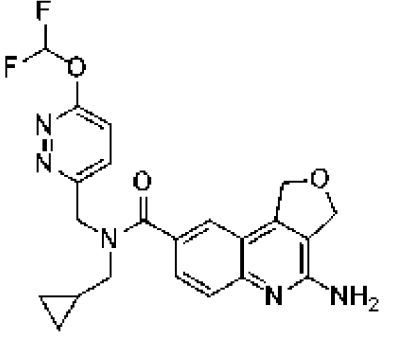
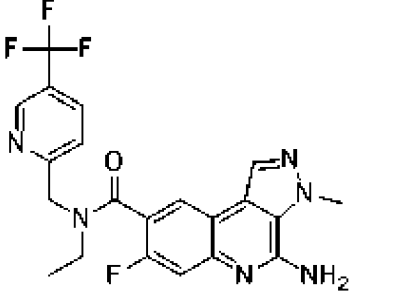
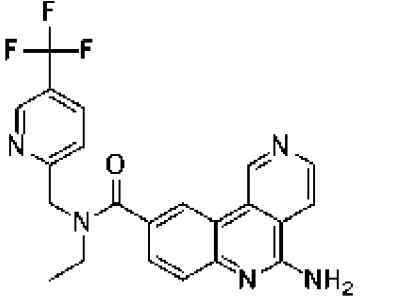
412		<p>(3R)-4-Амино-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	
413		<p>Метил-4-(6-(((4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-ил)карбонил)(метил)амино)метил)-3-пиридинил)-1-пиперазинкарбоксилат</p>	НАТУ	477,1
414		<p>(3S)-4-Амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	390,2

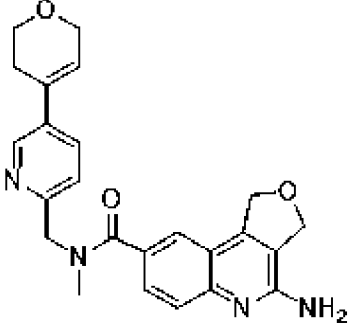
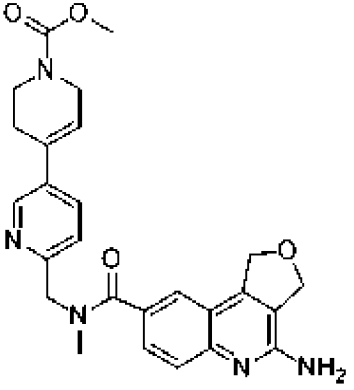
415		<p>(3R)-4-Амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	390,2
416		<p>(3R)-4-Амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	416,1
417		<p>(3S)-4-Амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	

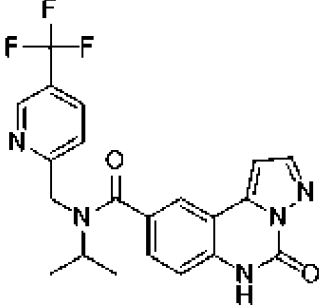
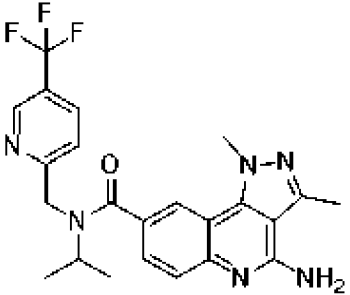
418		4-Амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	443
419		4-Амино-N-этил-7-фтор-N-((5-(трифторметил)-2-пиридирил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	435
420		4-Амино-7-хлор-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридирил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	451

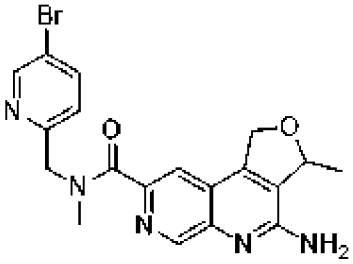
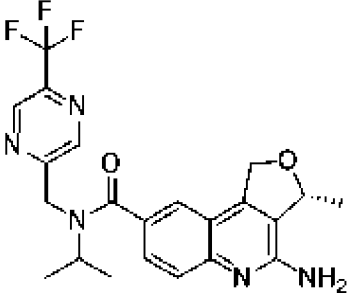
421		(3R)-4-Амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-этил-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	397
422		4-Амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	429
423		(3R)-4-Амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	411

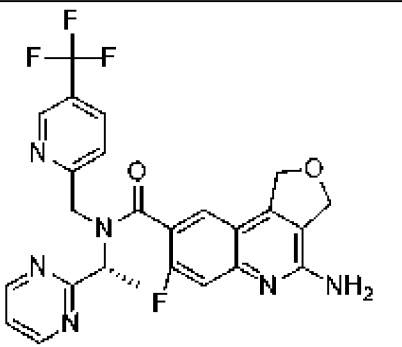
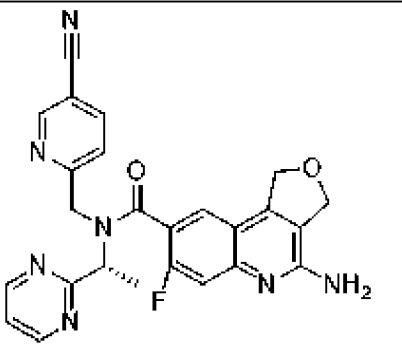
424		<p>(3R)-4-Амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	457
425		<p>(3S)-4-Амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	457

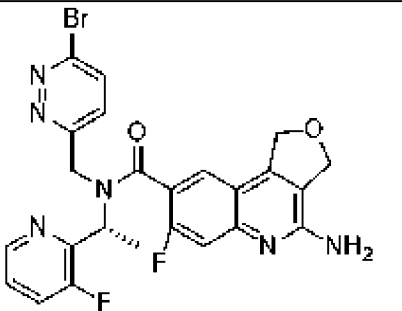
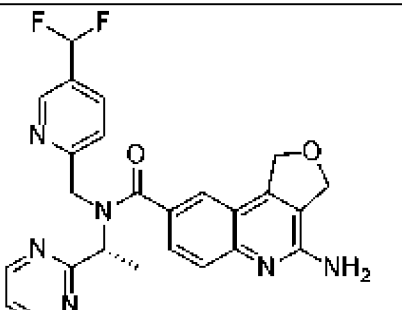
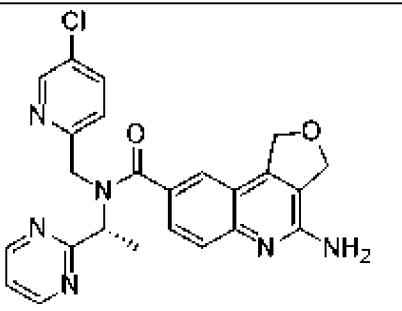
426		<p>4-Амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	442
427		<p>4-Амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридирил)метил)-3Н-пирозоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	447
428		<p>5-Амино-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридирил)метил)бензо[с][2,6]нафтиридин-9-карбоксамид</p>	НАТУ	426

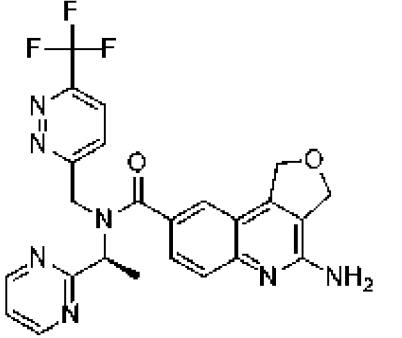
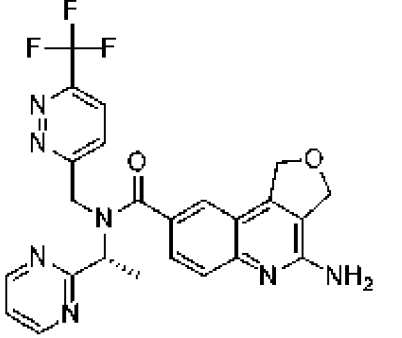
429		<p>4-Амино-N-((5-(3,6- дигидро-2H-пиран-4- ил)-2- пиридинил)метил)-N- метил-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хиолин-8- карбоксамид</p>	НАТУ	417,1
430		<p>Метил-6-((((4-амино- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с]хиолин-8- ил)карбонил)(метил)ам ино)метил)-3',6'- дигидро[3,4'- бипиридин]-1'(2'Н)- карбоксилат</p>	НАТУ	474,1

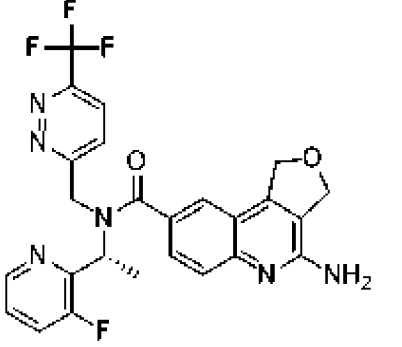
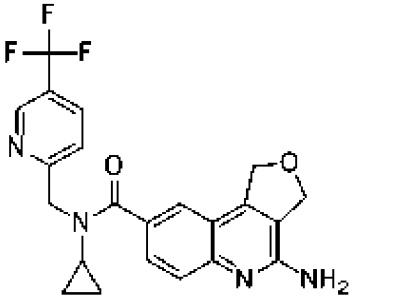
431		<p>5-Оксо-N-(2-пропанил)- N-((5-(трифторметил)- 2-пиридинил)метил)- 5,6- дигидропиразоло[1,5- с]хиназолин-9- карбоксамид</p>	НАТУ	430,2
432		<p>4-Амино-1,3-диметил- N-(2-пропанил)-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1H- пиразоло[4,3- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	НАТУ	457,2

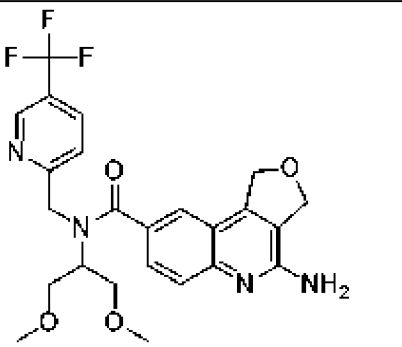
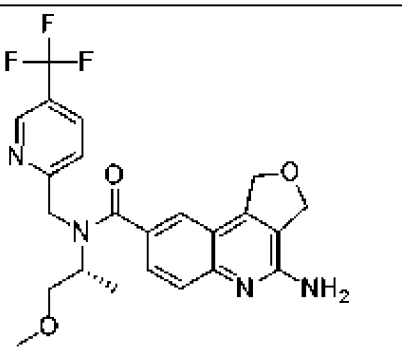
---		<p>(3R)-4-Амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>(3S)-4-Амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	428 и 430
434		<p>(3R)-4-Амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пирозинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НВТУ	446,2

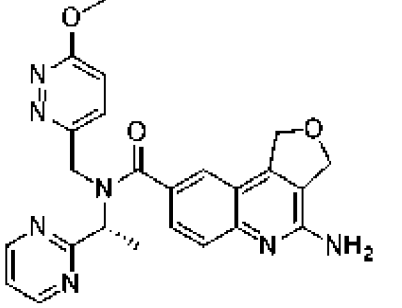
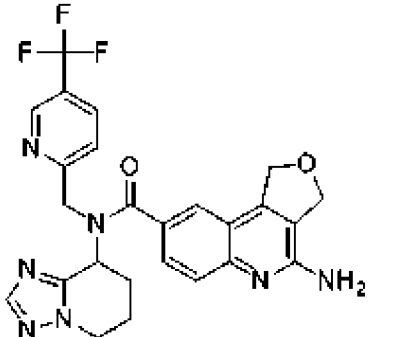
435		4-Амино-7-фтор-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	PyBroP	513,2
436		4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-7-фтор-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	PyBroP	470,2

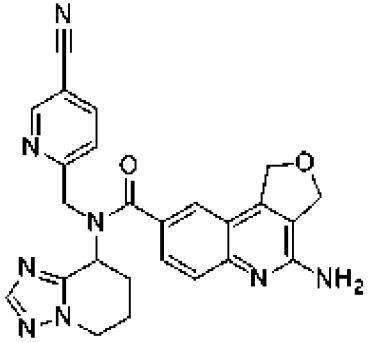
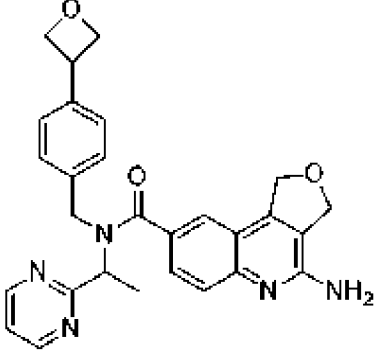
437		4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-7-фтор-N-((1R)-1-(3-фтор-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	541 и 543
438		4-Амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	477,2
439		4-Амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	461,2

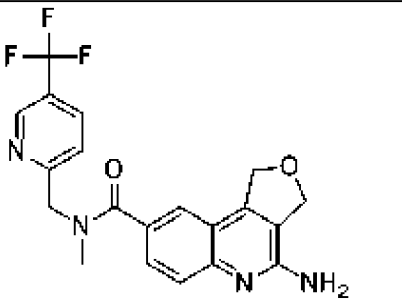
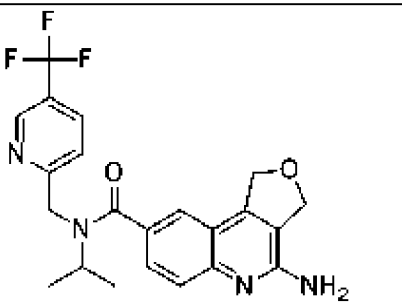
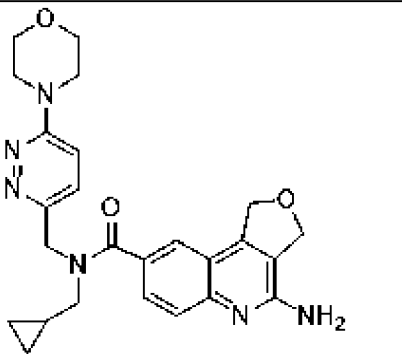
440		4-Амино-N-((1S)-1-(2-пиридинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	496,2
441		4-Амино-N-((1R)-1-(2-пиридинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	496,2

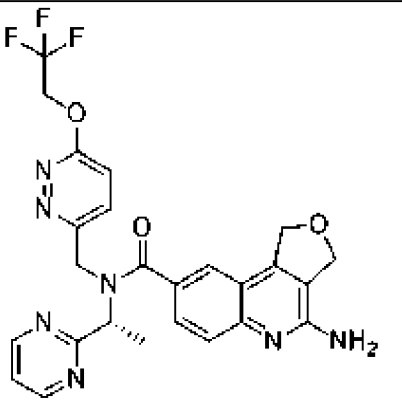
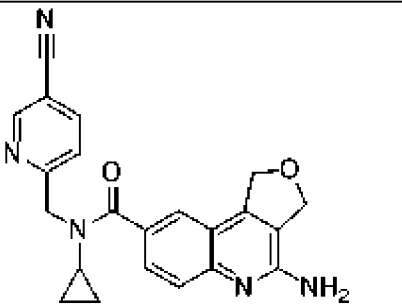
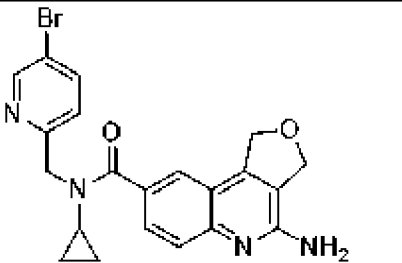
442		<p>4-Амино-N-((1R)-1-(3-фтор-2-пиридинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	513,2
443		<p>4-Амино-N-циклопропил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	429,2

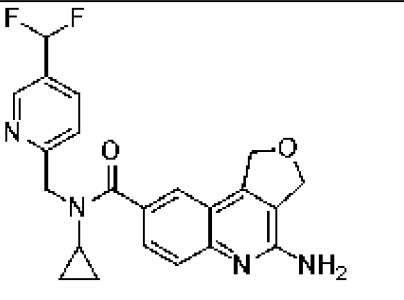
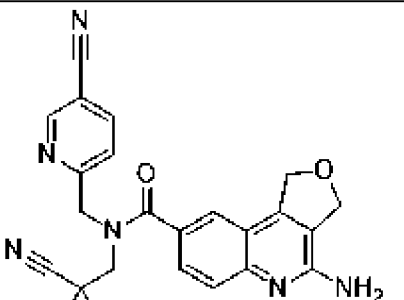
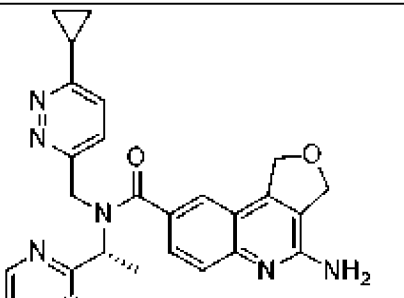
444		<p>4-Амино-N-(1,3- диметокси-2- пропанил)-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	PyBroP	491,2
445		<p>4-Амино-N-((2R)-1- метокси-2-пропанил)- N-((5-(трифторметил)- 2-пиридинил)метил)- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	PyBroP	461,2

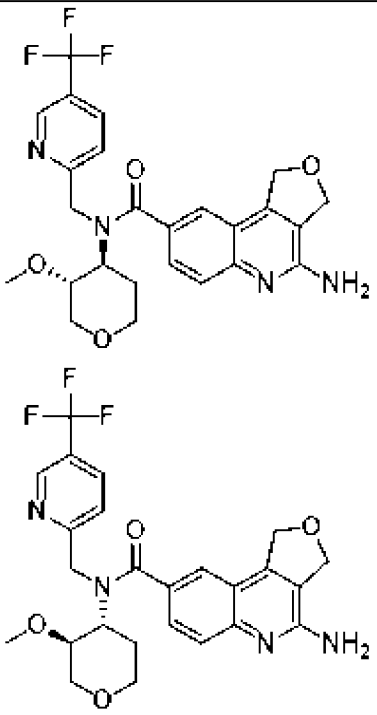
446		4-Амино-N-((6-метокси-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	458,2
---		4-Амино-N-((8R)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид и 4-Амино-N-((8S)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	510,2

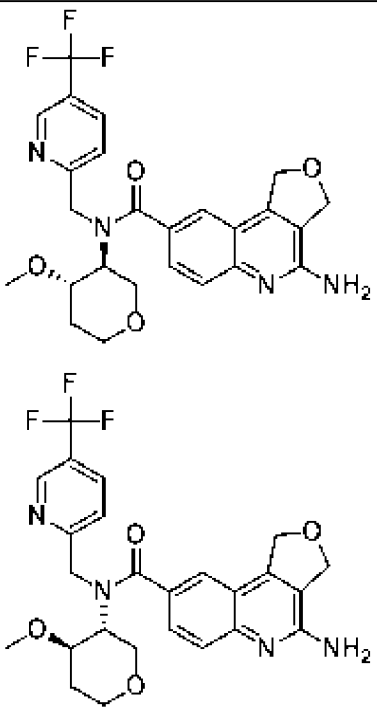
		<p>4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((8R)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((8S)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	467,2
		<p>4-Амино-N-(4-(3-оксетанил)бензил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>4-Амино-N-(4-(3-оксетанил)бензил)-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	481,6

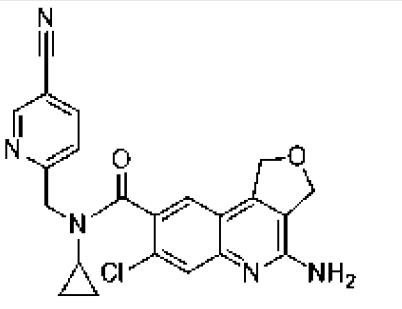
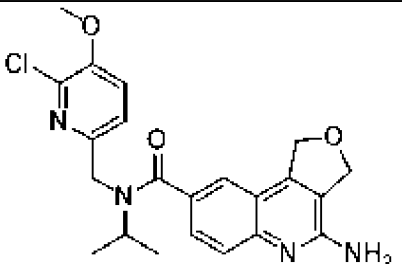
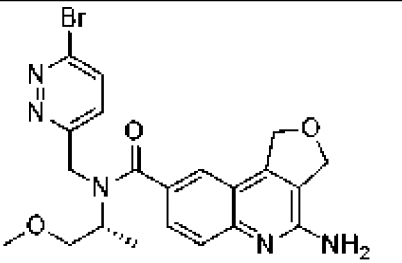
450		4-Амино-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	403,4
451		4-Амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	431,4
452		4-Амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(4-морфолинил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	461

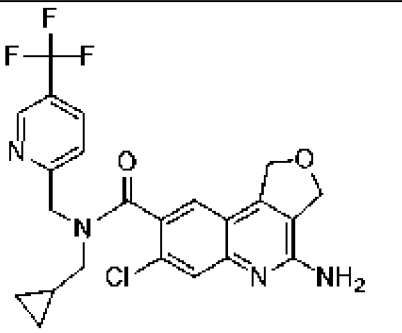
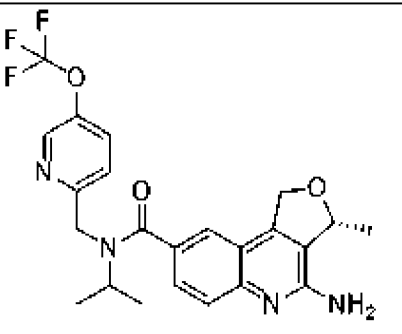
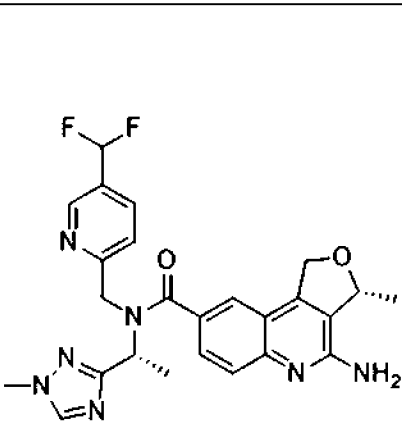
453		4-Амино-N-((1R)-1-(2-пиридинил)этил)-N-((6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	526,2
454		4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	386,1
455		4-Амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	439,0 и 441,0

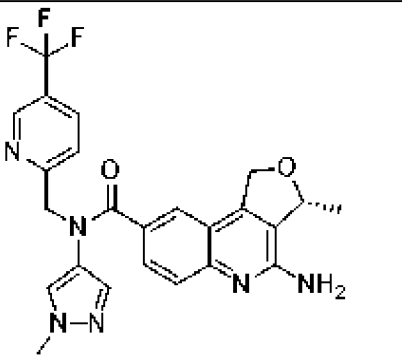
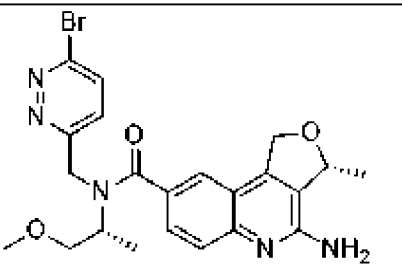
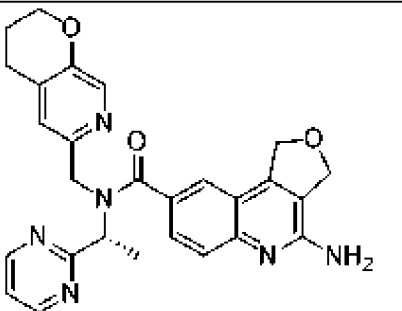
456		4-Амино-N-циклопропил-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	PyBroP	411,2
457		4-Амино-N-((1-цианоциклопропил)метил)-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	PyBroP	425
458		4-Амино-N-((6-циклопропил-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	PyBroP	468

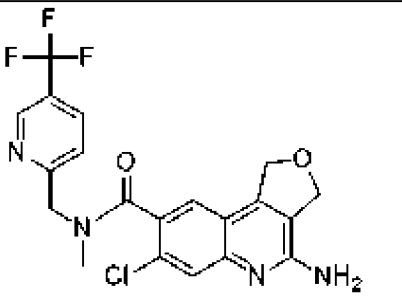
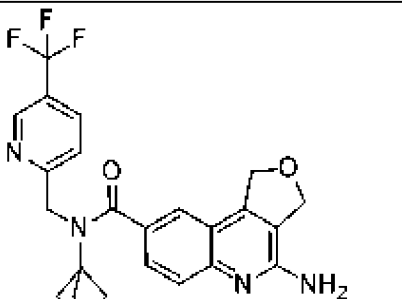
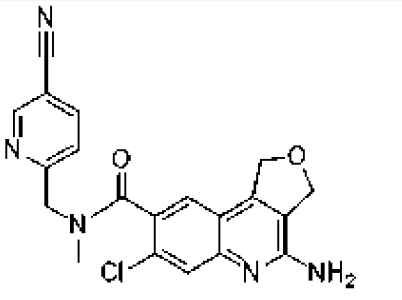
459		<p>4-Амино-N-((3R,4S)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>4-амино-N-((3S,4R)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	503,2
-----	---	--	--------	-------

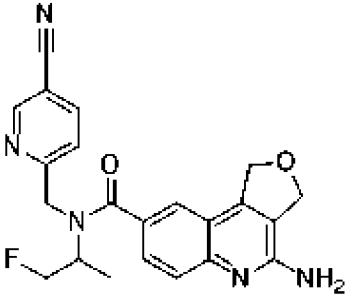
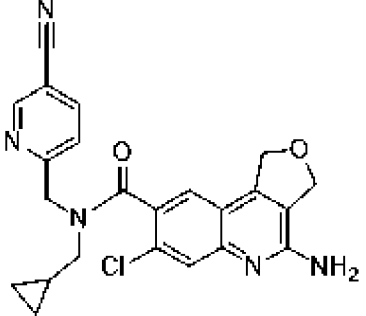
460		<p>4-Амино-N-((3R,4R)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>4-амино-N-((3S,4S)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	503,2
-----	---	--	--------	-------

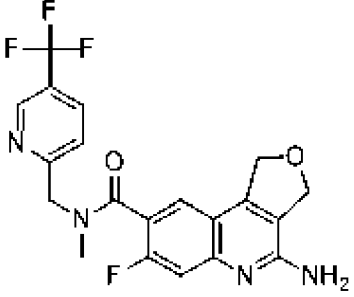
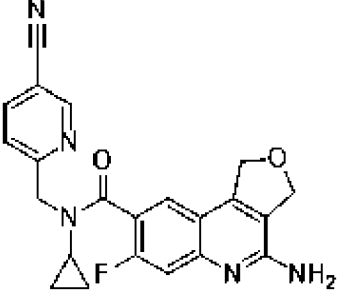
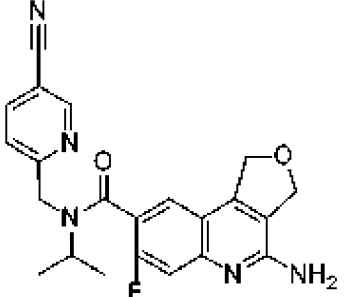
461		4-Амино-7-хлор-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	420,2
462		4-Амино-N-((6-хлор-5-метокси-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	427
463		4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	472,1 и 474,1

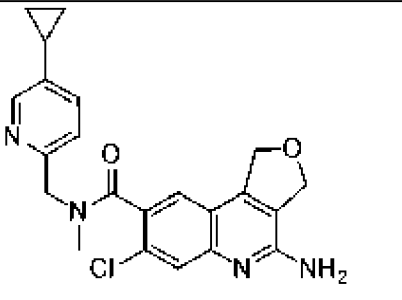
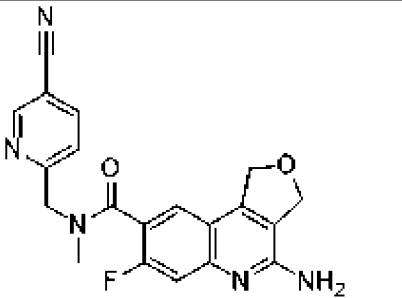
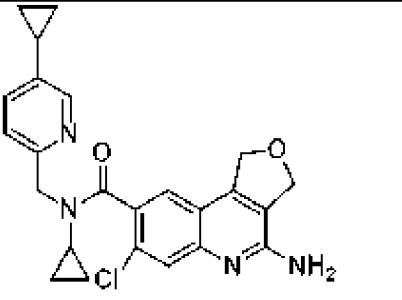
464		4-Амино-7-хлор-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	477,2
465		(3R)-4-Амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметокси)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	461,2
		(3R)-4-Амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-((1R)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	494

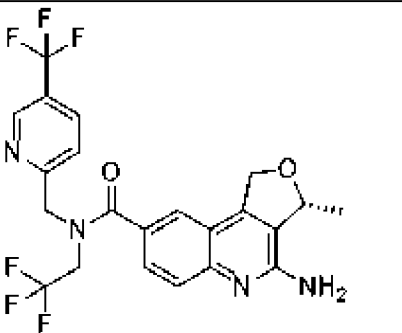
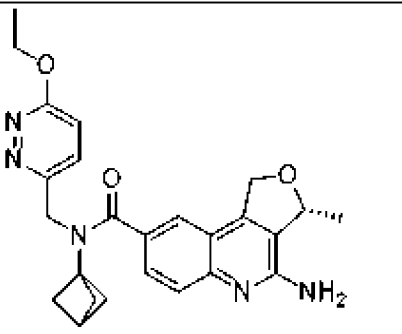
467		(3R)-4-Амино-3-метил- N-(1-метил-1H- пирозол-4-ил)-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1,3- дигидрофууро[3,4- с]хиолин-8- карбоксамид	PyBroP	483,1
468		(3R)-4-Амино-N-((6- бром-3- пиридазинил)метил)-N- ((2R)-1-метокси-2- пропанил)-3-метил-1,3- дигидрофууро[3,4- с]хиолин-8- карбоксамид	PyBroP	486,0 и 488,0
469		4-Амино-N-(3,4- дигидро-2H- пирано[2,3-с]пиридин- 6-илметил)-N-((1R)-1- (2-пиримидинил)этил)- 1,3-дигидрофууро[3,4- с]хиолин-8- карбоксамид	PyBroP	483,2

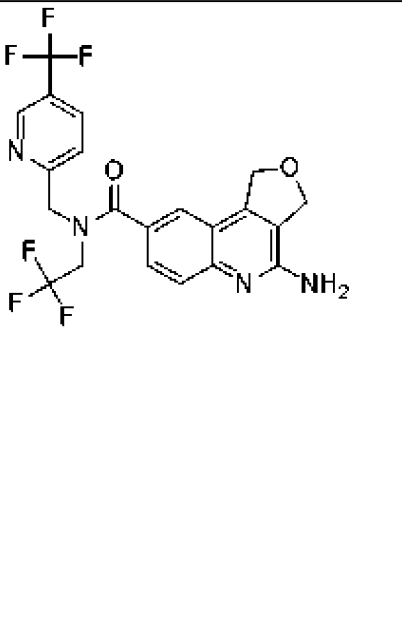
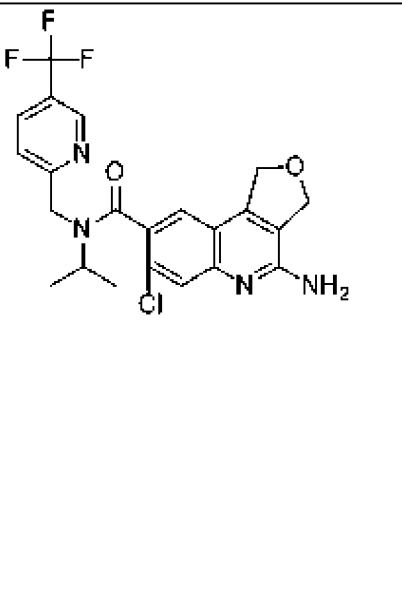
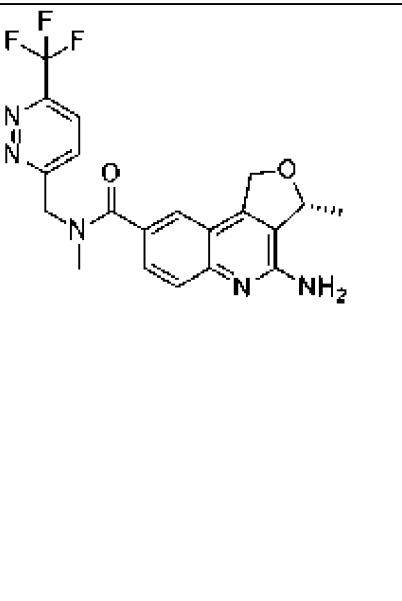
470		4-Амино-7-хлор-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	437,2
471		4-Амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	455,2
472		4-Амино-7-хлор-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	394

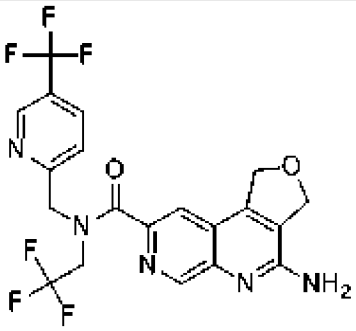
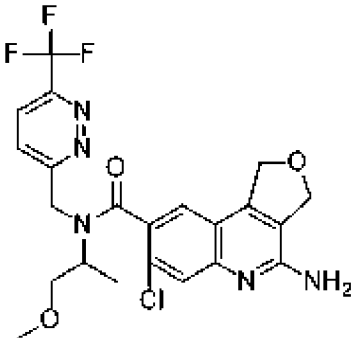
473		<p>4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((2R)-1-фтор-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((2S)-1-фтор-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	406,2
474		<p>4-Амино-7-хлор-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(циклопропилметил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	434

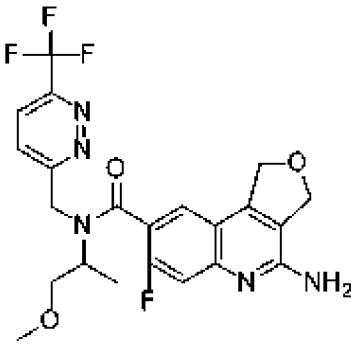
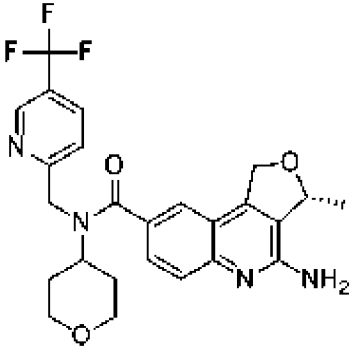
475		4-Амино-7-фтор-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	PyBroP	421,2
476		4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-7-фтор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	PyBroP	404,1
477		4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-7-фтор-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	PyBroP	406,2

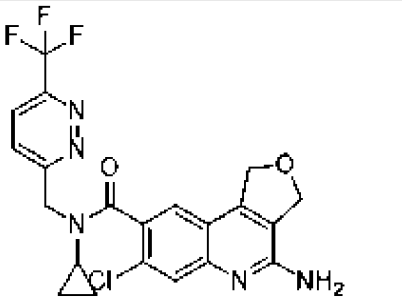
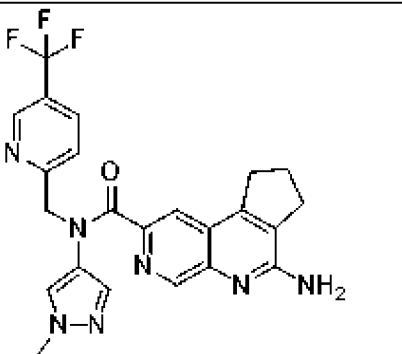
478		4-Амино-7-хлор-N-((5-циклопропил-2-пиридирил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	PyBroP	409,1
479		4-Амино-N-((5-циано-2-пиридирил)метил)-7-фтор-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	PyBroP	378,1
480		4-Амино-7-хлор-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридирил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	PyBroP	435,2

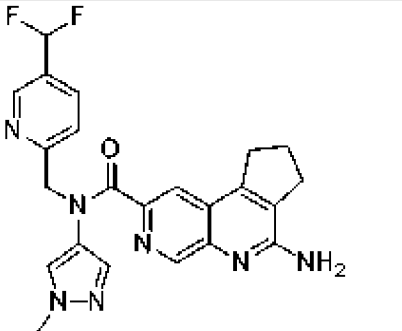
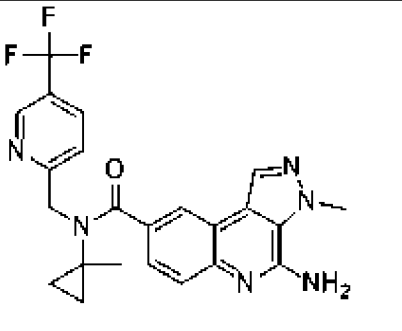
481		(3R)-4-Амино-3-метил- N-(2,2,2-трифторэтил)- N-((5-(трифторметил)- 2-пиридинил)метил)- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	PyBroP	485,2
482		(3R)-4-Амино-N- (бицикло[1.1.1]пентан- 1-ил)-N-((6-этокси-3- пиридазинил)метил)-3- метил-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	PyBroP	446,2

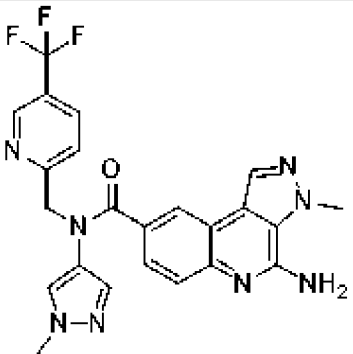
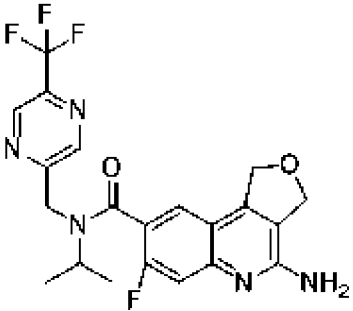
483		4-Амино-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	471,1
484		4-Амино-7-хлор-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	465,1
485		(3R)-4-Амино-N,3-диметил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	418,1

486		4-Амино-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	PyBroP	472,1
---		4-Амино-7-хлор-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид и 4-амино-7-хлор-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	496,1

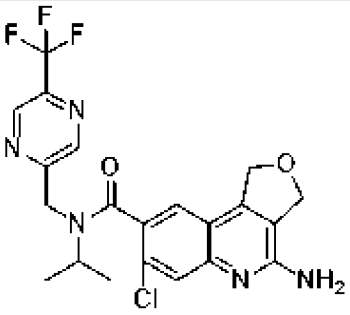
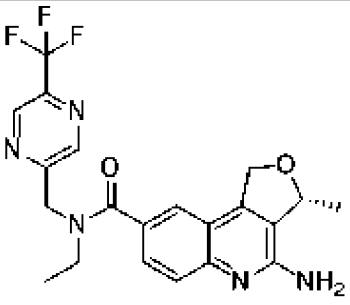
		<p>4-Амино-7-фтор-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>4-амино-7-фтор-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	480,2
489		<p>(3R)-4-Амино-3-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	487,2

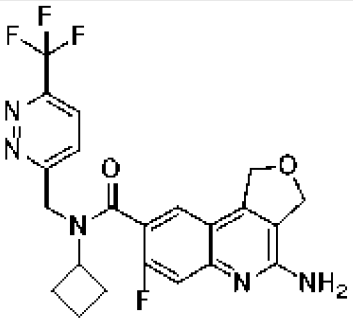
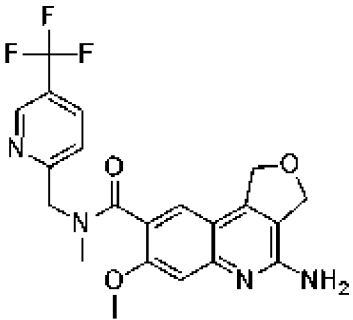
<p>...</p>		<p>4-Амино-7-хлор-N-циклопропил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	<p>PyBroP</p>	<p>464,1</p>
<p>...</p>		<p>6-Амино-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-8,9-дигидро-7Н-циклопента[с][1,7]нафт иридин-2-карбоксамид</p>	<p>PyBroP</p>	<p>468,2</p>

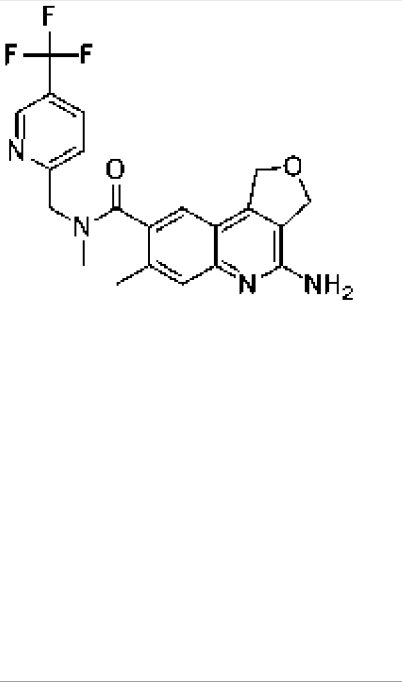
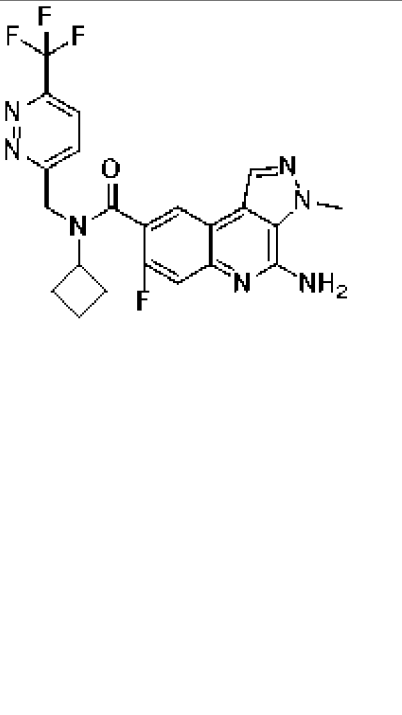
		<p>6-Амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридирил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,7]нафт иридин-2-карбоксамид</p>	PyBroP	450,2
		<p>4-Амино-3-метил-N-(1-метилциклопропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридирил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	455,2

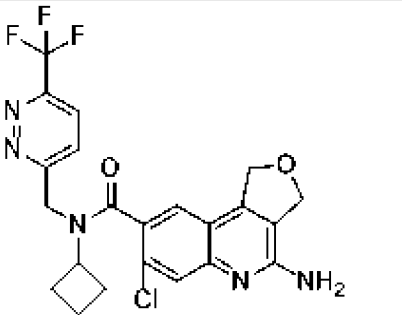
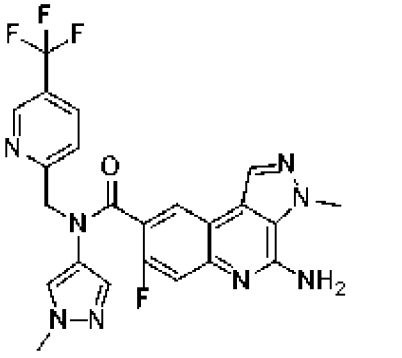
---		<p>4-Амино-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридирил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	481,2
---		<p>4-Амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	450,2

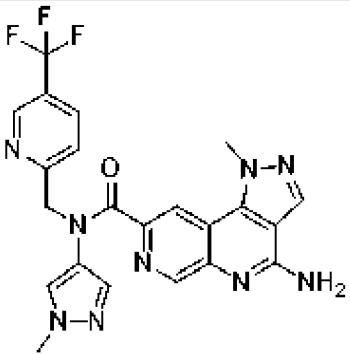
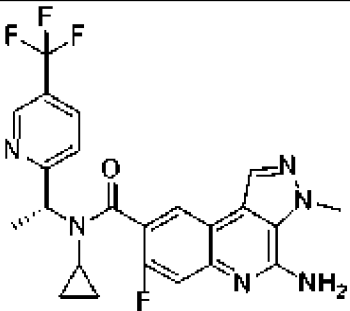
		<p>4-Амино-N-этил-7-фтор-N-((5-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	436,15
		<p>4-Амино-7-хлор-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	452,05

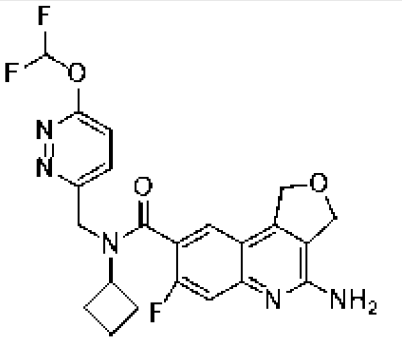
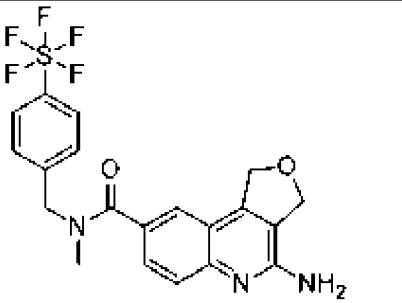
		<p>4-Амино-7-хлор-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	466,2
		<p>(3R)-4-Амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	432,2

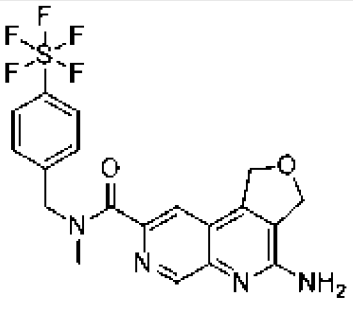
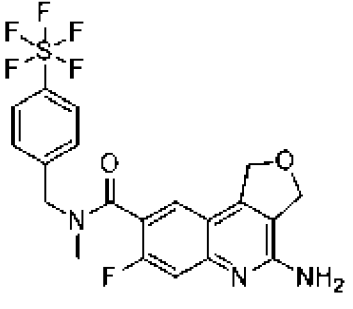
---		<p>4-Амино-N-циклобутил-7-фтор-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	462,2
		<p>4-Амино-7-метокси-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридирил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	433,2

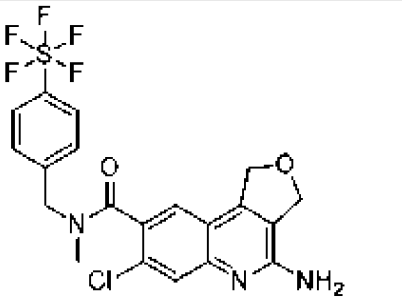
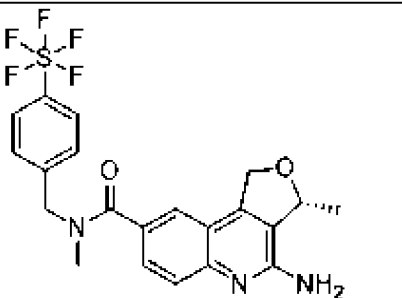
---		4-Амино-N,7-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	PyBroP	417
---		4-Амино-N-циклобутил-7-фтор-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-3Н-пиразоло[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид	PyBroP	474,2

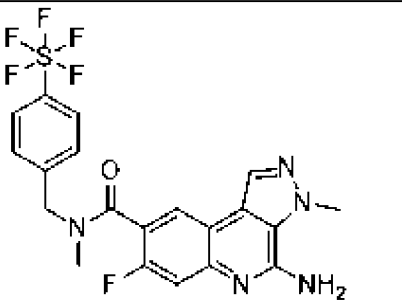
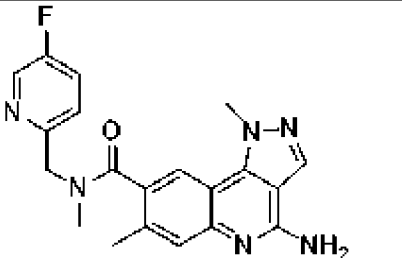
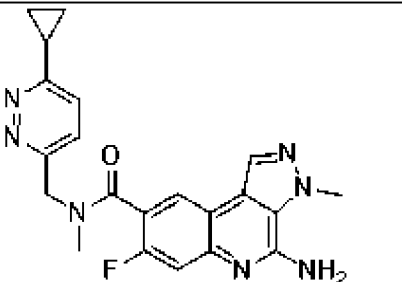
---		4-Амино-7-хлор-N-циклобутил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	478,2
---		4-Амино-7-фтор-3-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	PyBroP	499,2

---		<p>4-Амино-1-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридирил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	481,9
---		<p>4-Амино-N-циклопропил-7-фтор-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридирил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	PyBroP	473

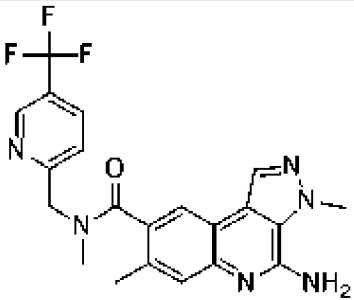
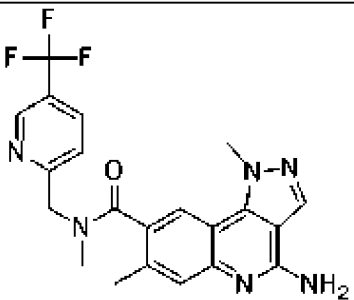
---		<p>4-Амино-N-циклобутил-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-7-фтор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	460,15
---		<p>4-Амино-N-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~сульфанил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	460,9

		<p>4-Амино-N-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	<p>ТВТУ</p>	<p>461,8</p>
		<p>4-Амино-7-фтор-N-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	<p>ТВТУ</p>	<p>478,7</p>

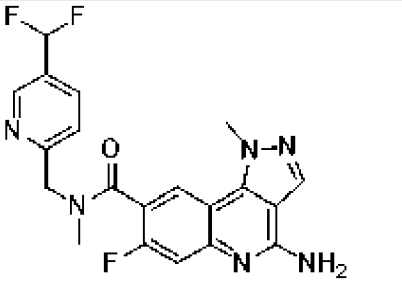
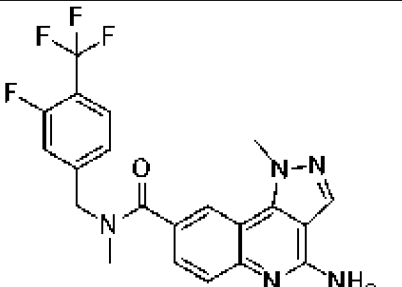
---		<p>4-Амино-7-хлор-N-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	494,8
		<p>(3R)-4-Амино-N,3-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	474,8

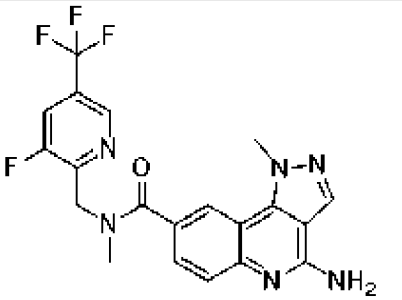
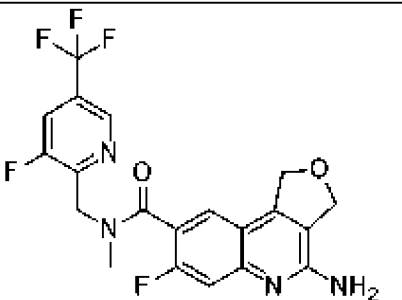
---		<p>4-Амино-7-фтор-N,3- диметил-N-(4- (пентафтор-лямбда~6~- сульфанил)бензил)-3Н- пиразоло[3,4- с]хиолин-8- карбоксамид</p>	ТВТУ	490,7
---		<p>4-Амино-N-((5-фтор-2- пиридинил)метил)- N,1,7-триметил-1Н- пиразоло[4,3- с]хиолин-8- карбоксамид</p>	ТВТУ	379,2
---		<p>4-Амино-N-((6- циклопропил-3- пиридазинил)метил)-7- фтор-N,3-диметил-3Н- пиразоло[3,4- с]хиолин-8- карбоксамид</p>	ТВТУ	406,2

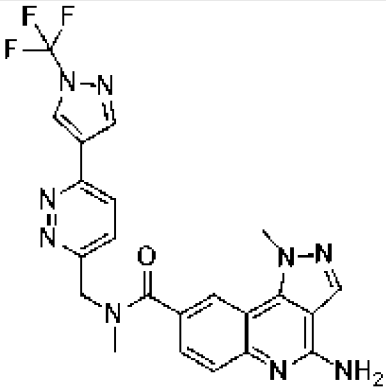
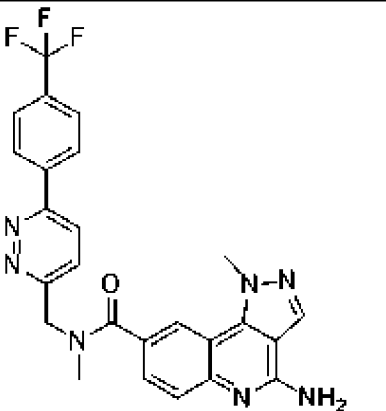
---		<p>4-Амино-N-((6-циклопропил-3-пиридазинил)метил)-7-фтор-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	406,2
---		<p>4-Амино-7-хлор-N-((6-циклопропил-3-пиридазинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	410,2

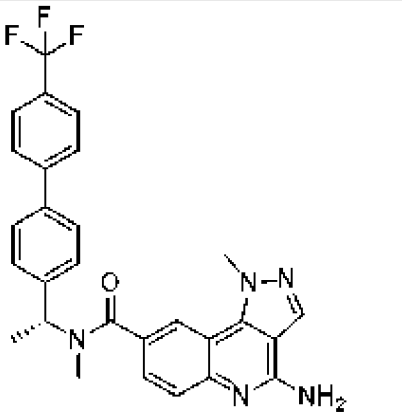
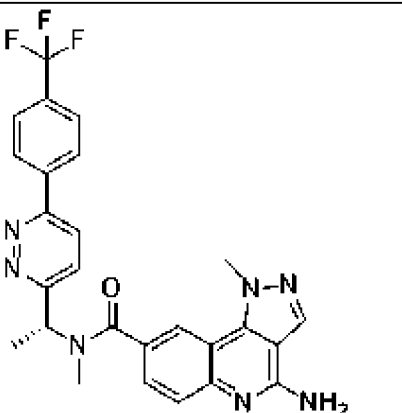
---		<p>4-Амино-N,3,7- триметил-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-3Н- пирозоло[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	ТВТУ	429,2
		<p>4-Амино-N,1,7- триметил-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1Н- пирозоло[4,3- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	ТВТУ	429,2

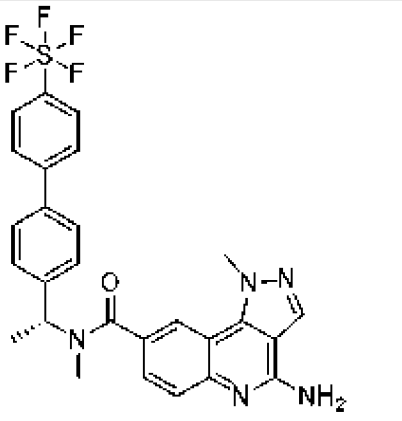
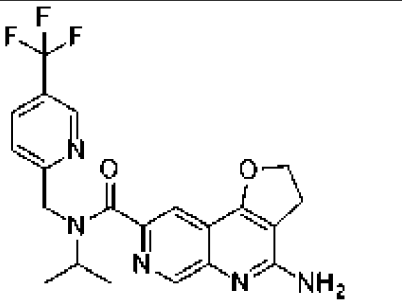
---		<p>4-Амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-7-фтор-3-метил-N-(2-пропанил)-1H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	433,0
---		<p>4-Амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	380,9
---		<p>4-Амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	397,0

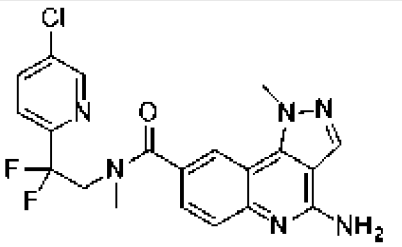
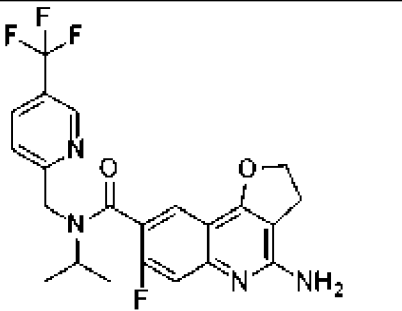
---		<p>4-Амино-N-((5- (дифторметил)-2- пиридинил)метил)-7- фтор-N,1-диметил-1Н- пиразоло[4,3- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	ТВТУ	415,9
---		<p>4-Амино-N-(3-фтор-4- (трифторметил)бензил) -N,1-диметил-1Н- пиразоло[4,3- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	ТВТУ	432,1

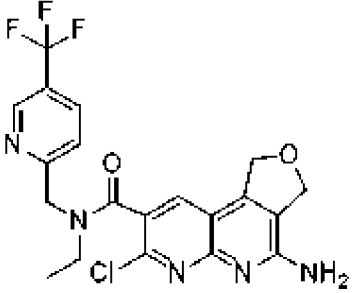
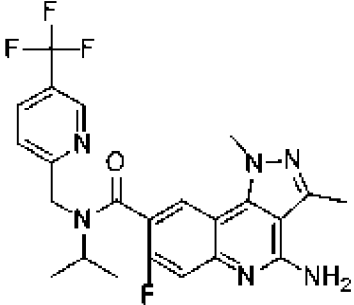
---		<p>4-Амино-N-((3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	433,1
---		<p>4-Амино-7-фтор-N-((3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	439,1

---		<p>4-Амино-N,1-диметил-N-((6-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	482,2
---		<p>4-Амино-N,1-диметил-N-((6-(4-(трифторметил)фенил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	492,1

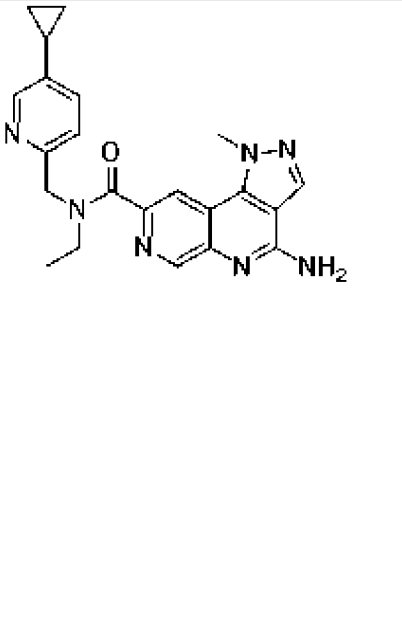
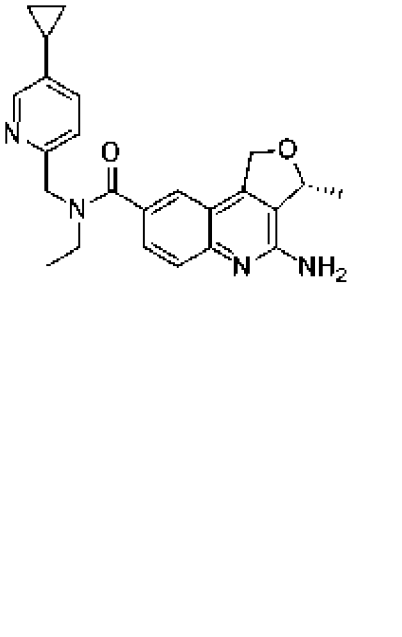
---		<p>4-Амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	504,2
---		<p>4-Амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(6-(4-(трифторметил)фенил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	506,2

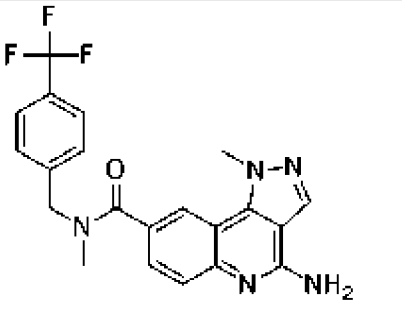
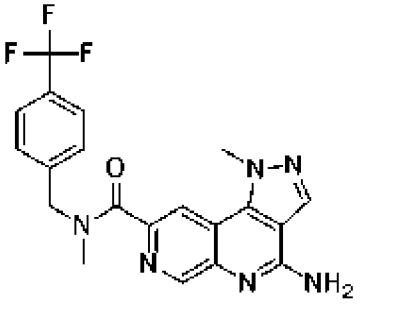
---		<p>4-Амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(4'-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)[бифенил]-4-ил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	563,2
---		<p>4-Амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	432,1

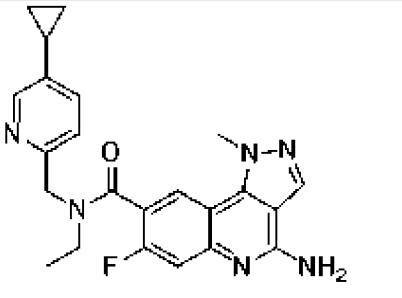
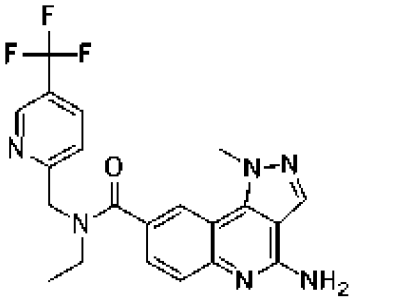
---		<p>4-Амино-N-(2-(5-хлор-2-пиридинил)-2,2-дифторэтил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	431,0
		<p>4-Амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	449,0

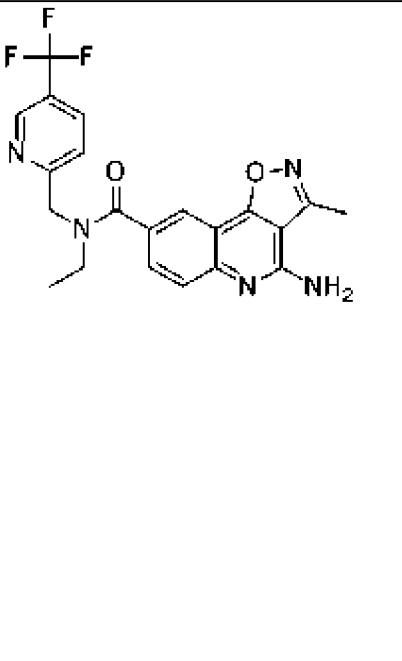
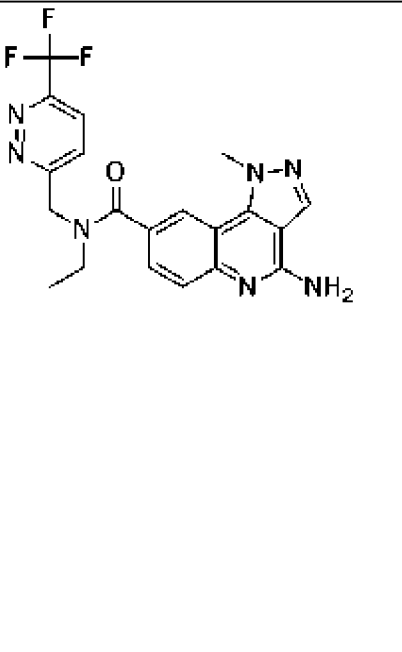
---		<p>4-Амино-7-хлор-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	451,9
---		<p>4-Амино-7-фтор-1,3-диметил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	475,1

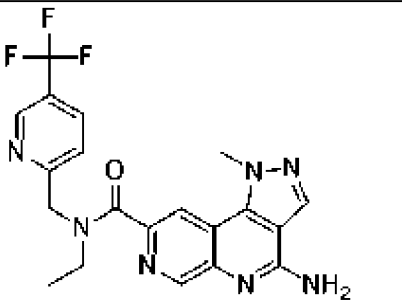
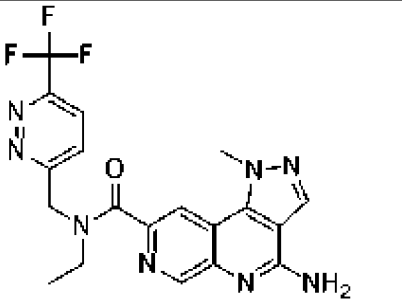
---		<p>4-Амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	389,0
---		<p>4-Амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-этил-1-метил-1Н-пирозоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	401,0

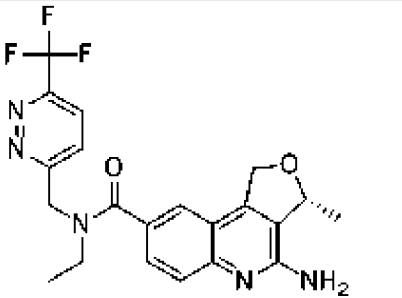
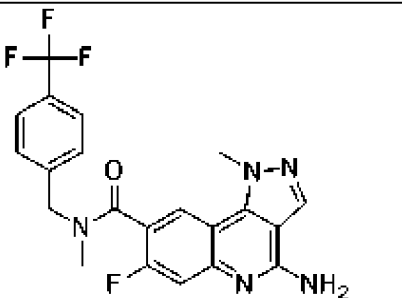
---		<p>4-Амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-этил-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	402,0
---		<p>(3R)-4-Амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-этил-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	403,0

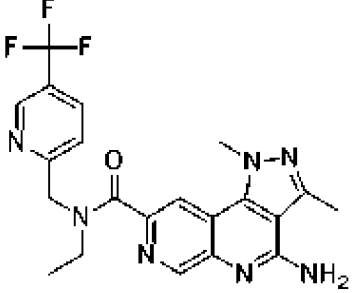
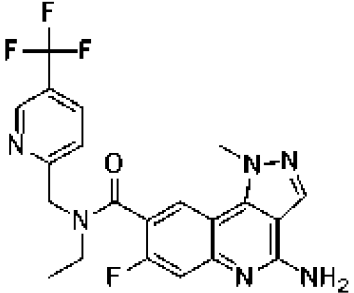
---		<p>4-Амино-N,1-диметил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	414,0
---		<p>4-Амино-N,1-диметил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	415,0

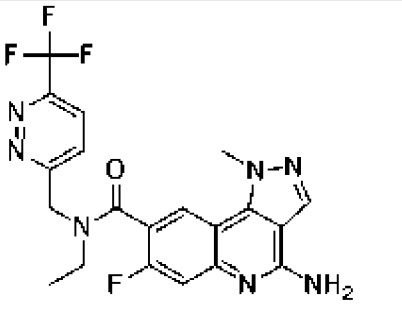
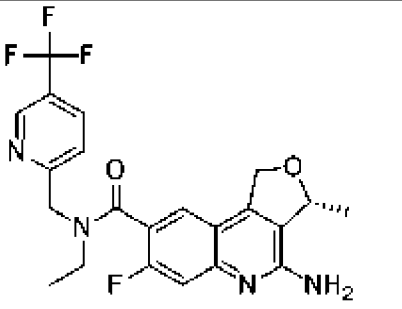
---		<p>4-Амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-этил-7-фтор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	419,0
		<p>4-Амино-N-этил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	429,0

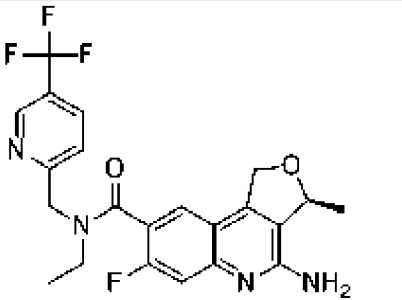
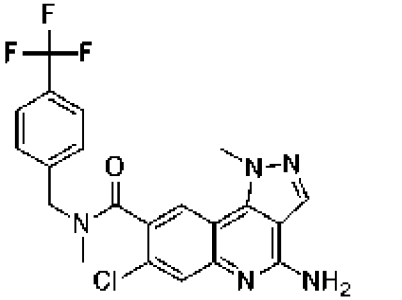
---		<p>4-Амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)[1,2]оксазоло[4,5-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	430,0
---		<p>4-Амино-N-этил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	430,0

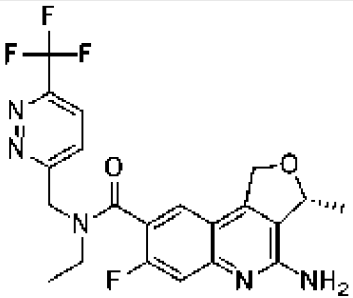
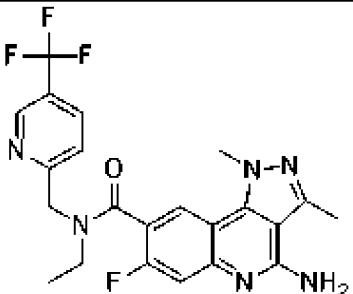
---		<p>4-Амино-N-этил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пирозоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	430,0
---		<p>4-Амино-N-этил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пирозоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	431,0

		<p>(3R)-4-Амино-N-этил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	432,0
		<p>4-Амино-7-фтор-N,1-диметил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	432,0

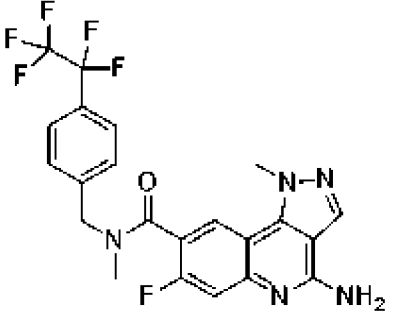
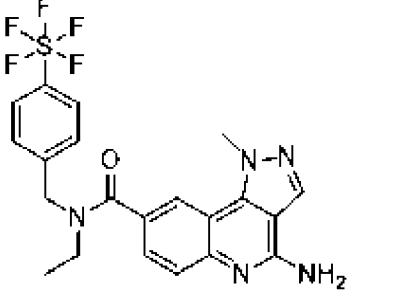
---		4-Амино-N-этил-1,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пирозоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	НАТУ	444,0
		4-Амино-N-этил-7-фтор-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пирозоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	НАТУ	447,0

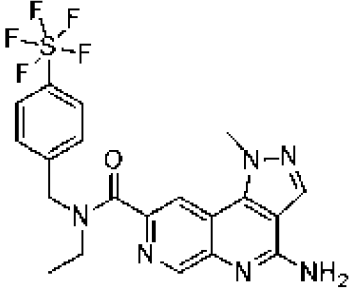
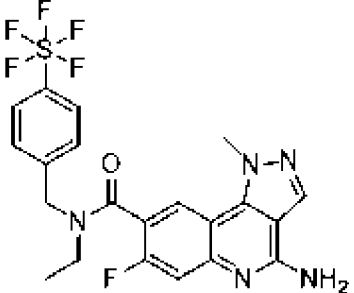
---		<p>4-Амино-N-этил-7-фтор-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	448,0
---		<p>(3R)-4-Амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	449,0

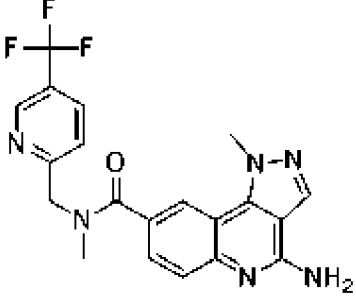
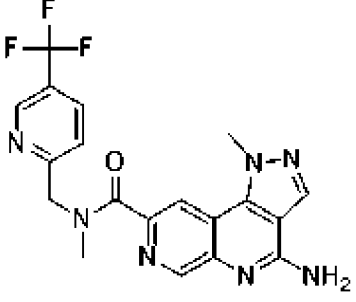
---		<p>(3S)-4-Амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	449,0
---		<p>4-Амино-7-хлор-N,1-диметил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	448,0

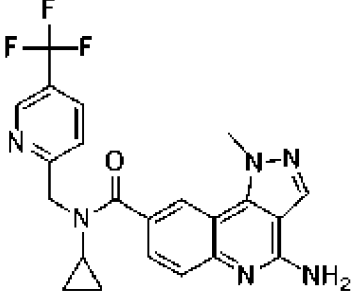
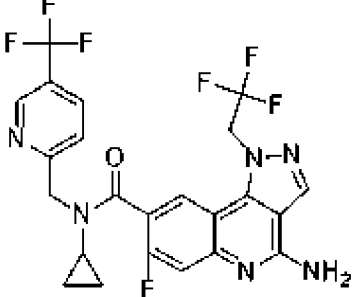
---		<p>(3R)-4-Амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	450,1
		<p>4-Амино-N-этил-7-фтор-1,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	461,0

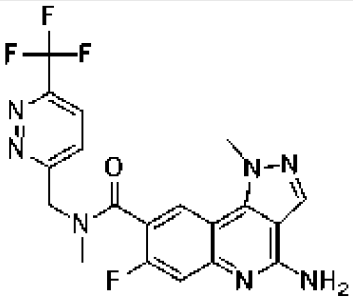
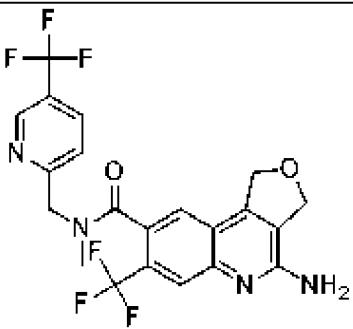
---		<p>4-Амино-N,1-диметил-N-(4-(пентафторэтил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	464,0
---		<p>4-Амино-N,1-диметил-N-(4-(пентафторэтил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	465,0

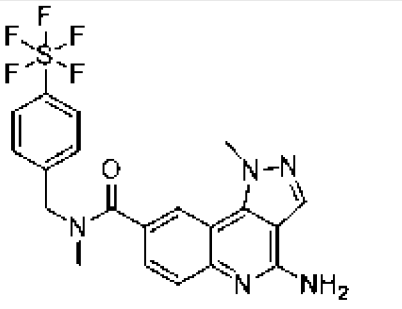
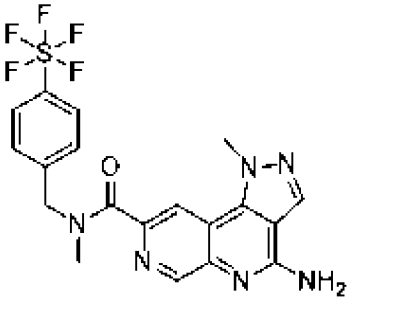
---		<p>4-Амино-7-фтор-N,1- диметил-N-(4- (пентафторэтил)бензил) -1Н-пиразоло[4,3- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	НАТУ	482,0
---		<p>4-Амино-N-этил-1- метил-N-(4-(пентафтор- лямбда~б~- сульфанил)бензил)-1Н- пиразоло[4,3- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	НАТУ	486,0

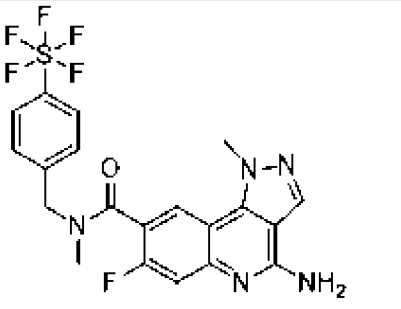
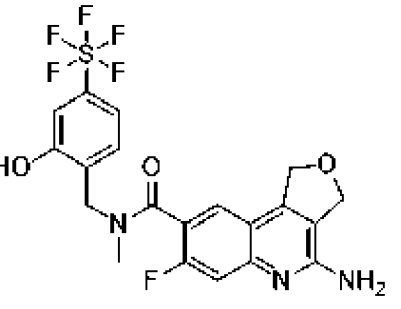
		<p>4-Амино-N-этил-1-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]наптиридин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	487,0
---		<p>4-Амино-N-этил-7-фтор-1-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	НАТУ	504,0

---		<p>4-Амино-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	415,0
---		<p>4-Амино-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	415,9

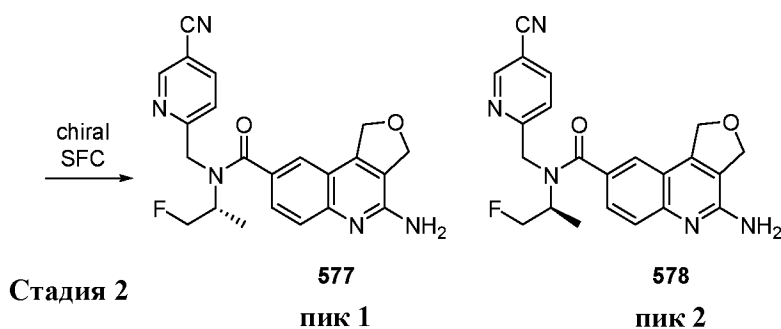
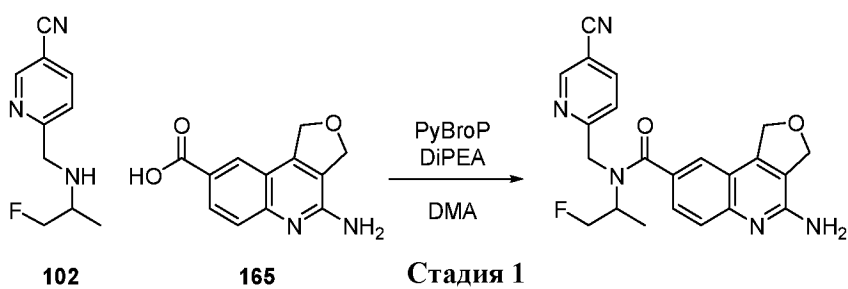
---		<p>4-Амино-N-циклопропил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	441,2
---		<p>4-Амино-N-циклопропил-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	527,2

---		<p>4-Амино-7-фтор-N,1- диметил-N-((6- (трифторметил)-3- пиридазинил)метил)- 1H-пиразоло[4,3- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	ТВТУ	433,9
---		<p>4-Амино-N-метил-7- (трифторметил)-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	ТВТУ	471,1

---		<p>4-Амино-N,1-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	472,9
---		<p>4-Амино-N,1-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	473,2

---		<p>4-Амино-7-фтор-N,1-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	490,8
		<p>4-Амино-7-фтор-N-(2-гидрокси-4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	ТВТУ	494,8

[0250] Примеры 577 и 578. 4-Амино-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(1-фторпропан-2-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид



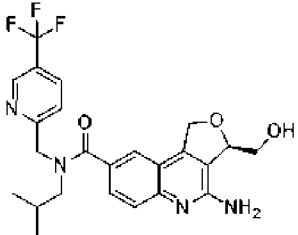
[0251] Стадия 1. В перемешиваемую смесь 4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-

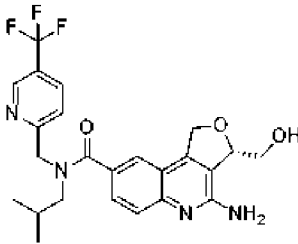
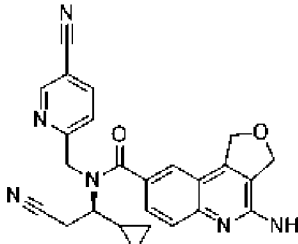
8-карбоновой кислоты (**215**, 131 мг, 0,569 ммоль), 6-(((1-фторпропан-2-ил)амино)метил)никотинитрила (**102**, 100 мг, 0,518 ммоль) и бромтри(пирролидин-1-ил)фосфония гексафторфосфата(V) (483 мг, 1,035 ммоль, Aldrich) в DMAC (1,5 мл) добавляли при к. т. N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (201 мг, 0,271 мл, 1,553 ммоль, Aldrich). Полученную смесь быстро подвергали воздействию ультразвука и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Неочищенную смесь загружали непосредственно на предколонку с силикагелем (25 г) и подвергали комбинированной колоночной флэш-хроматографии с применением колонки ISCO Gold на 12 г с элюированием смесью MeOH/DCM (15 мин., от 0% до 18%) (2×) с получением двух порций требуемого продукта. Менее чистую порцию растворяли в смеси DMSO/метанол/TFA и подвергали препаративной HPLC с обращенной фазой (препаративная колонка Gemini™ C18 10 мкм; Phenomenex; градиентное элюирование от 10 до 75% MeCN в воде, где оба растворителя содержат 0,1% TFA, 15 мин. в способе, рассчитаном на 24 мин.) с получением 140 мг 2,2,2-трифторацетата 4-амино-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(1-фторпропан-2-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид в виде белого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 406,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (МЕТАНОЛ-d₄, 400 МГц) δ 8,89 (s, 1H), 8,0-8,3 (m, 1H), 7,4-7,9 (m, 4H), 6,1-6,1 (m, 1H), 5,4-5,6 (m, 2H), 5,1-5,3 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,2-4,6 (m, 3H), 1,1-1,5 (m, 3H). ¹⁹F ЯМР (МЕТАНОЛ-d₄, 376 МГц) δ -221,55 (br s, 1F).

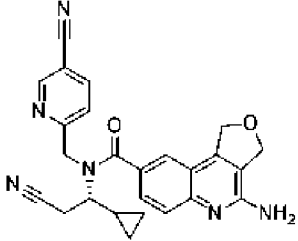
[0252] Стадия 2. Рацемат очищали с помощью препаративной SFC с применением колонки Chiral Technologies OJ (250 × 21 мм, 5 мм) с помощью подвижной фазы, представляющей собой 75% жидкого CO₂ и 25% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 80 мл/мин. Более эффективный (измеренный в отношении IC₅₀ в анализе жизнеспособности клеток НСТ116 с отсутствием МТАР) энантиомер обозначали как (*R*)-; менее эффективный (измеренный в отношении IC₅₀ в анализе жизнеспособности клеток НСТ116 с отсутствием МТАР) энантиомер обозначали как (*S*)-. 1-й пик элюирования представлял собой (*R*)-4-амино-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(1-фторпропан-2-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид (**577**, 54,0 мг, 0,133 ммоль, выход 25,7%). 2^{ой} пик элюирования представлял собой (*S*)-4-амино-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(1-фторпропан-2-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид (**578**, 56,1 мг, 0,138 ммоль, выход 26,7%). *Масса/заряд* (ESI): 406,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц) δ 8,99 (d, 1H, J=1,8 Гц), 8,26 (br s, 1H), 7,56 (br s, 4H), 6,67 (br s, 2H), 5,34 (br s, 2H), 5,01 (br s, 2H), 4,7-4,9 (m, 2H), 4,2-4,7 (m, 3H), 3,1-3,3 (m, 1H), 1,15 (br s, 3H).

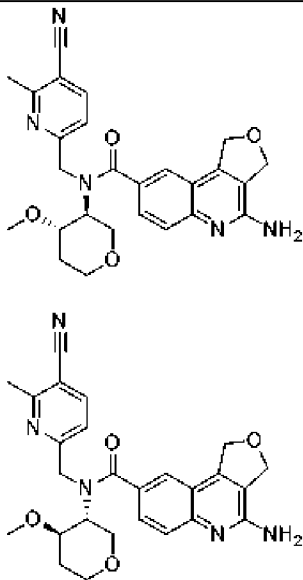
[0253] Соединения в таблице 19 получали способом, сходным с таковым, описанным для примера **577** и **578** с применением указанного реагента для реакции сочетания.

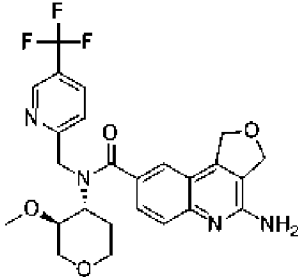
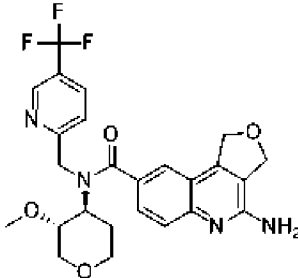
Таблица 19

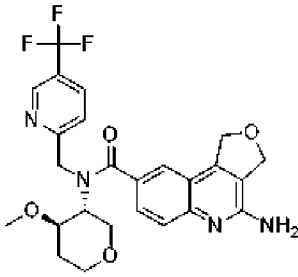
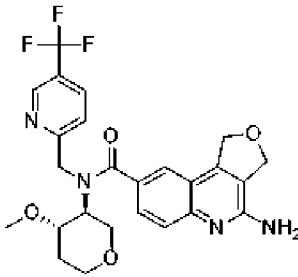
№	Структура	Название	Масса /заряд (ESI): (M+H) ⁺	Реагент для реакции сочетания	SFC
		(3R)-4-Амино-3-(гидроксиметил)-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	475,2	НАТУ	1-й пик, колонка Chiralpak IA (250 × 21 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% MeOH с 0,2% DEA, с применением скорости потока 80 мл/мин.

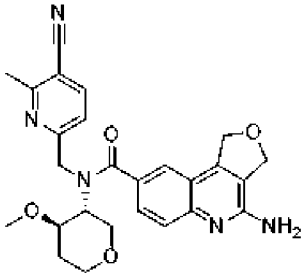
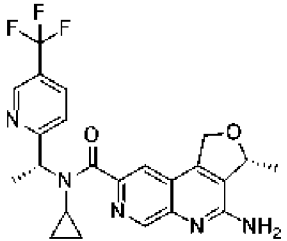
		<p>(3S)-4-Амино-3-(гидроксиметил)-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуру[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	475,2	НАТУ	<p>2-й пик, колонка Chiralpak IA (250 × 21 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO₂ и 30% MeOH с 0,2% DEA, с применением скорости потока 80 мл/мин.</p>
		<p>4-Амино-N-((1R)-2-циано-1-циклопропилэтил)-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуру[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	439,1	PyBroP	<p>1-й пик, колонка Chiral Tech AS (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 85% жидкого CO₂ и 15% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 80 мл/мин.</p>

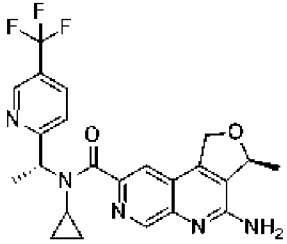
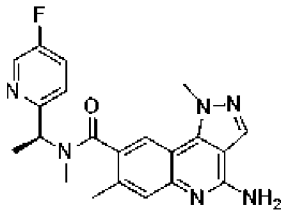
		4-Амино-N-((1S)-2-циано-1-циклопропилэтил)-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	439,1	PyBroP	2-й пик, колонка Chiral Tech AS (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 85% жидкого CO ₂ и 15% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 80 мл/мин.
--	---	--	-------	--------	---

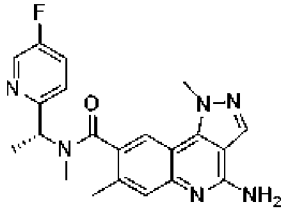
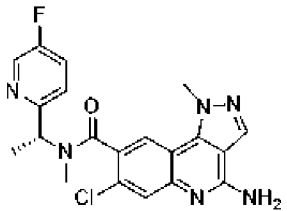
		<p>4-Амино-N-((5- циано-6-метил-2- пиридинил)метил)- N-((3R,4R)-4- метокситетрагидро- 2H-пиран-3-ил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид и 4-амино-N-((5- циано-6-метил-2- пиридинил)метил)- N-((3S,4S)-4- метокситетрагидро- 2H-пиран-3-ил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	474,2	PyBroP	<p>2-й пик, колонка Chiral Technologies AS (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляю щей собой 80% жидкого CO₂ и 20% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 80 мл/мин.</p>
--	---	--	-------	--------	--

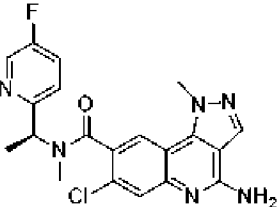
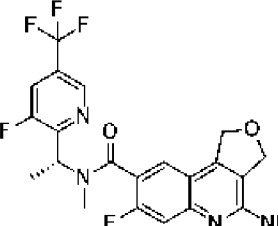
		<p>4-Амино-N- ((3S,4R)-3- метокситетрагидро- 2H-пиран-4-ил)-N- ((5-(трифторметил)- 2- пиридинил)метил)- 1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	503,2	PyBroP	<p>1-й пик, колонка Chiral Technologies AS (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляю щей собой 90% жидкого CO₂ и 10% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 100 мл/мин.</p>
---		<p>4-Амино-N- ((3R,4S)-3- метокситетрагидро- 2H-пиран-4-ил)-N- ((5-(трифторметил)- 2- пиридинил)метил)- 1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	503,2	PyBroP	<p>2-й пик, колонка Chiral Technologies AS (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляю щей собой 90% жидкого CO₂ и 10% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 100 мл/мин.</p>

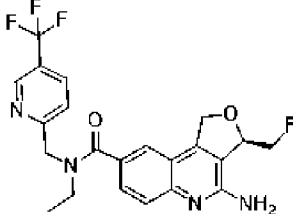
		<p>4-Амино-N- ((3R,4R)-4- метокситетрагидро- 2Н-пиран-3-ил)-N- ((5-(трифторметил)- 2- пиридинил)метил)- 1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	503,2	PyBroP	<p>1-й пик, колонка Chiral Technologies AS (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляю щей собой 90% жидкого СО₂ и 10% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 100 мл/мин.</p>
---		<p>4-Амино-N- ((3S,4S)-4- метокситетрагидро- 2Н-пиран-3-ил)-N- ((5-(трифторметил)- 2- пиридинил)метил)- 1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	503,2	PyBroP	<p>2-й пик, колонка Chiral Technologies AS (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляю щей собой 90% жидкого СО₂ и 10% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 100 мл/мин.</p>

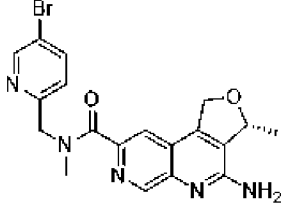
---		<p>4-Амино-N-((5-циано-6-метил-2-пиридинил)метил)-N-((3R,4R)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	474,2	PyBroP	<p>1-й пик, колонка Chiral Technologies AS (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 80% жидкого CO₂ и 20% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 80 мл/мин.</p>
---		<p>(3R)-4-Амино-N-циклопропил-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	458	PyBroP	<p>1-й пик, колонка Chiralpak OD (250 × 21 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 85% жидкого CO₂ и 15% MeOH+TEA, с применением скорости потока 70 мл/мин.</p>

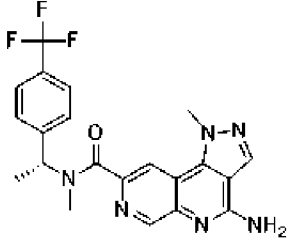
---		<p>(3S)-4-Амино-N-циклопропил-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	458	PyBroP	<p>2-й пик, колонка Chiralpak OD (250 × 21 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 85% жидкого CO₂ и 15% MeOH+TEA, с применением скорости потока 70 мл/мин.</p>
---		<p>4-Амино-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1,7-триметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	393,2	TBTU	<p>2-й пик, колонка Chiralcel OD (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 80% жидкого CO₂ и 20% метанола, с применением скорости потока 70 мл/мин.</p>

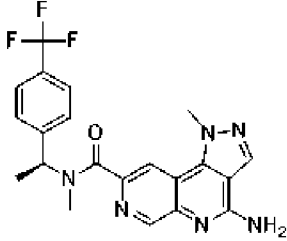
		<p>4-Амино-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1,7-триметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	393,2	ТВТУ	<p>1-й пик, колонка Chiralcel OD (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 80% жидкого CO₂ и 20% метанола, с применением скорости потока 70 мл/мин.</p>
		<p>4-Амино-7-хлор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	413,9	ТВТУ	<p>1-й пик, Chiralpak AD (3 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 65% жидкого CO₂ и 35% изопропанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 70 мл/мин.</p>

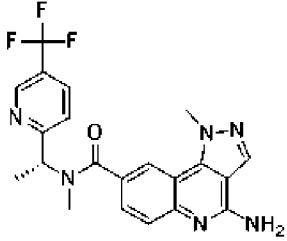
		<p>4-Амино-7-хлор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	413,9	ТВТУ	<p>2-й пик, Chiralpak AD (3 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 65% жидкого CO₂ и 35% изопропанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 70 мл/мин.</p>
		<p>4-Амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N-метил-1,3-дигидрофуру[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	453,2	ТВТУ	<p>1-й пик, колонка Chiralpak AD (2 × 15 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 60% жидкого CO₂ и 40% метанола, с применением скорости потока 50 мл/мин.</p>

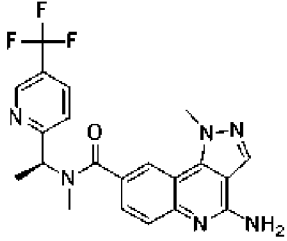
		<p>(3R)-4-Амино-N-этил-3-(фторметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	449,2	НАТУ	<p>1-й пик, колонка Chiralcel OJ (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 90% жидкого CO₂ и 10% метанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 60 мл/мин.</p>
--	---	---	-------	------	---

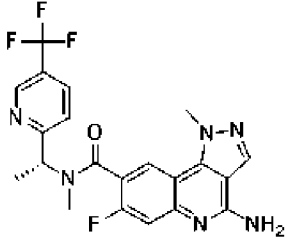
---		<p>(3R)-4-Амино-N- ((5-бром-2- пиридинил)метил)- N,3-диметил-1,3- дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин- 8-карбоксамид</p>	428,0, 430,0	НАТУ	<p>2-й пик, колонка Chiral Technologies AS (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляю щей собой 80% жидкого СО₂ и 20% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 80 мл/мин.</p>
-----	---	--	-----------------	------	--

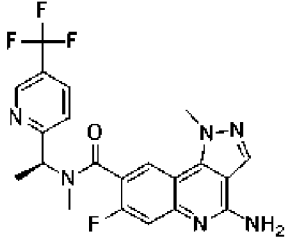
---		<p>4-Амино-N,1- диметил-N-((1R)-1- (4- (трифторметил)фен ил)этил)-1H- пиразоло[4,3- с][1,7]нафтиридин- 8-карбоксамид</p>	429,2	ТВТУ	<p>1-й пик, колонка Chiralcel OD (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляю щей собой 80% жидкого СО₂ и 20% метанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 50 мл/мин.</p>
-----	---	--	-------	------	--

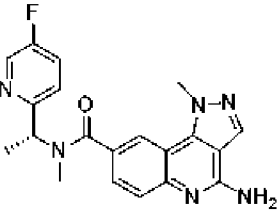
		<p>4-Амино-N,1- диметил-N-((1S)-1- (4- (трифторметил)фен ил)этил)-1H- пиразоло[4,3- с][1,7]нафтиридин- 8-карбоксамид</p>	429,2	ТВТУ	<p>2-й пик, колонка Chiralcel OD (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляю щей собой 80% жидкого СО₂ и 20% метанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 50 мл/мин.</p>
--	---	--	-------	------	--

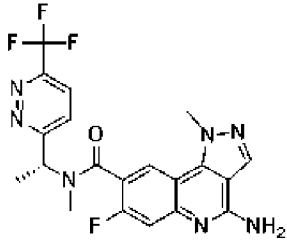
		<p>4-Амино-N,1- диметил-N-((1R)-1- (5-(трифторметил)- 2-пиридинил)этил)- 1H-пиразоло[4,3- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	429, 2	ТВТУ	<p>1-й пик, колонка (S, S) Whelk-O (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляю щей собой 70% жидкого СО₂ и 30% изопропанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 60 мл/мин.</p>
--	---	--	--------	------	--

		<p>4-Амино-N,1- диметил-N-((1S)-1- (5-(трифторметил)- 2-пиридинил)этил)- 1H-пиразоло[4,3- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	429, 2	ТВТУ	<p>2-й пик, колонка (S, S) Whelk-O (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляю щей собой 70% жидкого СО₂ и 30% изопропанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 60 мл/мин.</p>
--	---	--	--------	------	--

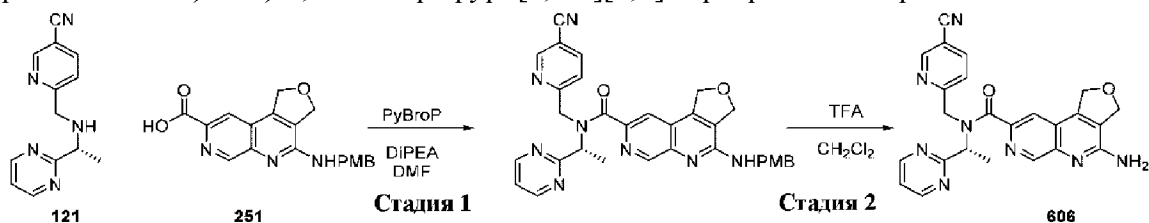
		<p>4-Амино-7-фтор- N,1-диметил-N- ((1R)-1-(5- (трифторметил)-2- пиридинил)этил)- 1H-пиразоло[4,3- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	447,2	ТВТУ	<p>1-й пик, колонка (S, S) Whelk-O (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляю щей собой 65% жидкого CO₂ и 35% изопропанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 60 мл/мин.</p>
--	---	--	-------	------	--

		<p>4-Амино-7-фтор- N,1-диметил-N- ((1S)-1-(5- (трифторметил)-2- пиридинил)этил)- 1H-пиразоло[4,3- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	447,2	ТВТУ	<p>2-й пик, колонка (S, S) Whelk-O (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляю щей собой 65% жидкого CO₂ и 35% изопропанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 60 мл/мин.</p>
--	---	--	-------	------	--

		<p>4-Амино-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридирил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	379,2	ТВТУ	<p>1-й пик, колонка Chiralpak AS (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 80% жидкого CO₂ и 20% изопропанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 60 мл/мин.</p>
--	---	--	-------	------	---

		<p>4-Амино-7-фтор- N,1-диметил-N- ((1R)-1-(6- (трифторметил)-3- пиридазинил)этил)- 1H-пиразоло[4,3- с]хинолин-8- карбоксамид</p>	447,9	ТВТУ	<p>1-й пик, колонка Regis (S, S) Whelk- O1 (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляю щей собой 60% жидкого CO₂ и 40% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 70 мл/мин.</p>
--	---	--	-------	------	--

[0254] Пример 606. (R)-4-Амино-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид.

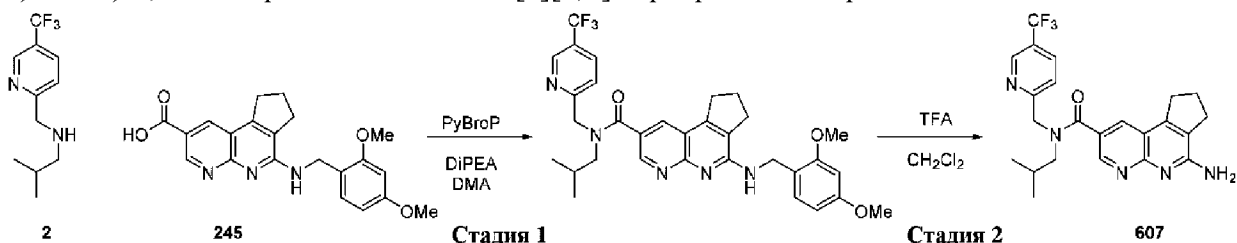


[0255] Стадия 1. В раствор (R)-6-(((1-(пиримидин-2-ил)этил)амино)метил)никотинитрила (**121**, 0,118 г, 0,495 ммоль), 4-((4-метоксибензил)амино)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты гидрохлорида (**251**, 0,160 г, 0,413 ммоль) и 1,1'-диметилтриэтиламина (0,533 г, 0,721 мл, 4,13 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в DMF (5 мл) добавляли гексафторфосфат бромтрипирролидинофосфония (0,192 г, 0,413 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и полученную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь доводили до к. т., разбавляли водой и с помощью насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток разбавляли в толуоле (3 мл) и концентрировали (3×). Затем остаток подвергали хроматографии на силикагеле с применением от 0 до 50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептане с получением (R)-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-4-((4-метоксибензил)амино)-N-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-

с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид (0,112 г, 0,196 ммоль, выход 47,4%) в виде бледно-желтого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 573,2 (M+H)⁺.

[0256] Стадия 2. В раствор (R)-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-4-((4-метоксибензил)амино)-N-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид (0,112 г, 0,196 ммоль, выход 47,4%) в DCM (2 мл) добавляли TFA (22,20 г, 15 мл, 195 ммоль, Aldrich) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь промывали с помощью 10% Na₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества концентрировали и подвергали хроматографии на силикагеле с применением от 0 до 50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептане и повторно очищали с помощью HPLC с получением (R)-4-амино-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид в виде грязно-белого твердого вещества (**606**, 0,070 г, 0,155 ммоль, выход 78,9%). *Масса/заряд* (ESI): 453,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,58-8,93 (m, 4 H), 8,24 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,31-7,54 (m, 2 H), 6,97-7,12 (m, 2 H), 5,78-5,88 (m, 1 H), 5,18-5,44 (m, 2 H), 4,96-5,09 (m, 3 H), 4,55 (d, J=17,2 Гц, 1 H), 1,54-1,72 (m, 3 H).

[0257] Пример 607. 6-Амино-N-изобутил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксамид.



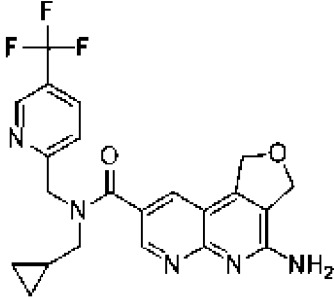
[0258] Стадия 1. В раствор 2-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пропан-1-амина (**2**, 0,101 г, 0,435 ммоль), 6-((2,4-диметоксибензил)амино)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоновой кислоты гидрохлорида (**245**, 0,217 г, 0,522 ммоль) и 1,1'-диметилтриэтиламина (0,562 г, 0,760 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в DMA (4 мл) добавляли гексафторфосфат бромтрипирролидинофосфония (0,203 г, 0,435 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь доводили до к. т., разбавляли водой, с помощью насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Затем остаток подвергали хроматографии на силикагеле с применением от 0 до 40% 3:1 EtOAc/EtOH в гептане, с получением 6-((2,4-диметоксибензил)амино)-N-изобутил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксамид в виде светло-желтого масла. *Масса/заряд* (ESI): 594,2 (M+H)⁺.

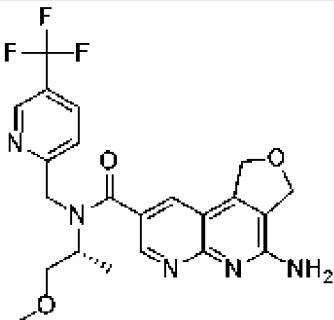
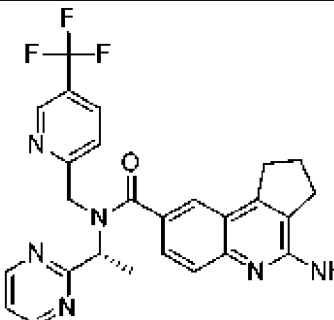
[0259] Стадия 2. В раствор 6-((2,4-диметоксибензил)амино)-N-изобутил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-

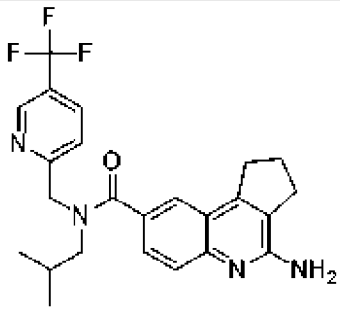
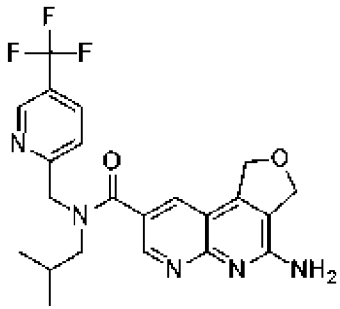
карбоксиамида в DCM (2 мл) добавляли TFA (14,80 г, 10 мл, 130 ммоль, Aldrich) и полученную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, промывали с помощью 10% Na₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества концентрировали и подвергали хроматографии на силикагеле с применением от 0 до 60% 3:1 EtOAc/EtOH в гептане с получением 6-амино-N-изобутил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксиамида (**607**, 0,035 г, 0,079 ммоль, выход 18,15%) в виде белого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 444,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,98 (s, 1 H), 8,62-8,74 (m, 1 H), 8,13-8,27 (m, 1 H), 7,86-8,11 (m, 1 H), 7,48 (br s, 1 H), 6,58-7,06 (m, 2 H), 4,62-5,04 (m, 3 H), 2,90-3,23 (m, 2 H), 2,82 (br d, J=5,2 Гц, 2 H), 2,10-2,28 (m, 2 H), 1,83-2,12 (m, 1 H), 0,65-1,01 (m, 7 H).

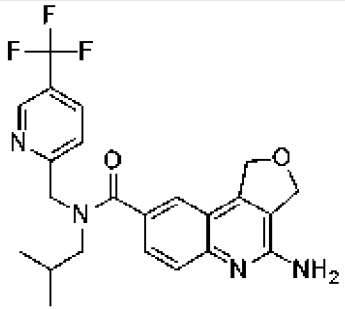
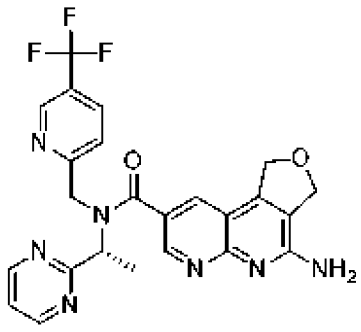
[0260] Соединения в таблице 20 получали способом, сходным с таковым, описанным выше для примеров 606 и 607.

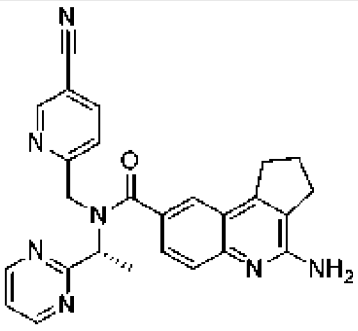
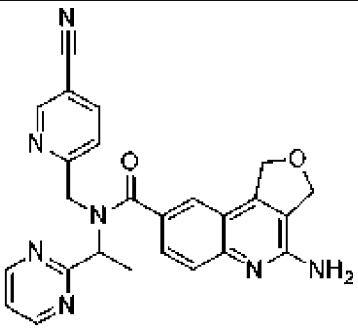
Таблица 20

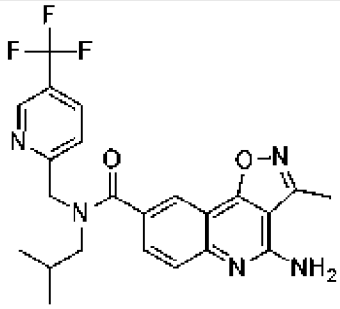
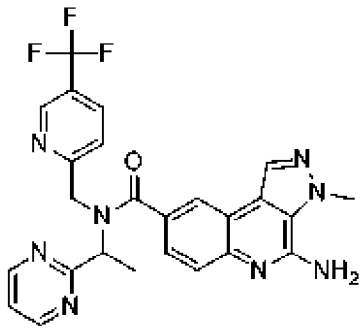
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺
---		4-Амино-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид	444,2

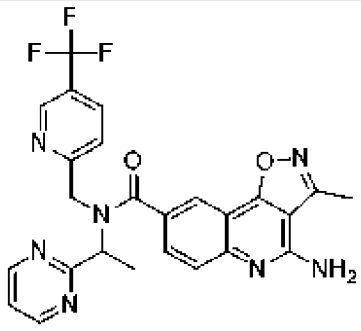
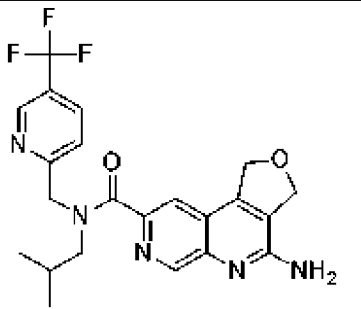
---		<p>4-Амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	462,2
---		<p>4-Амино-N-((1R)-1-(2-пиридинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид</p>	493,0

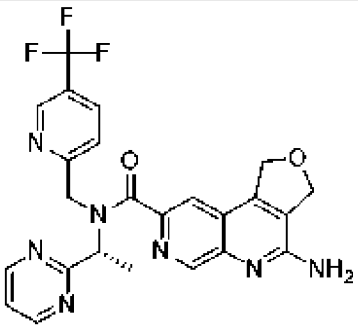
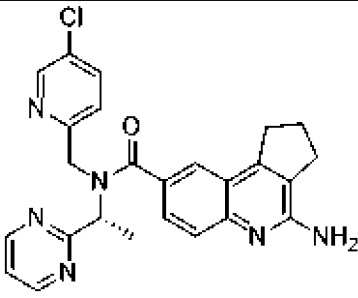
		<p>4-Амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид</p>	443,0
		<p>4-Амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	446,0

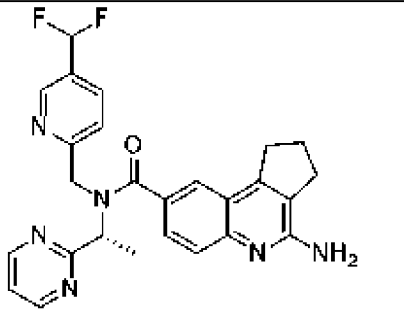
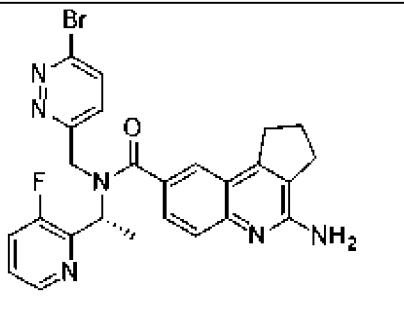
---		<p>4-Амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	445,3
---		<p>4-Амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	496,0

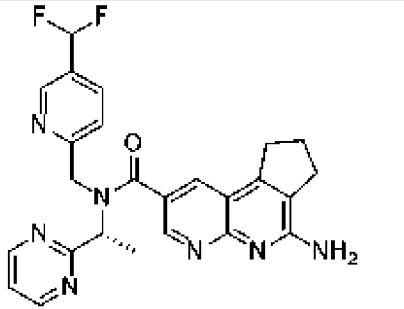
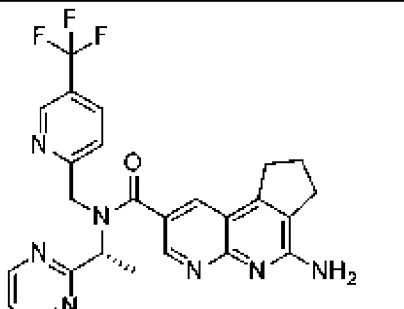
---		<p>4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиридинил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид</p>	450,0
---		<p>4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид и 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1S)-1-(2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	452,2

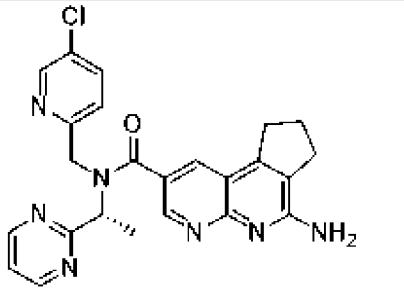
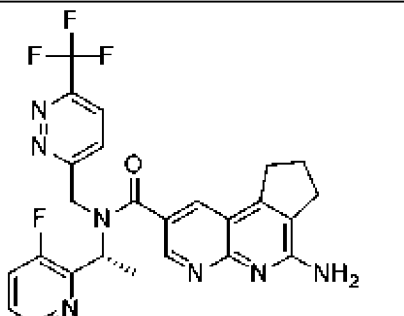
		<p>4-Амино-3-метил-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)[1,2]оксазоло[4,5-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	458,1
		<p>4-Амино-3-метил-N-((1R)-1-(2-пиридинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид и 4-амино-3-метил-N-((1S)-1-(2-пиридинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3Н-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	507,2

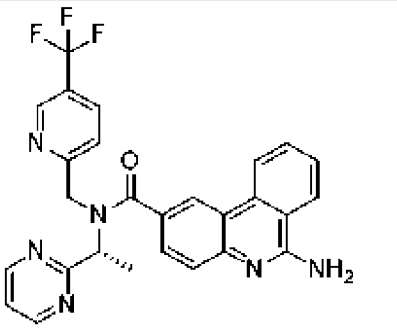
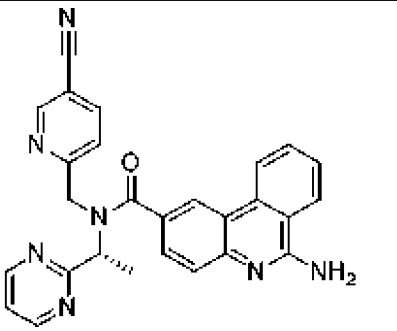
<p>----</p>		<p>4-Амино-3-метил-N-((1R)-1-(2- пиримидинил)этил)-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)[1,2]оксазоло[4,5- с]хинолин-8-карбоксамид и 4-амино-3-метил-N-((1S)-1-(2- пиримидинил)этил)-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)[1,2]оксазоло[4,5- с]хинолин-8-карбоксамид</p>	<p>508,2</p>
<p>----</p>		<p>4-Амино-N-(2-метилпропил)-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	<p>446,0</p>

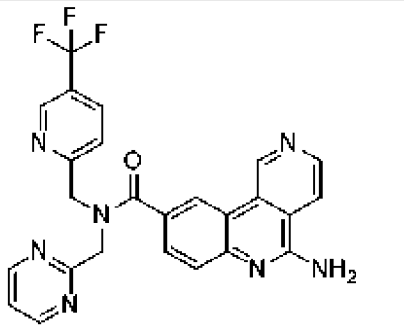
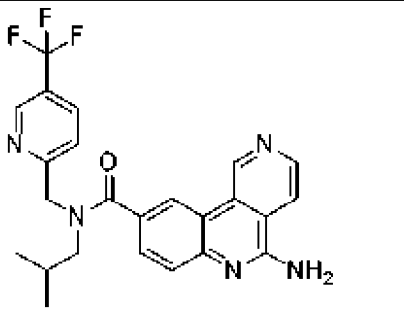
		<p>4-Амино-N-((1R)-1-(2- пиримидинил)этил)-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	496,0
		<p>4-Амино-N-((5-хлор-2- пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2- пиримидинил)этил)-2,3-дигидро- 1H-циклопента[с]хинолин-8- карбоксамид</p>	459,0

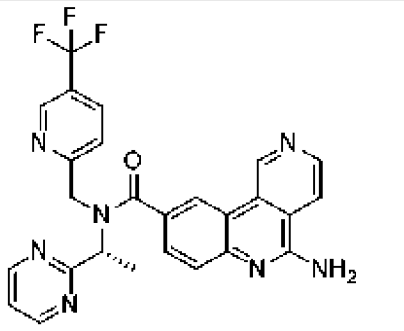
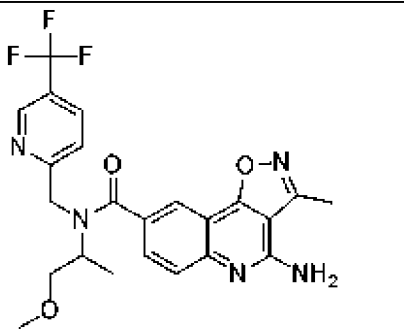
		<p>4-Амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридирил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид</p>	475,0
		<p>4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(3-фтор-2-пиридирил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид</p>	521,0

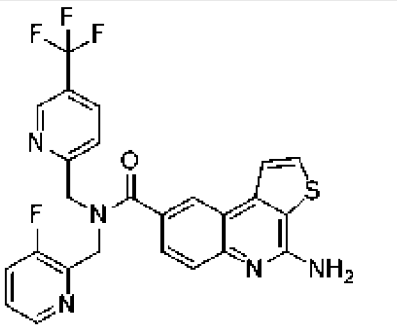
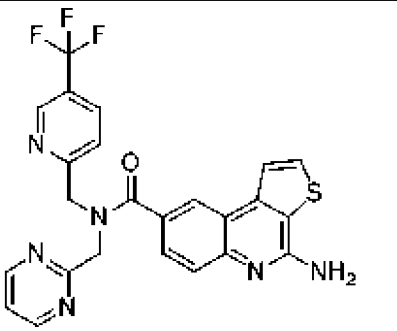
		<p>6-Амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксамид</p>	476,0
		<p>6-Амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксамид</p>	494,0

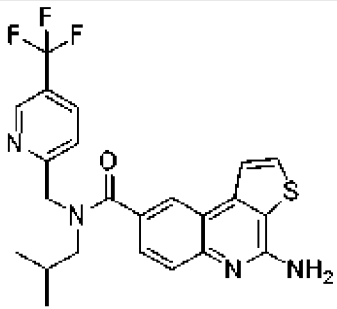
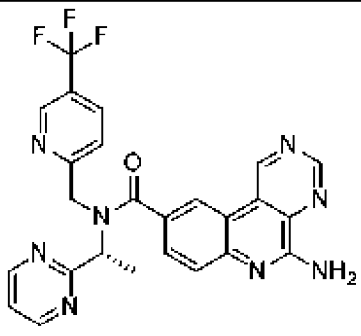
---		<p>6-Амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-8,9-дигидро-7Н-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксамид</p>	460,0
---		<p>6-Амино-N-((1R)-1-(3-фтор-2-пиридинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-8,9-дигидро-7Н-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксамид</p>	512,0

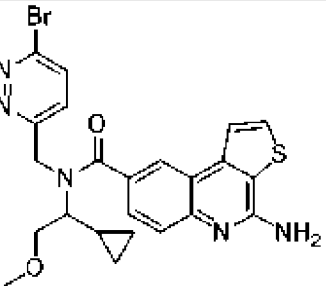
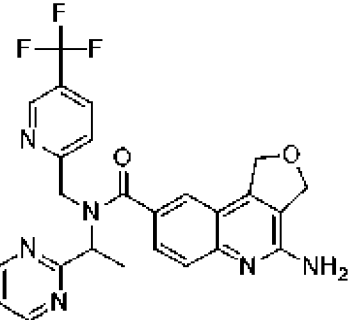
---		6-Амино-N-((1R)-1-(2- пиримидинил)этил)-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-2- фенантридинкарбоксамид	503,0
---		6-Амино-N-((5-циано-2- пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2- пиримидинил)этил)-2- фенантридинкарбоксамид	460,0

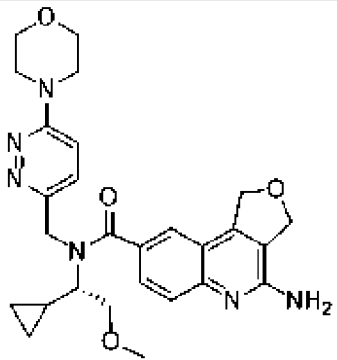
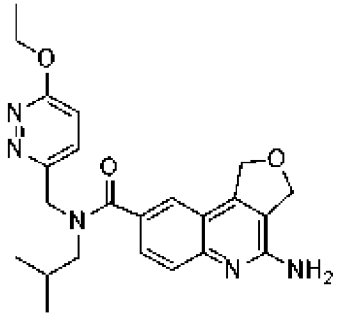
---		5-Амино-N-(2-пиримидинилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)бензо[с][2,6]нафт иридин-9-карбоксамид	490,0
---		5-Амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)бензо[с][2,6]нафт иридин-9-карбоксамид	454,0

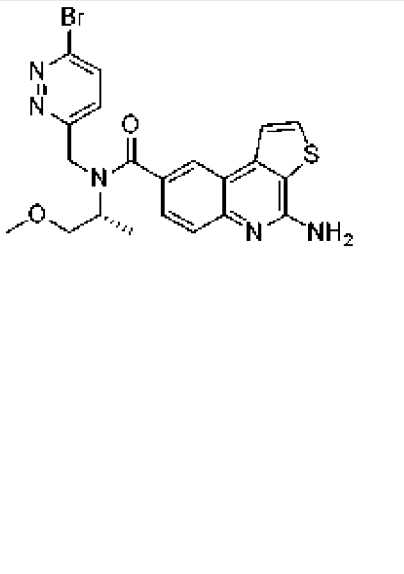
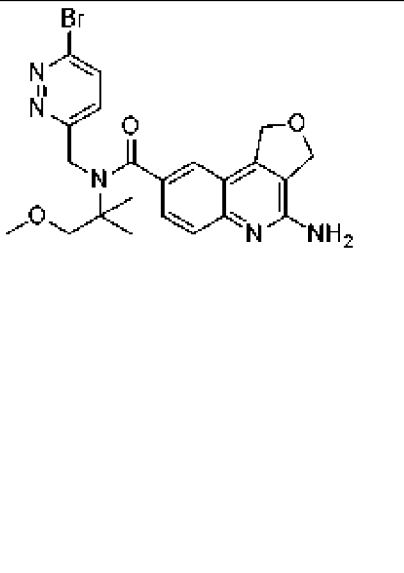
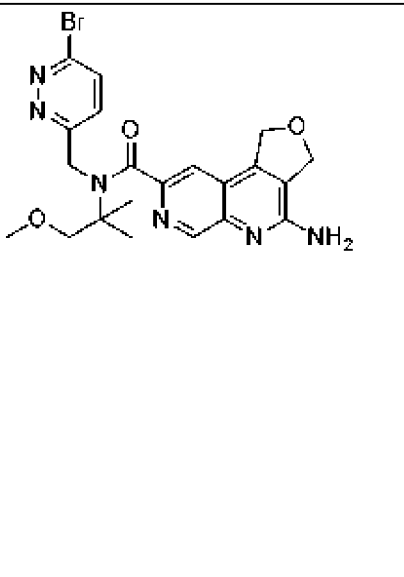
---		<p>5-Амино-N-((1R)-1-(2- пиридирил)этил)-N-((5- (трифторметил)-2- пиридирил)метил)бензо[с][2,6]нафт иридин-9-карбоксамид</p>	504,0
---		<p>4-Амино-N-((2R)-1-метокси-2- пропанил)-3-метил-N-((5- (трифторметил)-2- пиридирил)метил)[1,2]оксазоло[4,5- с]хинолин-8-карбоксамид и 4-амино-N-((2S)-1-метокси-2- пропанил)-3-метил-N-((5- (трифторметил)-2- пиридирил)метил)[1,2]оксазоло[4,5- с]хинолин-8-карбоксамид</p>	474,2

---		4-Амино-N-((3-фтор-2-пиридинил)метил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамид	512,0
---		4-Амино-N-(2-пиримидинилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамид	495,0

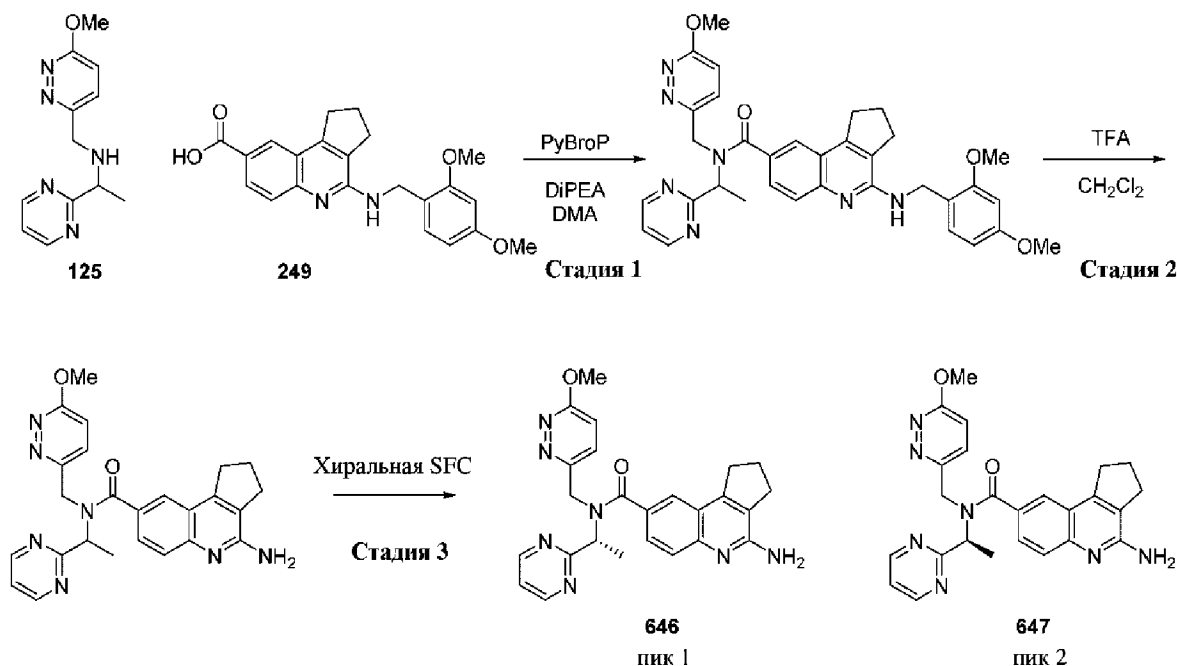
		<p>4-Амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридирил)метил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	459,0
		<p>5-Амино-N-((1R)-1-(2-пиридинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридирил)метил)пиримидо[4,5-с]хинолин-9-карбоксамид</p>	505,0

---		<p>4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-циклопропил-2-метоксиэтил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1S)-1-циклопропил-2-метоксиэтил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	512,0
---		<p>4-Амино-N-((1R)-1-(2-пиридинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>4-амино-N-((1S)-1-(2-пиридинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	495,2

		<p>4-Амино-N-((1S)-1-циклопропил-2-метоксиэтил)-N-((6-(4-морфолинил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	505,1
		<p>4-Амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-(2-метилпропил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	422,1

		<p>4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	<p>486,0 и 488,0</p>
		<p>4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(1-метокси-2-метил-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	<p>486,0 и 488,0</p>
		<p>4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(1-метокси-2-метил-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	<p>487,15 и 489,10</p>

[0261] Примеры 646 и 647. (R)- или (S)-4-амино-N-((6-метоксипиридазин-3-ил)метил)-N-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид.



[0262] Стадия 1. В раствор N-((6-метоксипиридазин-3-ил)метил)-1-(пиримидин-2-ил)этан-1-амина (**125**, 0,150 г, 0,612 ммоль), гидрохлорида 4-((2,4-диметоксибензил)амино)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоновой кислоты (**249**, 0,330 г, 0,795 ммоль) и 1,1'-диметилтриэтиламина (0,790 г, 1,068 мл, 6,12 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в DMF (5 мл) добавляли гексафторфосфат бром-трипирролидинофосфония (0,285 г, 0,612 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и полученную смесь нагревали при 50°C в течение 45 мин. Реакционную смесь доводили до к. т., разбавляли водой, с помощью насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Затем остаток подвергали хроматографии на силикагеле с применением от 0 до 50% смеси 3:1 EtOAc/EtOH в гептане, с получением 4-((2,4-диметоксибензил)амино)-N-((6-метоксипиридазин-3-ил)метил)-N-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид в виде светло-желтого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 606,2 (M+H)⁺.

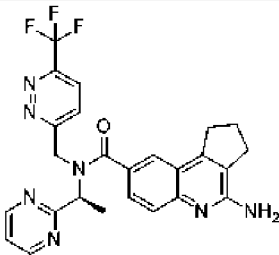
[0263] Стадия 2. В раствор 4-((2,4-диметоксибензил)амино)-N-((6-метоксипиридазин-3-ил)метил)-N-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид в DCM (2 мл) добавляли TFA (1,5 мл, 19,5 ммоль, Aldrich) и полученную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, промывали с помощью 10% Na₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества концентрировали и подвергали хроматографии на силикагеле с применением от 0 до 50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептане с получением 4-амино-N-((6-метоксипиридазин-3-ил)метил)-N-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид (0,067 г, 0,147 ммоль, выход 24,05%) в виде светло-желтого твердого вещества.

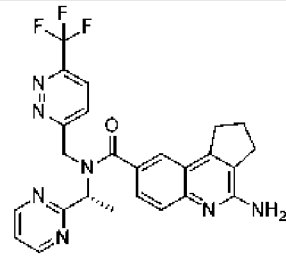
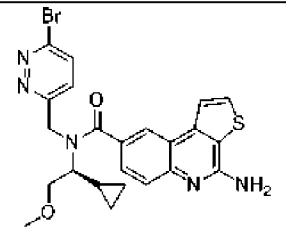
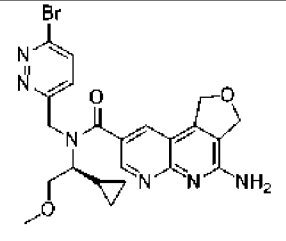
[0264] Стадия 3. Рацемический образец очищали с помощью препаративной SFC с применением колонки Chiral Technologies AD (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 50% жидкого CO₂ и 50% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением

скорости потока 50 мл/мин. Более эффективный (измеренный в отношении IC_{50} в анализе жизнеспособности клеток НСТ116 с отсутствием МТАР) энантиомер обозначали как (*R*)-; менее эффективный (измеренный в отношении IC_{50} в анализе жизнеспособности клеток НСТ116 с отсутствием МТАР) энантиомер обозначали как (*S*)-. 1-й пик элюирования представлял собой (*R*)-4-амино-*N*-((6-метоксипиридазин-3-ил)метил)-*N*-(1-(пиридин-2-ил)этил)-2,3-дигидро-1*H*-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид (**646**, 0,016 г, 0,035 ммоль), выделенный в виде светло-коричневого твердого вещества. 2-й пик элюирования представлял собой (*S*)-4-амино-*N*-((6-метоксипиридазин-3-ил)метил)-*N*-(1-(пиридин-2-ил)этил)-2,3-дигидро-1*H*-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид (**647**, 0,015 г, 0,033 ммоль), выделенный в виде светло-желтого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 456 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,80 (d, J=5,0 Гц, 2 H), 7,71 (br d, J=1,9 Гц, 1 H), 7,47-7,62 (m, 3 H), 7,42 (t, J=4,9 Гц, 1 H), 7,14 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 6,44 (br s, 2 H), 5,33-5,51 (m, 1 H), 4,94 (br d, J=16,0 Гц, 1 H), 4,52-4,72 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 2,89-3,16 (m, 2 H), 2,75-2,86 (m, 2 H), 2,16 (br t, J=7,6 Гц, 2 H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3 H).

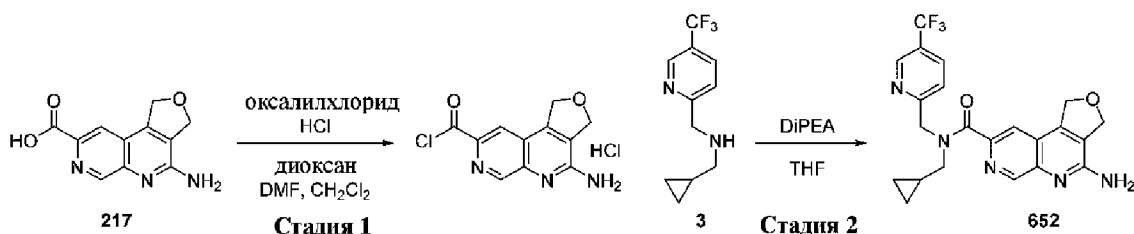
[0265] Соединения в таблице 21 получали способом, сходным с таковым, описанным выше для примеров **646** и **647**.

Таблица 21

№	Структура	Название	Масса/заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
---		4-Амино- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(2-пиридинил)этил)- <i>N</i> -((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид	494	1-й пик, колонка Chiral Technologies AD (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 80% жидкого CO ₂ и 20% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 80 мл/мин.

---		4-Амино-N-((1R)-1-(2-(трифторметил)пиридинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хиолин-8-карбоксамид	494	2-й пик, колонка Chiral Technologies AD (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 80% жидкого CO ₂ и 20% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 80 мл/мин.
---		4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1S)-1-циклопропил-2-метоксиэтил)тиено[2,3-с]хиолин-8-карбоксамид	512	1-й пик, колонка Chiral Technologies OD (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 50% жидкого CO ₂ и 50% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 60 мл/мин.
---		4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1S)-1-циклопропил-2-метоксиэтил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид	499	1-й пик, колонка Chiral Technologies OD (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 75% жидкого CO ₂ и 25% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 80 мл/мин.

[0266] Пример 652. 4-Амино-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид.



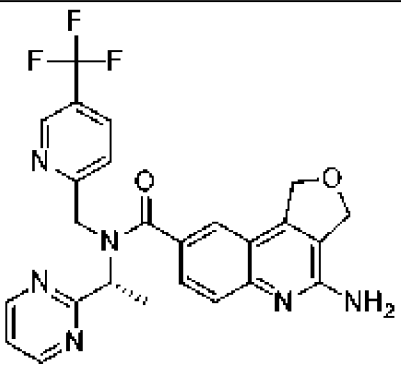
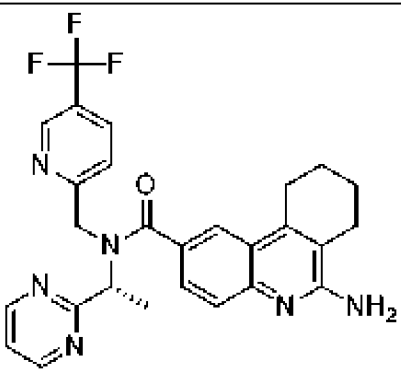
[0267] Стадия 1. В перемешиваемый раствор 4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоновой кислоты (**217**, 0,500 г, 2,163 ммоль) в дихлорметане (5,00 мл) добавляли HCl (4 М в диоксане, 1,622 мл, 6,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционную смесь концентрировали, совместно перегоняли с толуолом (3 × 50 мл) и высушивали. Данный неочищенный материал поглощали дихлорметаном (5,00 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям оксалилхлорид (1,136 мл, 12,98 ммоль) и DMF (0,033 мл, 0,433 ммоль) при той же температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении в атмосфера азота и полученный неочищенный материал растирали с гептаном (3 × 5 мл) и высушивали в атмосфере азота с получением 4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбонилхлорида гидрохлорида (0,500 г, 1,748 ммоль, выход 81%) в виде желтого твердого вещества.

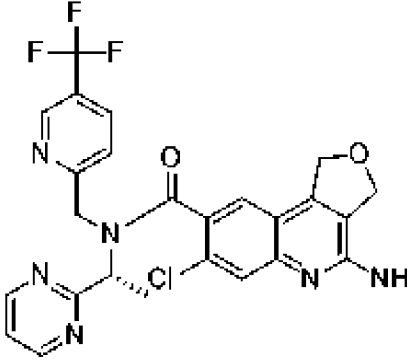
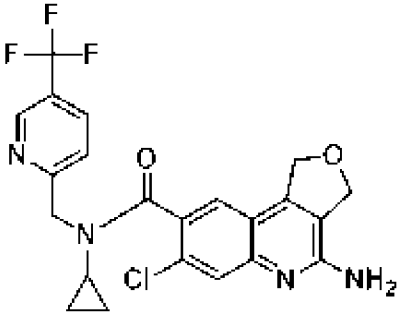
[0268] Стадия 2. В смесь 1-циклопропил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)метанамина (**3**, 0,050 г, 0,217 ммоль), тетрагидрофурана (2 мл) и диизопропилэтиламина (0,112 г, 0,151 мл, 0,869 ммоль, Aldrich) добавляли 4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбонилхлорида гидрохлорида (0,065 г, 0,228 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. до завершения и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc/EtOH (3/1) в гептане). Выделяли 4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид (**652**, 49,5 мг, 0,112 ммоль, выход 51,4%) в виде грязно-белого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 444 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm 8,75-8,97 (m, 2 H), 8,02-8,16 (m, 1 H), 7,82 (br s, 1 H), 7,59-7,78 (m, 1 H), 5,31-5,49 (m, 2 H), 5,04-5,19 (m, 4 H), 3,44-3,54 (m, 2 H), 1,06-1,31 (m, 1 H), 0,37-0,55 (m, 2 H), 0,04-0,31 (m, 2 H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm -63,86 (m, 3 F).

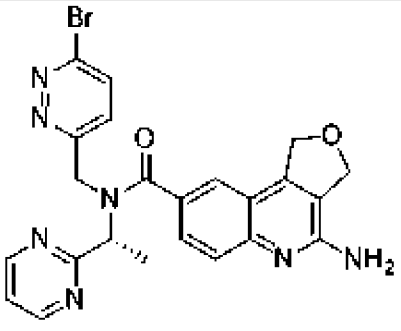
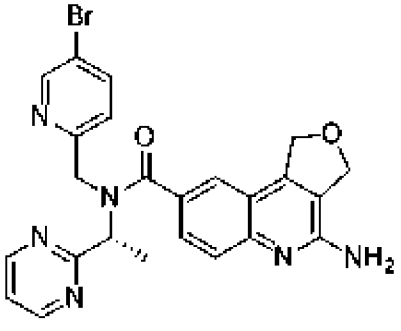
[0269] Соединения в таблице 22 получали способом, сходным с таковым, описанным выше для примера **652**.

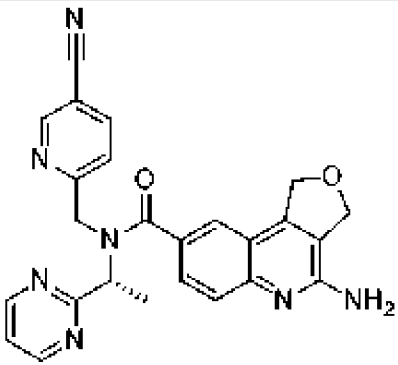
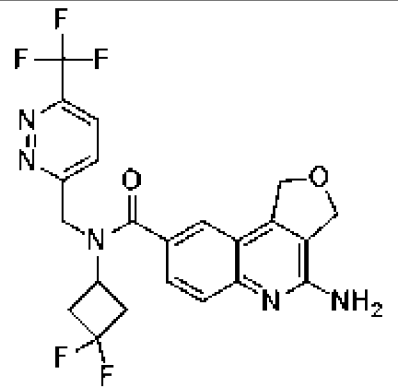
Таблица 22

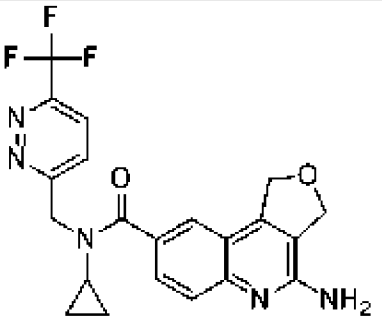
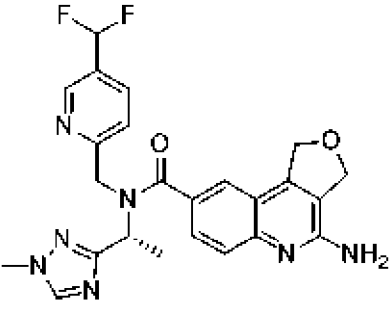
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺

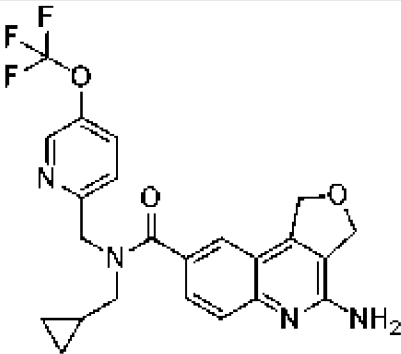
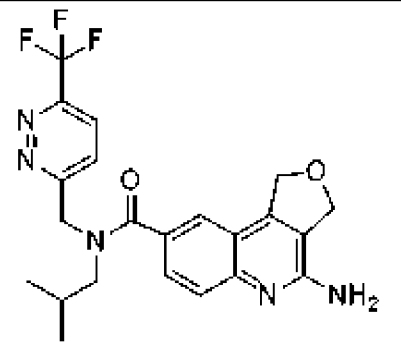
---	 <p>Chemical structure of 4-amino-N-((1R)-1-(2-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl)ethyl)-N-((5-(1,3-dihydrofuro[3,4-c]quinolin-8-yl)carbamoyl)pyrimidin-2-yl)ethyl)pyrimidin-5-yl)methyl)carbamamide. The structure features a central quinoline ring system with a 1,3-dihydrofuro[3,4-c]quinolin-8-yl group at position 5, a 4-amino group at position 8, and a carbonyl group at position 6. This carbonyl group is linked to a pyrimidin-2-yl ring, which is further substituted with an ethyl group and a methyl group. The ethyl group is attached to a pyrimidin-5-yl ring, which is also substituted with a trifluoromethyl group and a 2-pyridinyl group.</p>	4-Амино-N-((1R)-1-(2- пиридинил)этил)-N-((5- (трифторметил)-2-пиридинил)метил)- 1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8- карбоксамид	495,1
---	 <p>Chemical structure of 6-amino-N-((1R)-1-(2-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl)ethyl)-N-((5-(7,8,9,10-tetrahydro-2-phenanthridin-2-yl)carbamoyl)pyrimidin-2-yl)ethyl)pyrimidin-5-yl)methyl)carbamamide. The structure features a central phenanthridine ring system with a 7,8,9,10-tetrahydro-2-phenanthridin-2-yl group at position 5, a 6-amino group at position 6, and a carbonyl group at position 2. This carbonyl group is linked to a pyrimidin-2-yl ring, which is further substituted with an ethyl group and a methyl group. The ethyl group is attached to a pyrimidin-5-yl ring, which is also substituted with a trifluoromethyl group and a 2-pyridinyl group.</p>	6-Амино-N-((1R)-1-(2- пиридинил)этил)-N-((5- (трифторметил)-2-пиридинил)метил)- 7,8,9,10-тетрагидро-2- фенантридинкарбоксамид	507,2

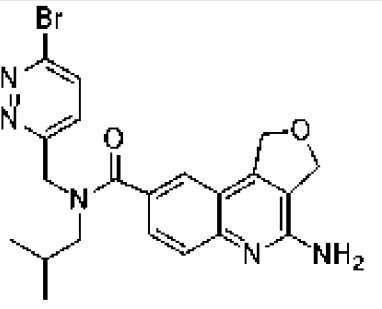
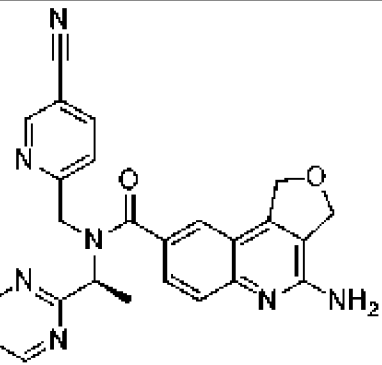
---		<p>4-Амино-7-хлор-N-((1R)-1-(2- пиридинил)этил)-N-((5- (трифторметил)-2-пиридинил)метил)- 1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8- карбоксамид</p>	529,1
---		<p>4-Амино-7-хлор-N-циклопропил-N- ((5-(трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1,3- дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8- карбоксамид</p>	463

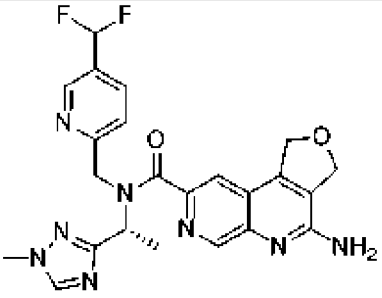
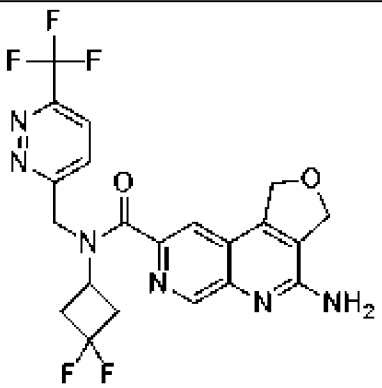
---		<p>4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	<p>506 и 508</p>
---		<p>4-Амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	<p>505 и 507</p>

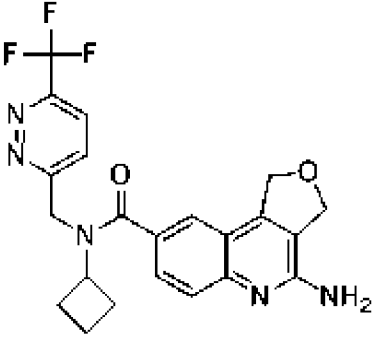
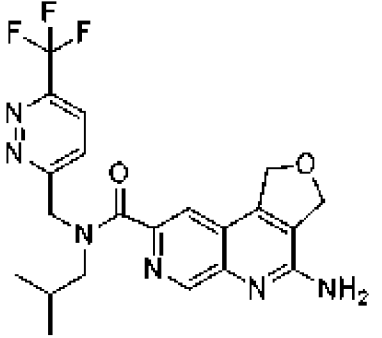
		<p>4-Амино-N-((5-циано-2- пиридирил)метил)-N-((1R)-1-(2- пиримидинил)этил)-1,3- дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8- карбоксамид</p>	452
		<p>4-Амино-N-(3,3-дифторциклобутил)- N-((6-(трифторметил)-3- пиридазинил)метил)-1,3- дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8- карбоксамид</p>	481,2

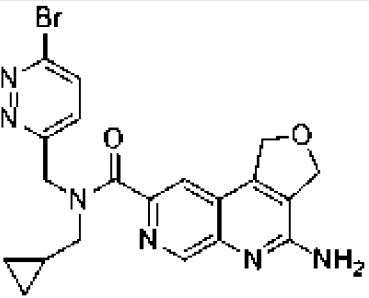
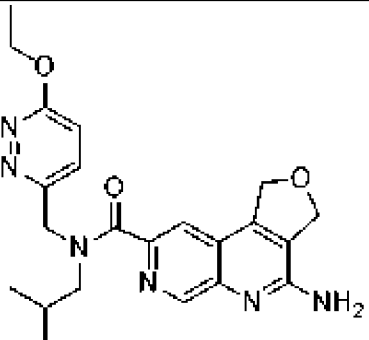
		<p>4-Амино-N-циклопропил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	430,2
		<p>4-Амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	480,3

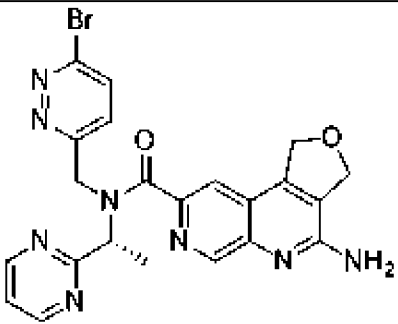
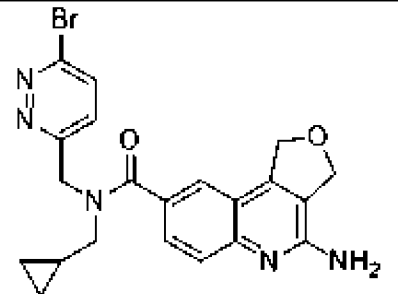
---		<p>4-Амино-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметокси)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	459,2
---		<p>4-Амино-N-(2-метилпропил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	446,1

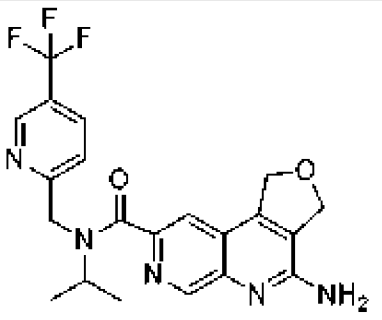
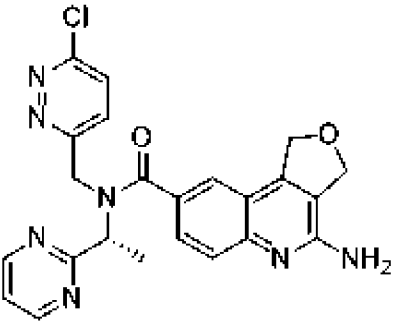
---		<p>4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(2-метилпропил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	<p>456 и 458</p>
---		<p>4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	<p>452</p>

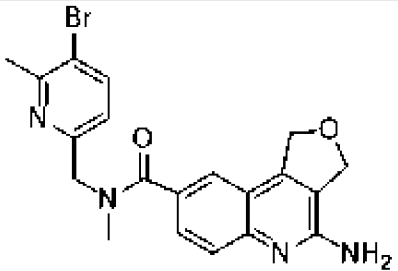
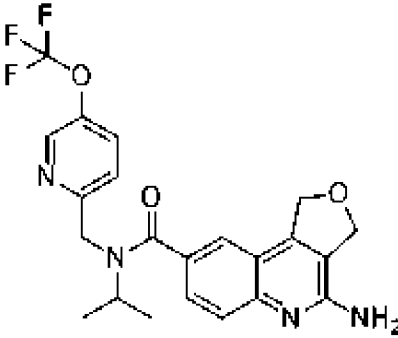
		<p>4-Амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридирил)метил)-N-((1R)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	481,2
---		<p>4-Амино-N-(3,3-дифторциклобутил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	481,2

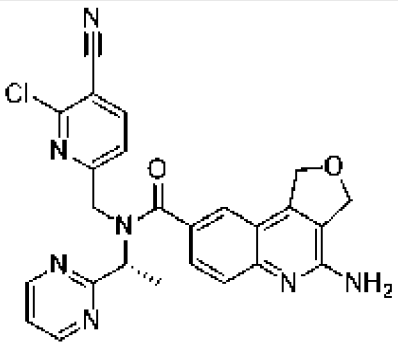
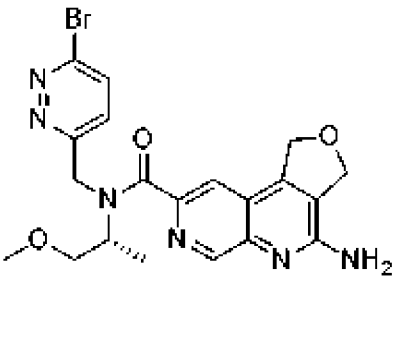
---		<p>4-Амино-N-циклобутил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	444,2
---		<p>4-Амино-N-(2-метилпропил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	447

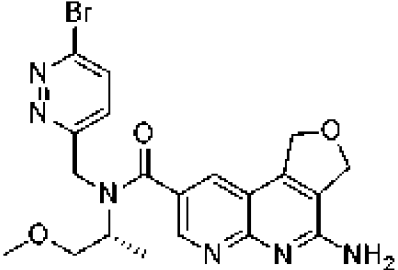
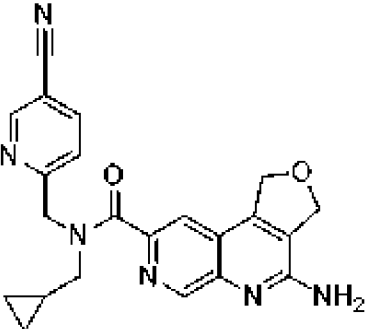
---		<p>4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(циклопропилметил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	<p>455 и 457</p>
---		<p>4-Амино-N-((6-этоксн-3-пиридазинил)метил)-N-(2-метилпропил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	<p>423</p>

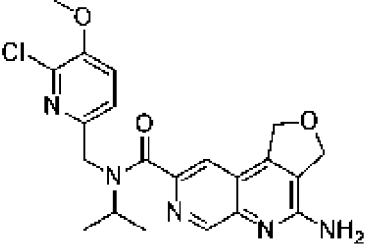
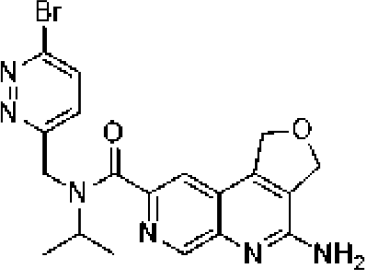
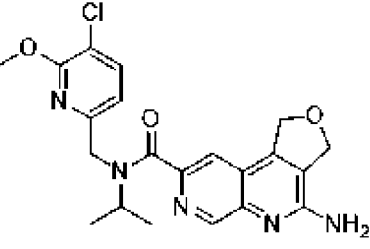
		<p>4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	<p>507 и 509</p>
		<p>4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(циклопропилметил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	<p>454 и 456</p>

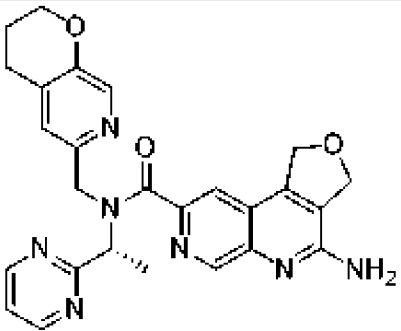
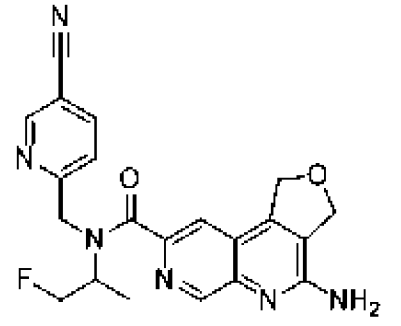
---		<p>4-Амино-N-(2-пропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	432,2
---		<p>4-Амино-N-((6-хлор-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	462

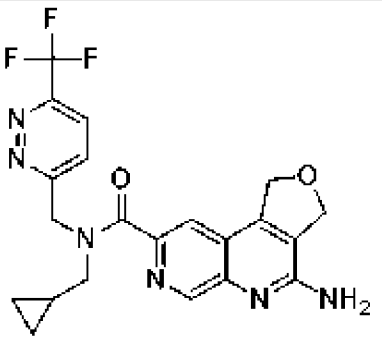
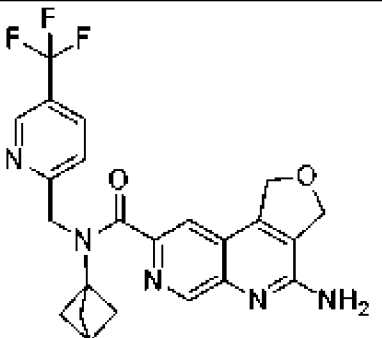
		4-Амино-N-((5-бром-6-метил-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	427,0 и 428,9
		4-Амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметокси)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	

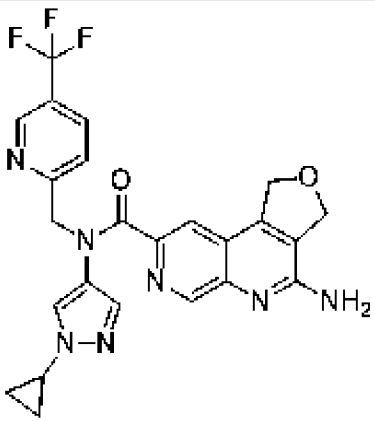
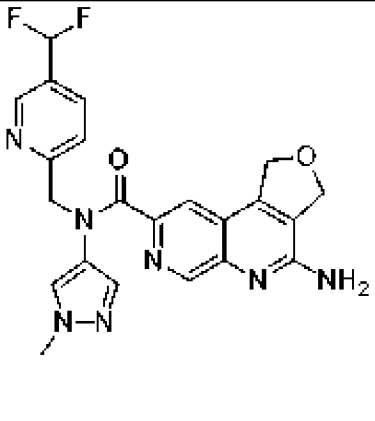
		<p>4-Амино-N-((6-хлор-5-циано-2-пиридирил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	486,2
		<p>4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	473,0 и 475,1

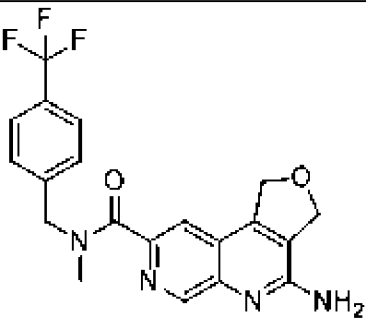
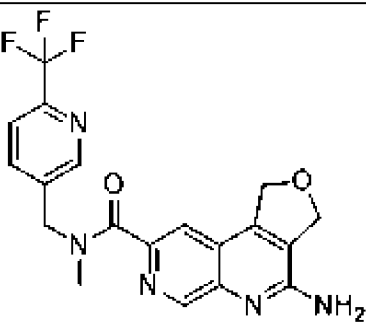
		<p>4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	<p>473,0 и 475,1</p>
		<p>4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(циклопропилметил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	<p>401</p>

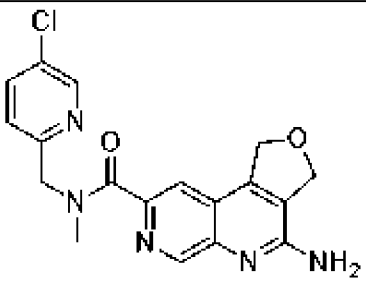
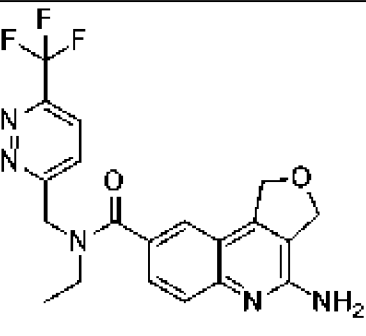
		<p>4-Амино-N-((6-хлор-5-метокси-2-пиридирил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	428
		<p>4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	443 и 445
		<p>4-Амино-N-((5-хлор-6-метокси-2-пиридирил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	428

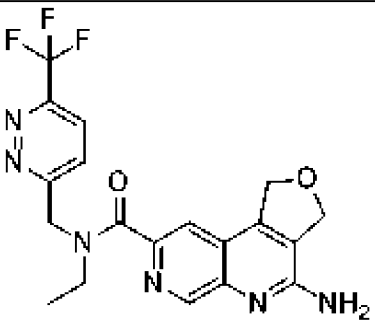
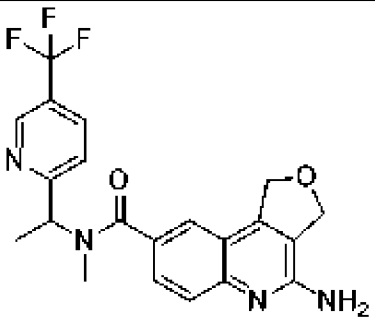
---		<p>4-Амино-N-(3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-с]пиридин-6-илметил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	484,2
---		<p>4-Амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((2R)-1-фтор-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид и 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((2S)-1-фтор-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	407,2

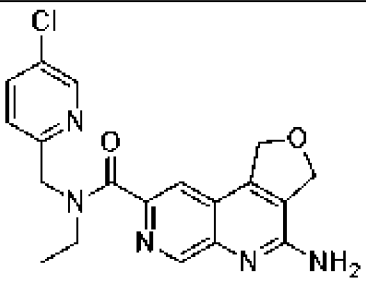
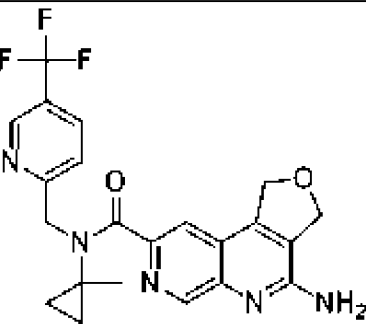
		<p>4-Амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	445
---		<p>4-Амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридирил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	456,2

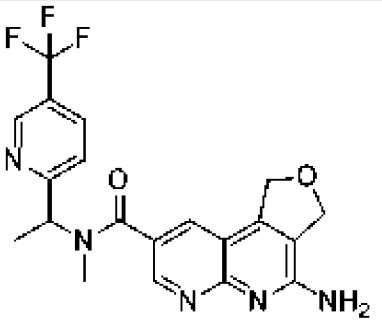
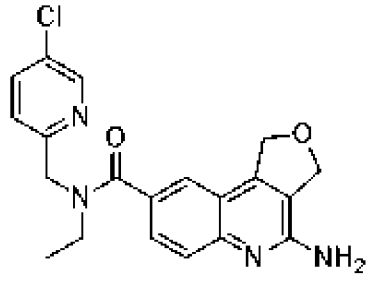
		<p>4-Амино-N-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	496
		<p>4-Амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	452,2

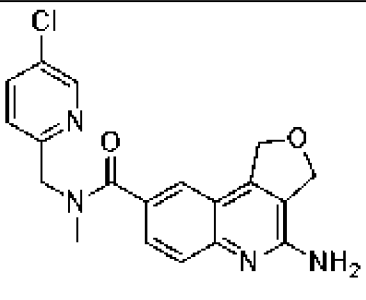
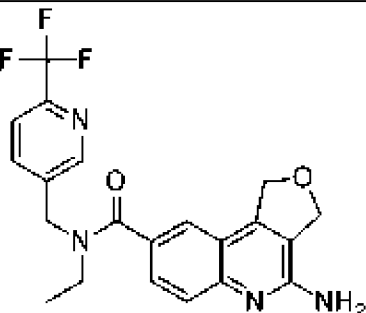
---		4-Амино-N-метил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	403
---		4-Амино-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	404

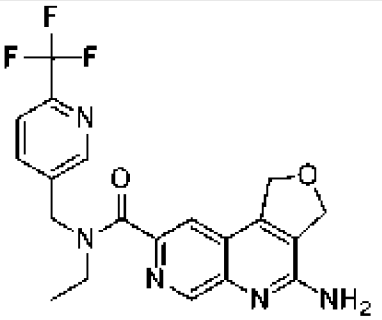
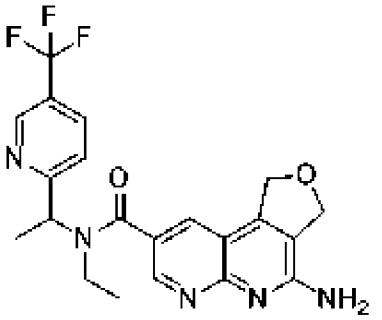
		4-Амино-N-((5-хлор-2-пиридирил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	370
		4-Амино-N-этил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	418,45

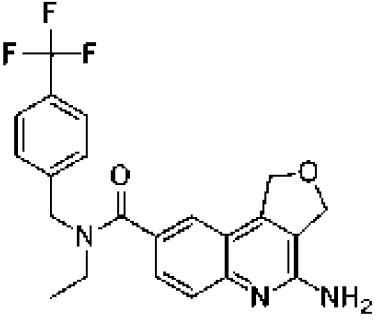
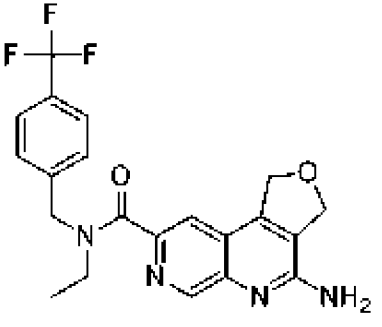
---		<p>4-Амино-N-этил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	419,35
---		<p>4-Амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид и 4-амино-N-метил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	417,2

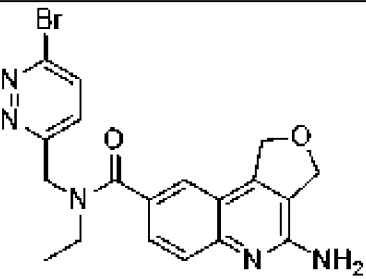
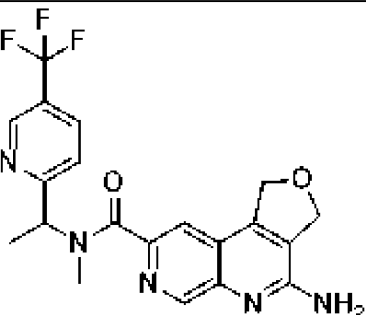
		4-Амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	384
		4-Амино-N-(1-метилциклопропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	444,2

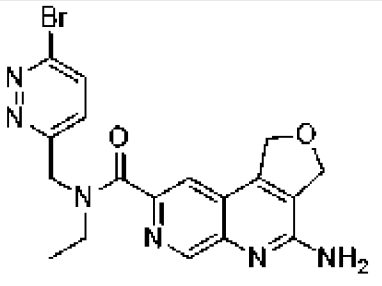
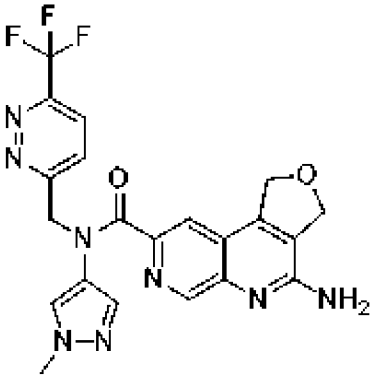
---		<p>4-Амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>4-амино-N-метил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	418
---		<p>4-Амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	383

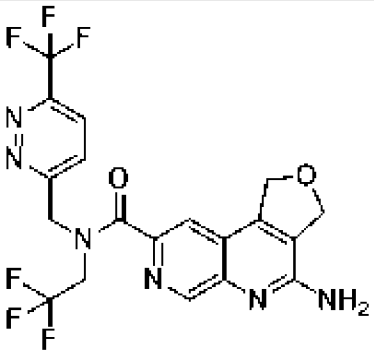
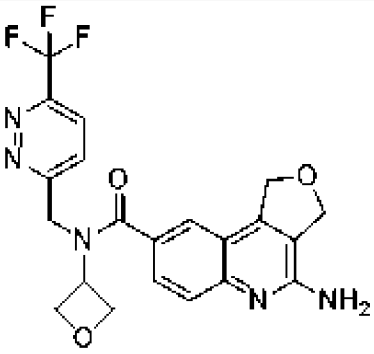
---		4-Амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	369
---		4-Амино-N-этил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	417

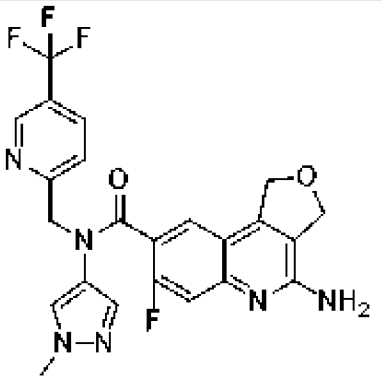
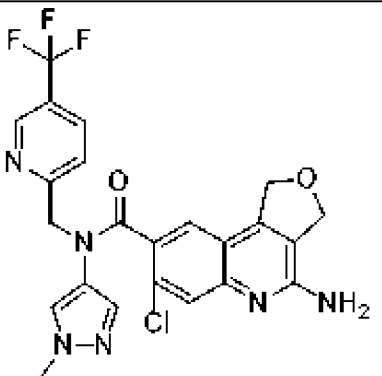
		<p>4-Амино-N-этил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	418
		<p>4-Амино-N-этил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид и 4-Амино-N-этил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	432

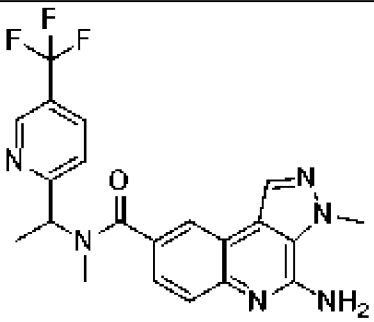
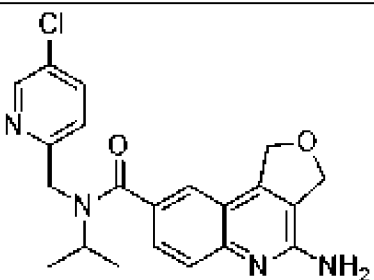
---		4-Амино-N-этил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	416
---		4-Амино-N-этил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	417

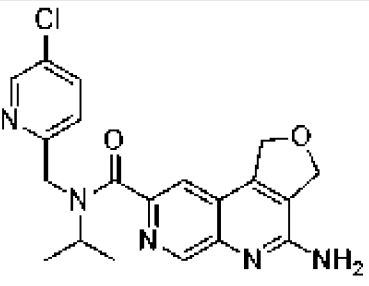
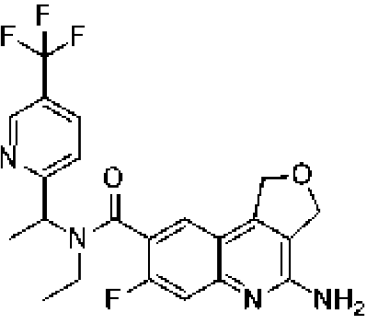
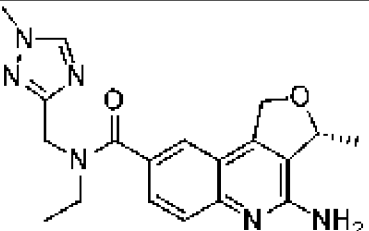
---		<p>4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	<p>428,05 и 430,15</p>
---		<p>4-Амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид и 4-Амино-N-метил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	<p>418</p>

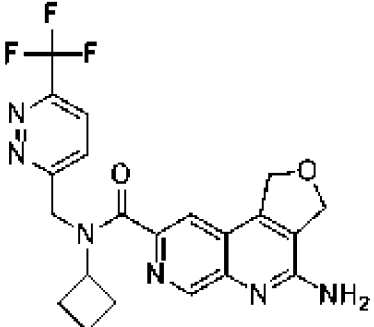
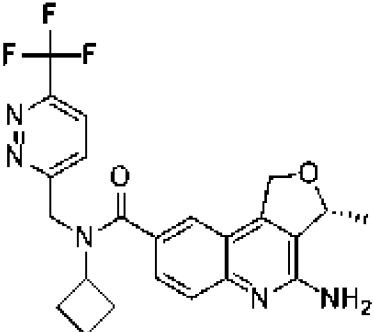
		<p>4-Амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	<p>429,1 и 431,05</p>
		<p>4-Амино-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	<p>471,1</p>

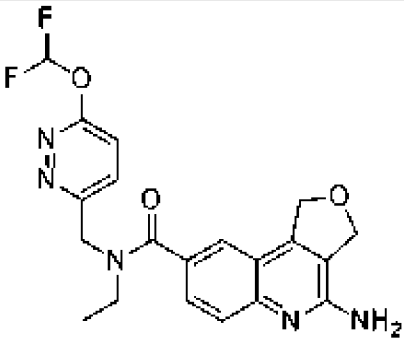
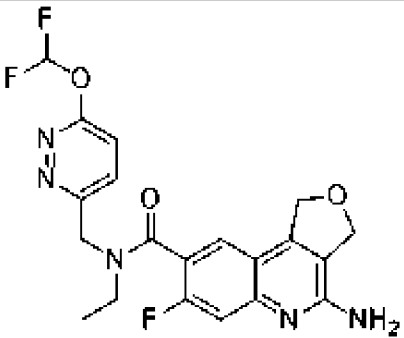
		4-Амино-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	473,05
		4-Амино-N-(3-оксетанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	446,05

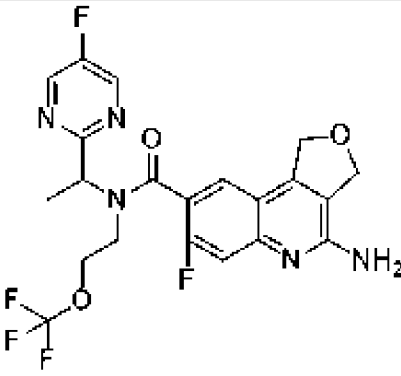
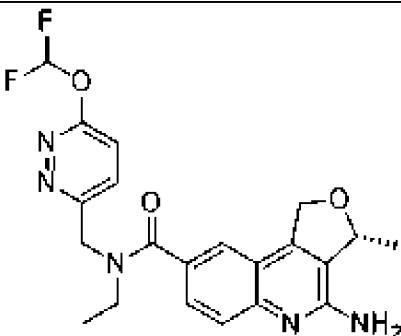
---		4-Амино-7-фтор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	487,2
---		4-Амино-7-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	503

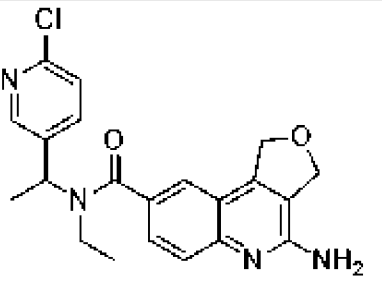
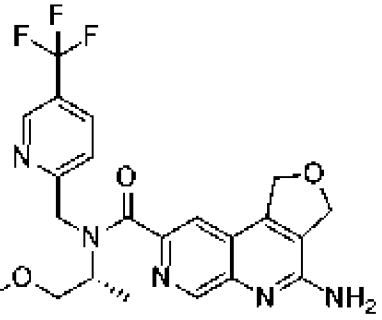
---		<p>4-Амино-N,3-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридирил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>4-амино-N,3-диметил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридирил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	429,2
---		<p>4-Амино-N-((5-хлор-2-пиридирил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	397

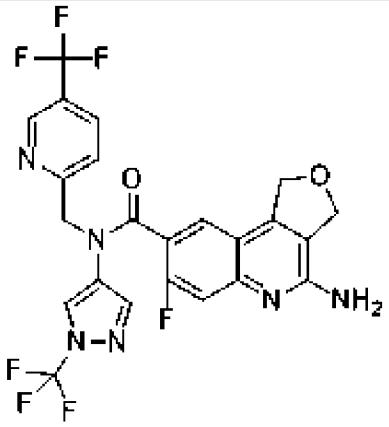
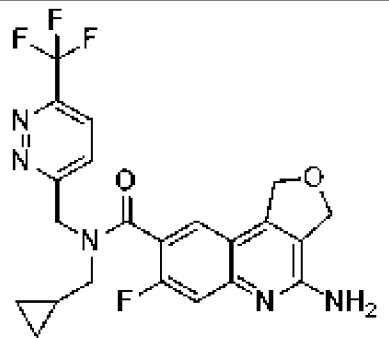
		<p>4-Амино-N-((5-хлор-2-пиридирил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	398
		<p>4-Амино-N-этил-7-фтор-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридирил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид и 4-Амино-N-этил-7-фтор-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридирил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	449,1
		<p>(3R)-4-Амино-N-этил-3-метил-N-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	366,95

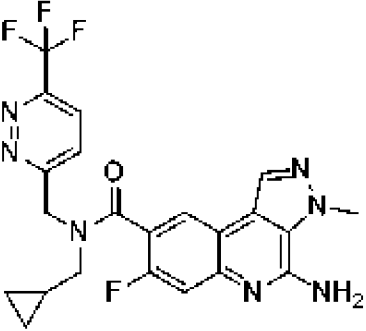
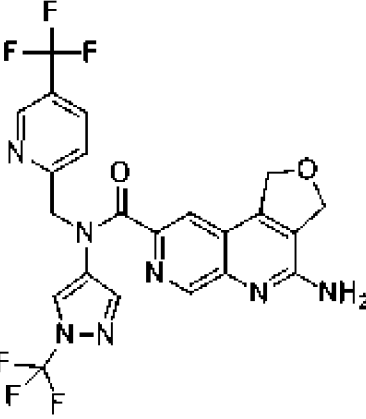
		<p>4-Амино-N-циклобутил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	445,2
---		<p>(3R)-4-Амино-N-циклобутил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	458,2

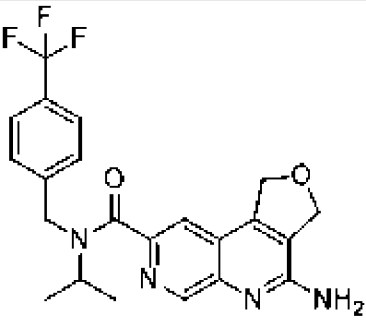
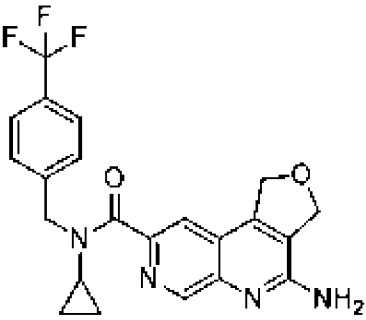
---		4-Амино-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	416,2
		4-Амино-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-N-этил-7-фтор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	434,05

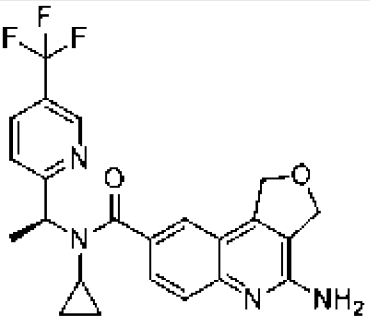
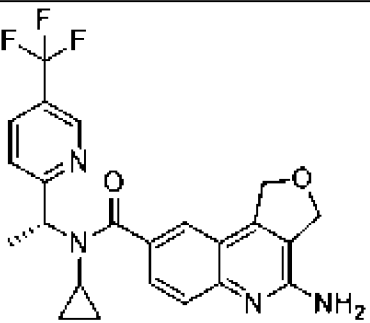
---		<p>4-Амино-7-фтор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)этил)-N-(2-(трифторметокси)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>4-Амино-7-фтор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)этил)-N-(2-(трифторметокси)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	484,15
---		<p>(3R)-4-Амино-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-N-этил-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	430,05

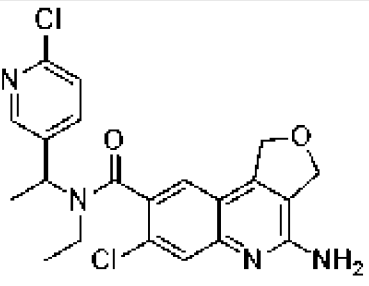
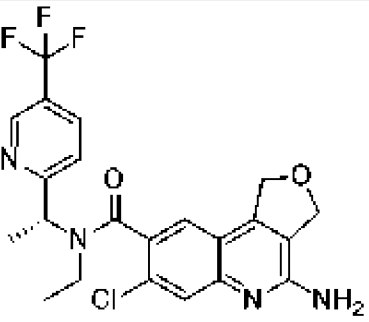
---		<p>4-Амино-N-((1R)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>4-Амино-N-((1S)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	397,1
---		<p>4-Амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	462

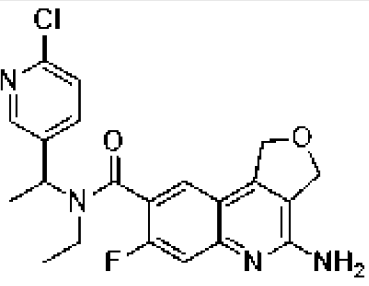
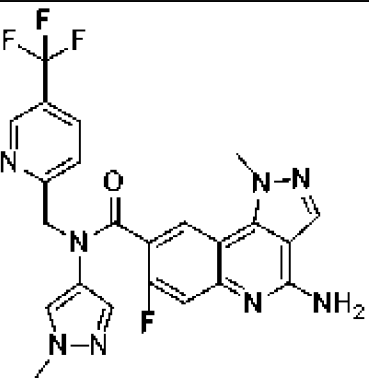
---		<p>4-Амино-7-фтор-N-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	541,2
---		<p>4-Амино-N-(циклопропилметил)-7-фтор-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	462,1

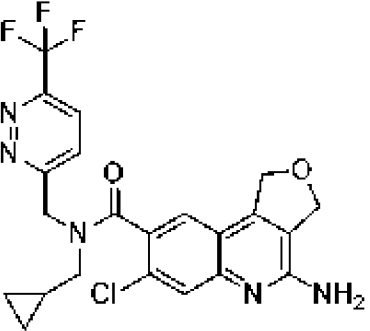
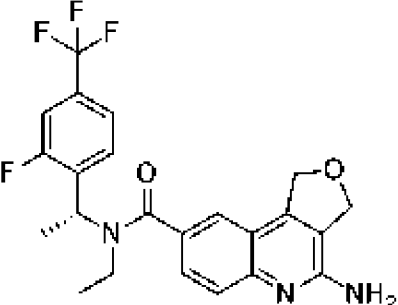
		<p>4-Амино-N-(циклопропилметил)-7-фтор-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	474,1
---		<p>4-Амино-N-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	524

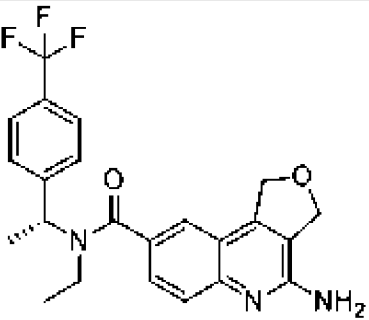
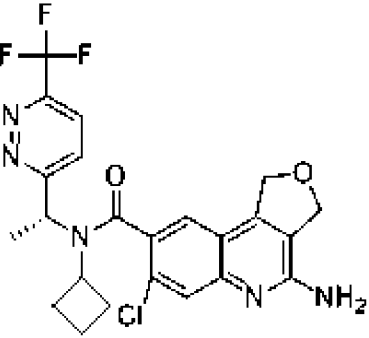
---		4-Амино-N-(2-пропанил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	431
---		4-Амино-N-циклопропил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	429

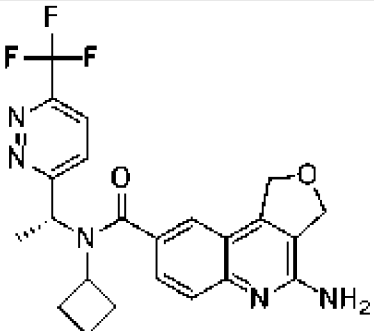
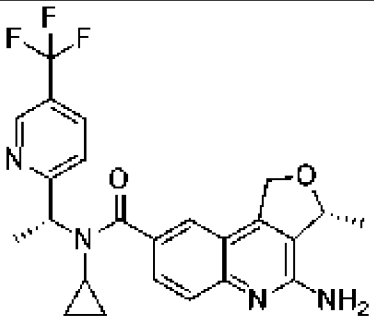
---		4-Амино-N-циклопропил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридилил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	443
---		4-Амино-N-циклопропил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридилил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	443

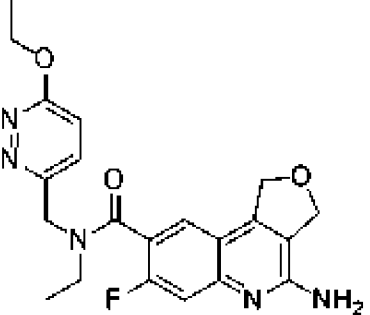
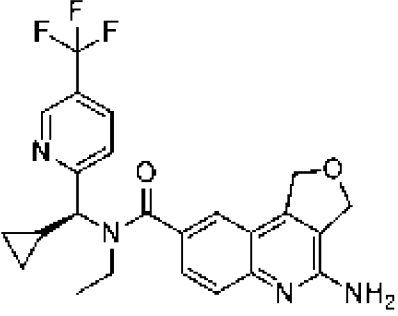
---	 <p>The structure shows a 1,3-dihydrofuro[3,4-c]quinolin-8-carboxamide core. The quinoline ring has an amino group (NH₂) at position 4 and a chlorine atom (Cl) at position 7. The nitrogen at position 1 of the quinoline is substituted with an ethyl group and a 1-(6-chloro-3-pyridinyl)ethyl group. The pyridine ring has a chlorine atom at position 6.</p>	<p>4-Амино-7-хлор-N-((1R)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид и 4-амино-7-хлор-N-((1S)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	431
---	 <p>The structure shows a 1,3-dihydrofuro[3,4-c]quinolin-8-carboxamide core. The quinoline ring has an amino group (NH₂) at position 4 and a chlorine atom (Cl) at position 7. The nitrogen at position 1 of the quinoline is substituted with an ethyl group and a 1-(5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl)ethyl group. The pyridine ring has a trifluoromethyl group (CF₃) at position 5.</p>	<p>4-Амино-7-хлор-N-этил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	465,1

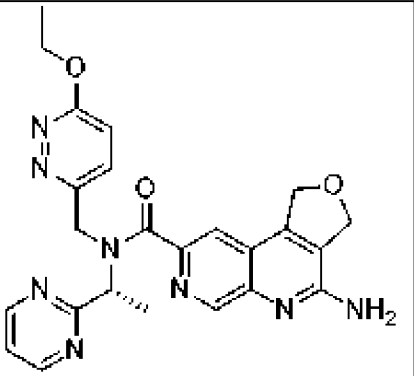
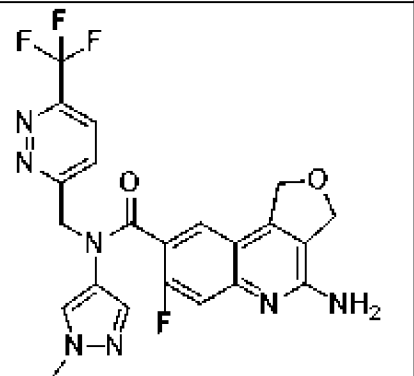
---		<p>4-Амино-N-((1R)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-7-фтор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>4-Амино-N-((1S)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-7-фтор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	415
---		<p>4-Амино-7-фтор-1-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	499,2

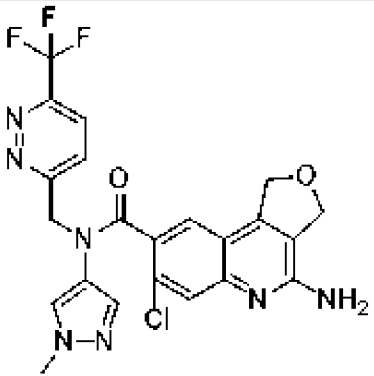
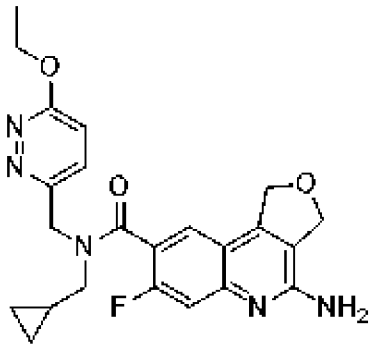
---		<p>4-Амино-7-хлор-N-(циклопропилметил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	478
---		<p>4-Амино-N-этил-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	448,1

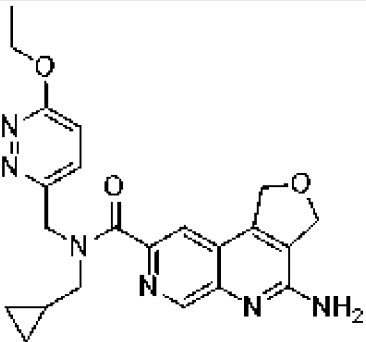
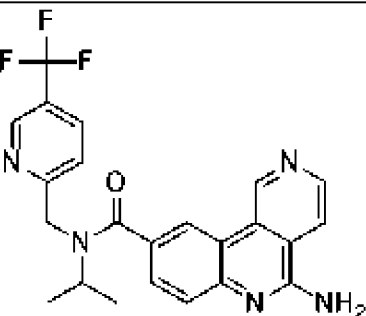
---		<p>4-Амино-N-этил-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	430,2
---		<p>4-Амино-7-хлор-N-циклобутил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	492,2

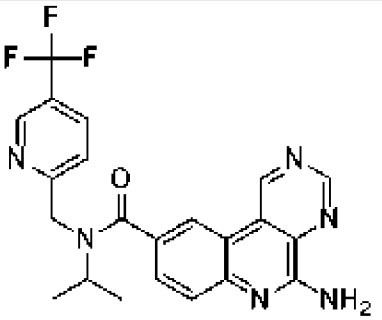
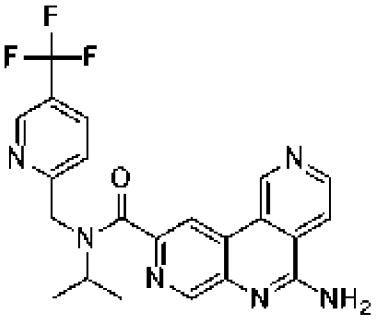
		<p>4-Амино-N-циклобутил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	457,9
----		<p>(3R)-4-Амино-N-циклопропил-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	457

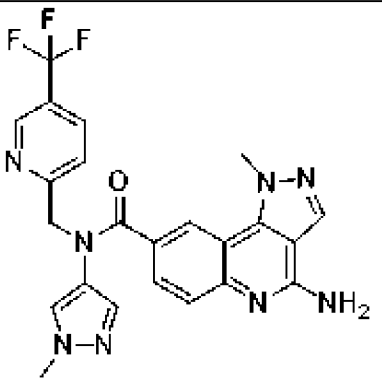
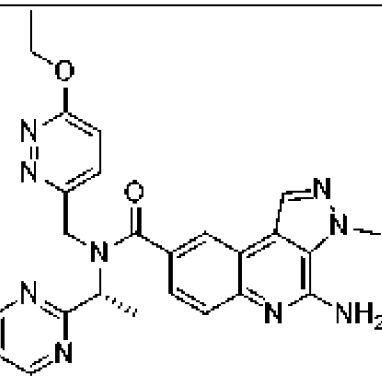
		4-Амино-N-((6-этоксипиридазинил)метил)-N-этил-7-фтор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	412,15
---		4-Амино-N-((S)-циклопропил-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	457,2

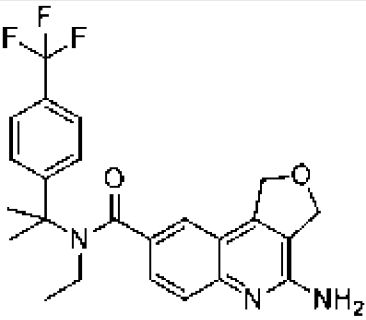
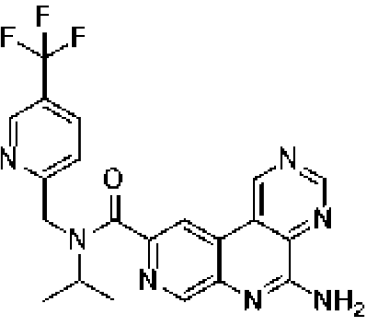
---		<p>4-Амино-N-((6-этоксипиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	473,2
---		<p>4-Амино-7-фтор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	488,2

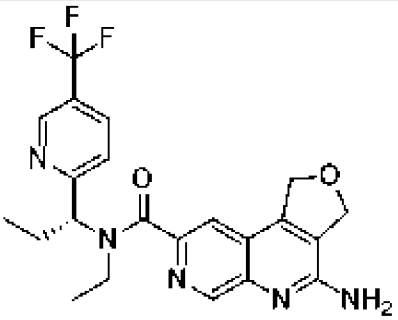
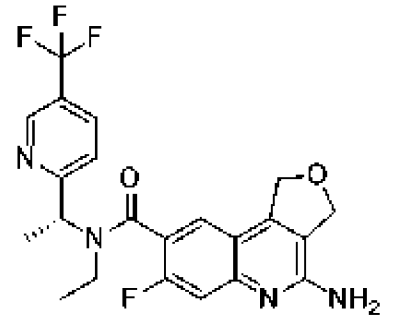
		<p>4-Амино-7-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	504,1
		<p>4-Амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-этоксипиридазинил)метил)-7-фтор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	438,2

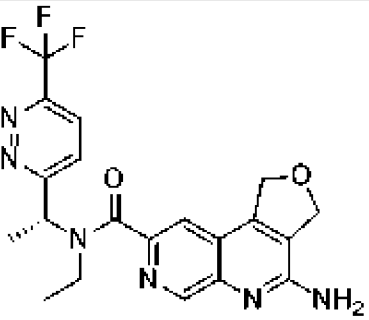
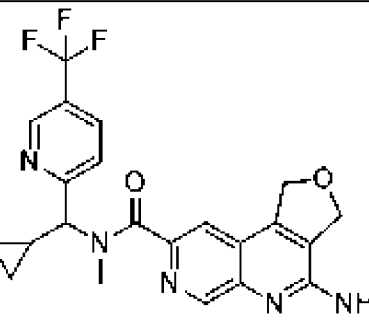
		<p>4-Амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-этоксипиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	421,25
---		<p>5-Амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)бензо[с][2,6]нафтиридин-9-карбоксамид</p>	440,1

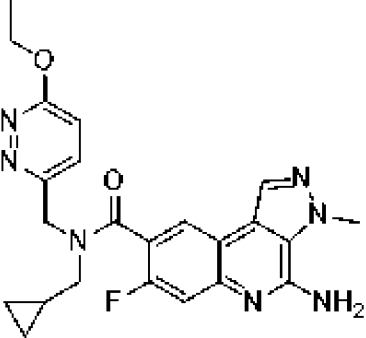
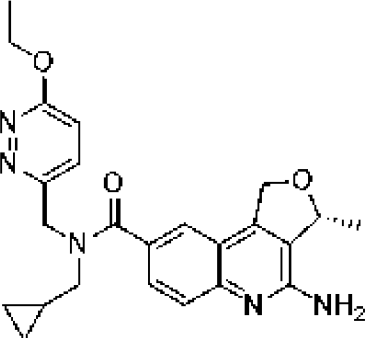
---		5-Амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)пиримидо[4,5-с]хинолин-9-карбоксамид	441,2
---		5-Амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)пиридо[4,3-с][1,7]нафтиридин-9-карбоксамид	441,1

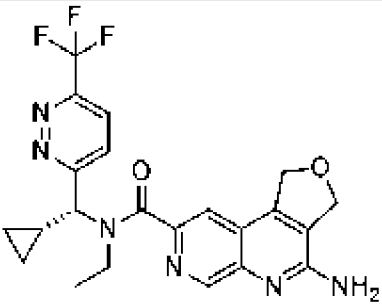
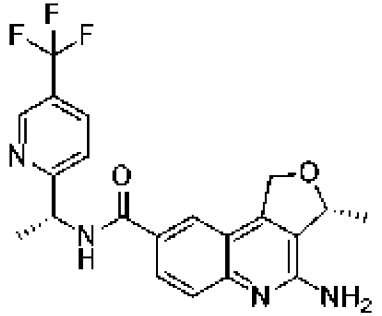
---		<p>4-Амино-1-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	481
---		<p>4-Амино-N-((6-этоксн-3-пиридазинил)метил)-3-метил-N-((1R)-1-(2-пнрнмндыннл)этнл)-3H-пнрнзоло[3,4-с]хннолнн-8-карбоксамнл</p>	484,25

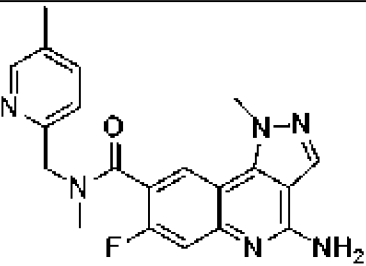
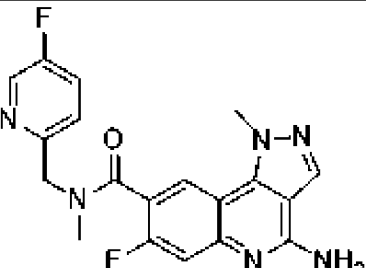
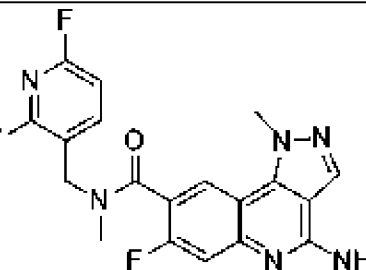
---		4-Амино-N-этил-N-(2-(4-(трифторметил)фенил)-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	444,1
---		5-Амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)пиримидо[4,5-с][1,7]нафтиридин-9-карбоксамид	442,1

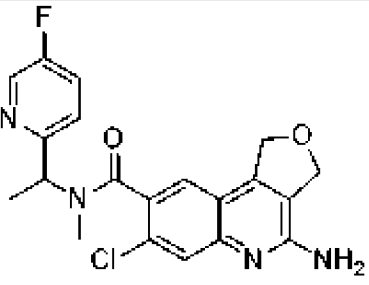
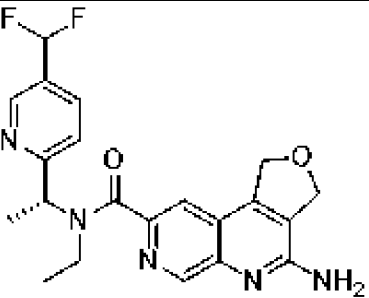
---		<p>4-Амино-N-этил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)пропил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	446,2
---		<p>4-Амино-N-этил-7-фтор-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	449

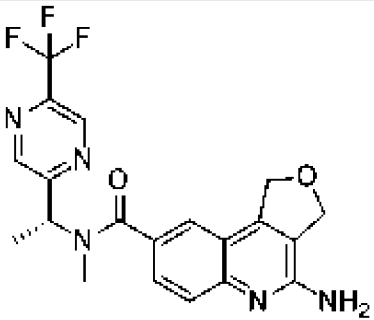
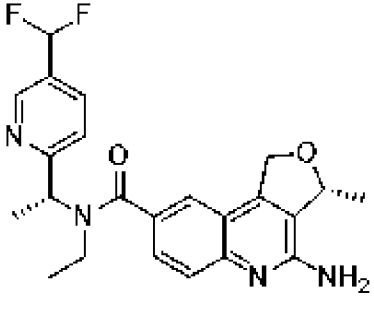
---		<p>4-Амино-N-этил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	443
---		<p>4-Амино-N-((R)-циклопропил-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид и 4-амино-N-((S)-циклопропил-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	444,2

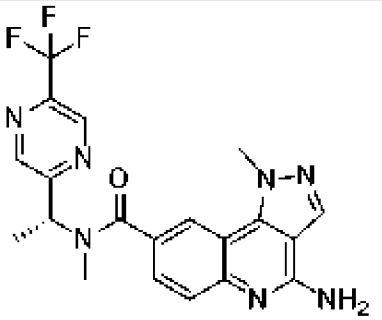
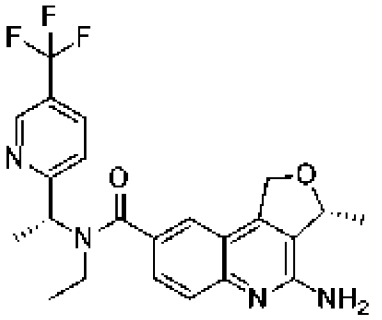
---		<p>4-Амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-этоксипиридазинил)метил)-7-фтор-3-метил-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	450,25
---		<p>(3R)-4-Амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-этоксипиридазинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	434,2

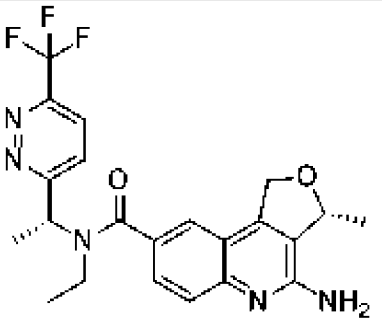
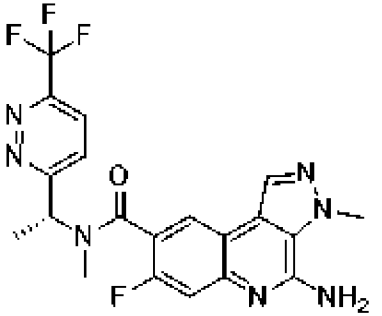
		<p>4-Амино-N-((R)-циклопропил-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	459,1
---		<p>(3R)-4-Амино-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	417,2

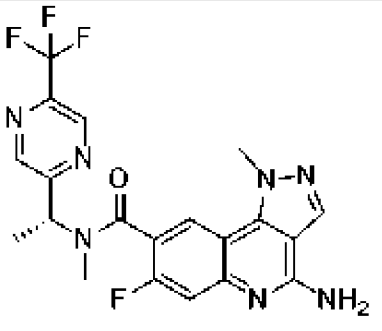
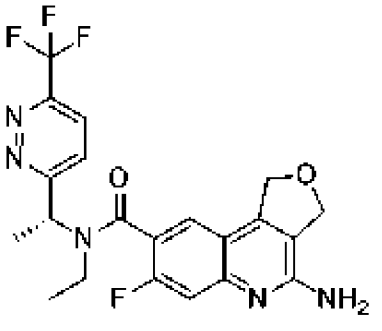
		<p>4-Амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((5-метил-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	379
		<p>4-Амино-7-фтор-N-((5-фтор-2-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	383,2
		<p>4-Амино-N-((2,6-дифтор-3-пиридинил)метил)-7-фтор-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	401,9

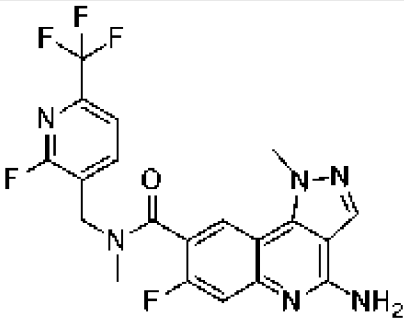
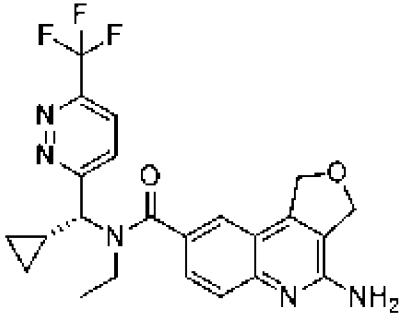
---		<p>4-Амино-7-хлор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p> <p>и</p> <p>4-амино-7-хлор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	401
---		<p>4-Амино-N-((1R)-1-(5-(дифторметил)-2-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	414,1

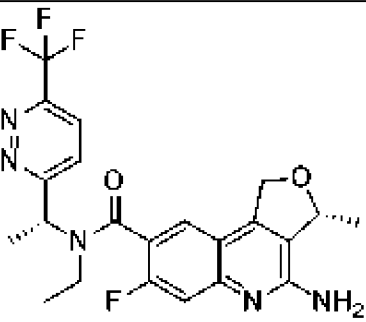
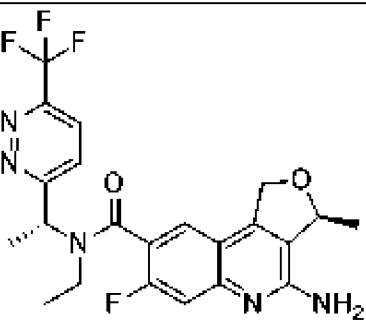
---		<p>4-Амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пирозинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	418,1
---		<p>(3R)-4-Амино-N-((1R)-1-(5-(дифторметил)-2-пиридинил)этил)-N-этил-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	427,1

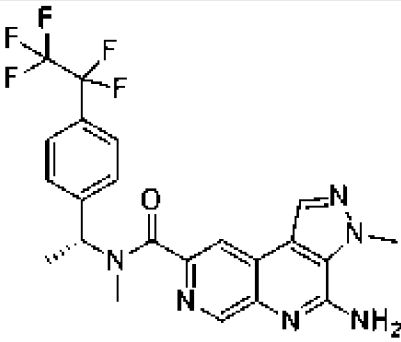
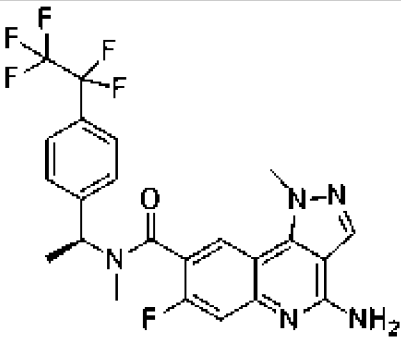
---		4-Амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пирозинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	430,1
---		(3R)-4-Амино-N-этил-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	445,1

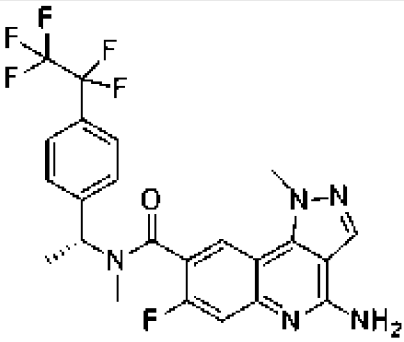
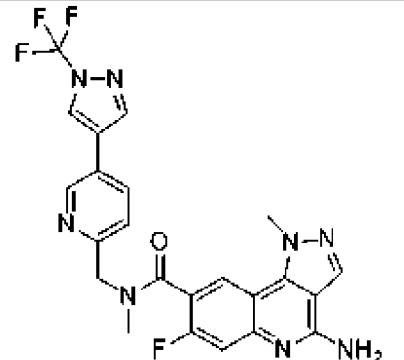
---		<p>(3R)-4-Амино-N-этил-3-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	446,1
---		<p>4-Амино-7-фтор-N,3-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	448,1

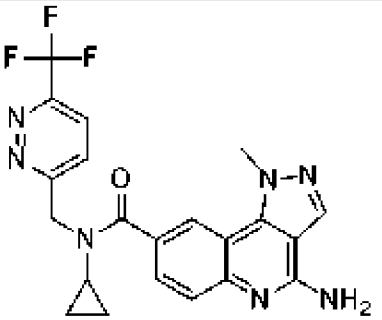
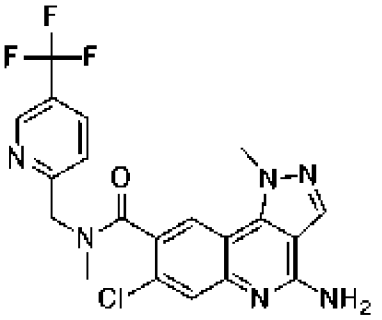
---		<p>4-Амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиразинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	448,1
---		<p>4-Амино-N-этил-7-фтор-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	450,1

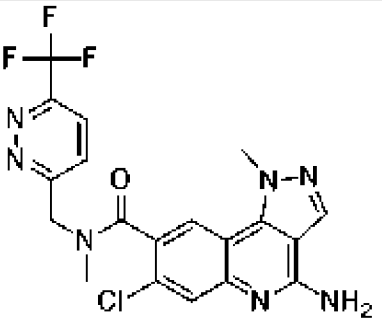
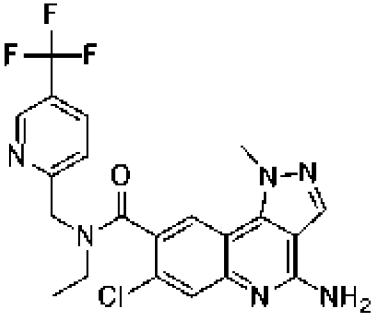
---		<p>4-Амино-7-фтор-N-((2-фтор-6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	451,1
---		<p>4-Амино-N-((R)-циклопропил-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	458,2

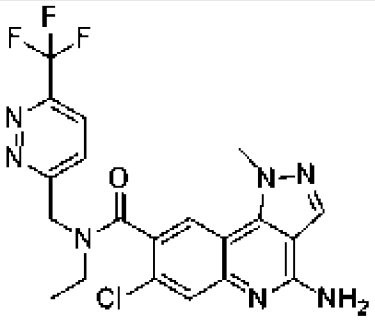
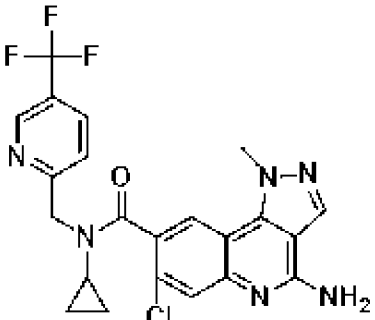
---		<p>(3R)-4-Амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	464,1
---		<p>(3S)-4-Амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	464,1

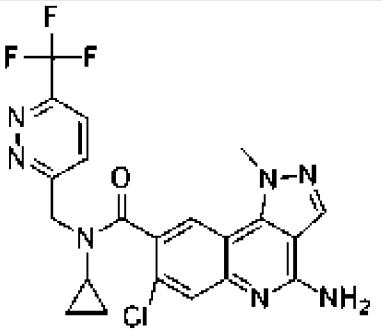
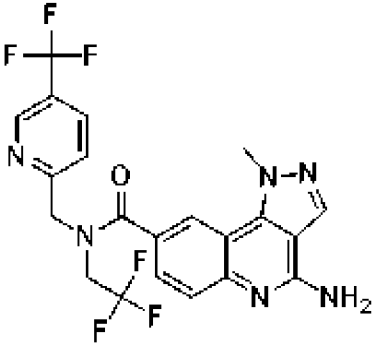
		<p>4-Амино-N,3-диметил-N-((1R)-1-(4-(пентафторэтил)фенил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид</p>	479,1
		<p>4-Амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1S)-1-(4-(пентафторэтил)фенил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	496,1

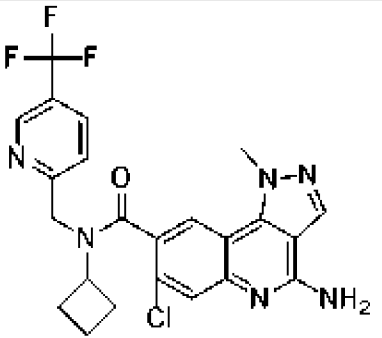
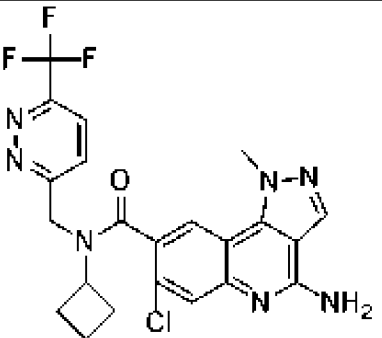
---		<p>4-Амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(4-(пентафторэтил)фенил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	496,1
		<p>4-Амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((5-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-пиридирил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	499,4

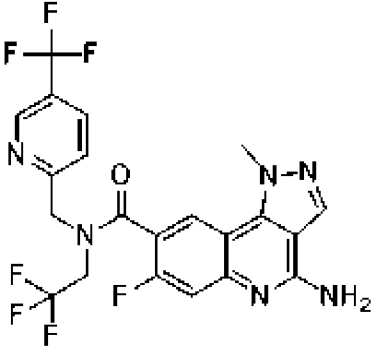
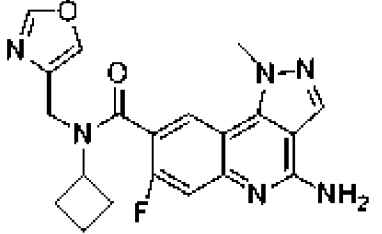
		4-Амино-N-циклопропил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	442,1
		4-Амино-7-хлор-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	449,15

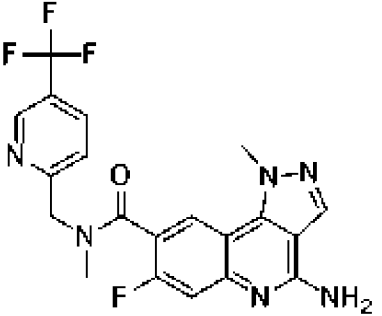
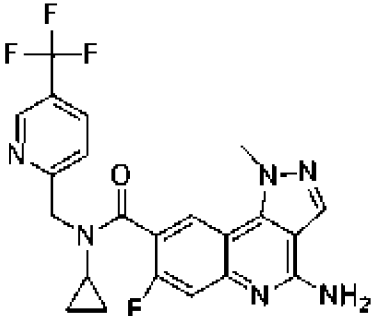
---		<p>4-Амино-7-хлор-N,1-диметил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	450,1
---		<p>4-Амино-7-хлор-N-этил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	463,1

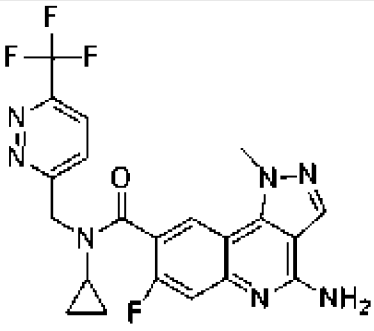
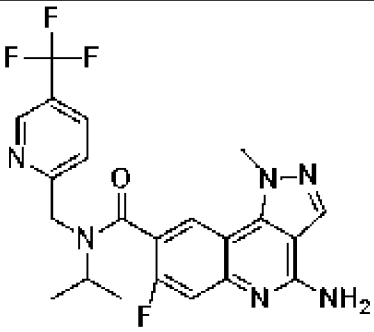
		<p>4-Амино-7-хлор-N-этил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	464,2
		<p>4-Амино-7-хлор-N-циклопропил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	475,1

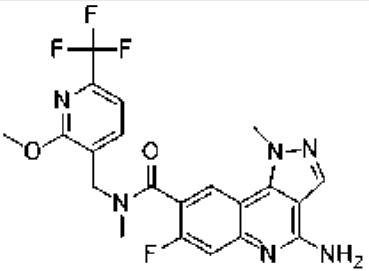
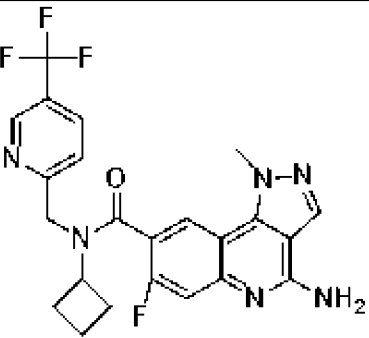
---		<p>4-Амино-7-хлор-N-циклопропил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	476,2
---		<p>4-Амино-1-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	483

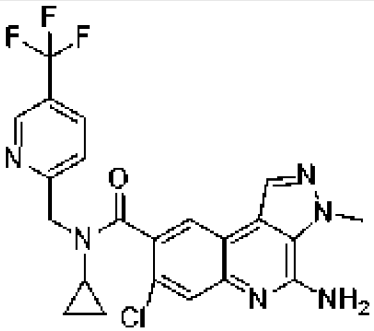
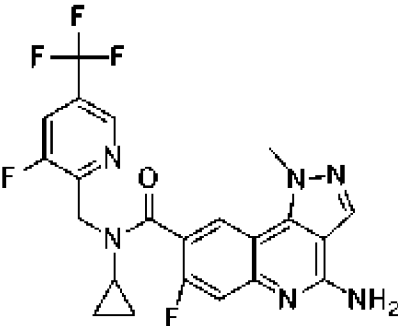
		<p>4-Амино-7-хлор-N-циклобутил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	489,2
---		<p>4-Амино-7-хлор-N-циклобутил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	490,15

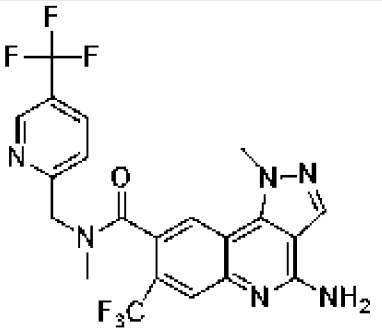
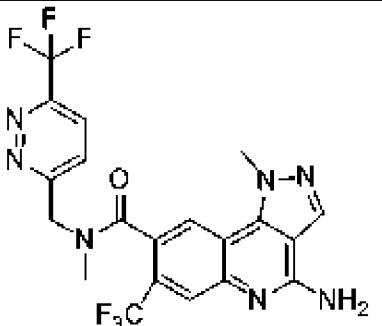
---		<p>4-Амино-7-фтор-1-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	501,1
---		<p>4-Амино-N-циклобутил-7-фтор-1-метил-N-(1,3-оксазол-4-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	395

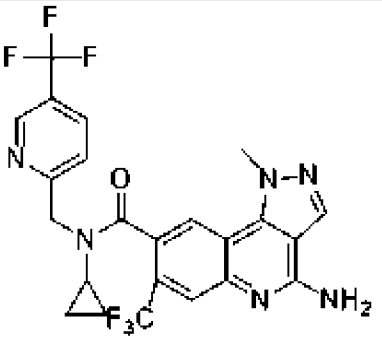
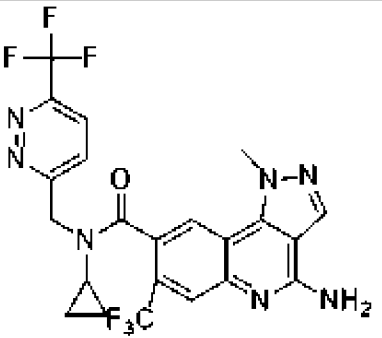
---		<p>4-Амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	432,9
---		<p>4-Амино-N-циклопропил-7-фтор-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	459

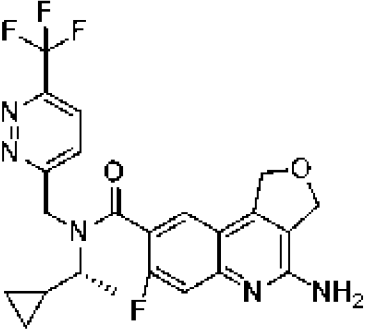
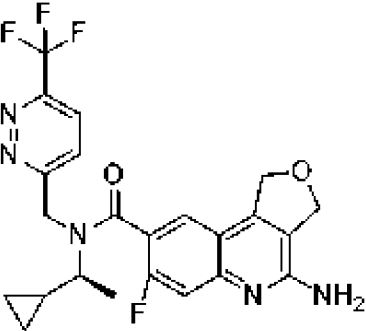
		<p>4-Амино-N-циклопропил-7-фтор-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	459,9
---		<p>4-Амино-7-фтор-1-метил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	460,9

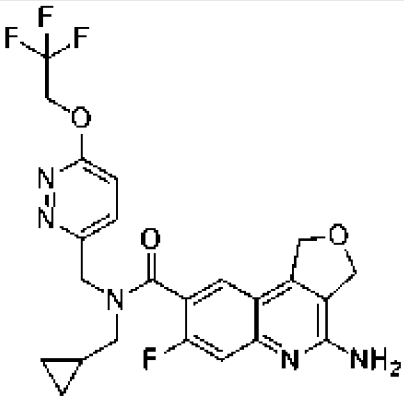
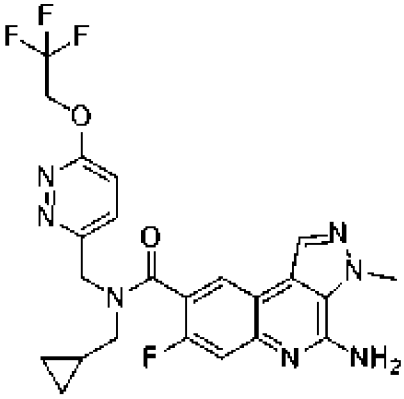
		4-Амино-7-фтор-N-((2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	462,9
		4-Амино-N-циклобутил-7-фтор-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	473

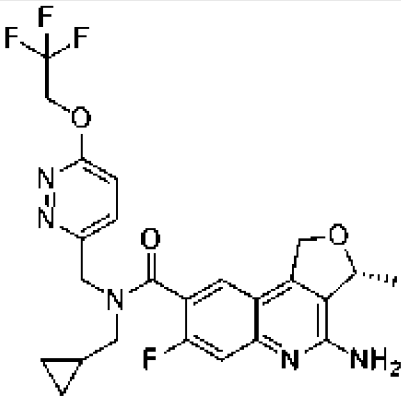
---		<p>4-Амино-7-хлор-N-циклопропил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	474,9
---		<p>4-Амино-N-циклопропил-7-фтор-N-((3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	477

		<p>4-Амино-N,1-диметил-7-(трифторметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридирил)метил)-1H-пирозоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	483,2
		<p>4-Амино-N,1-диметил-7-(трифторметил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пирозоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	484,1

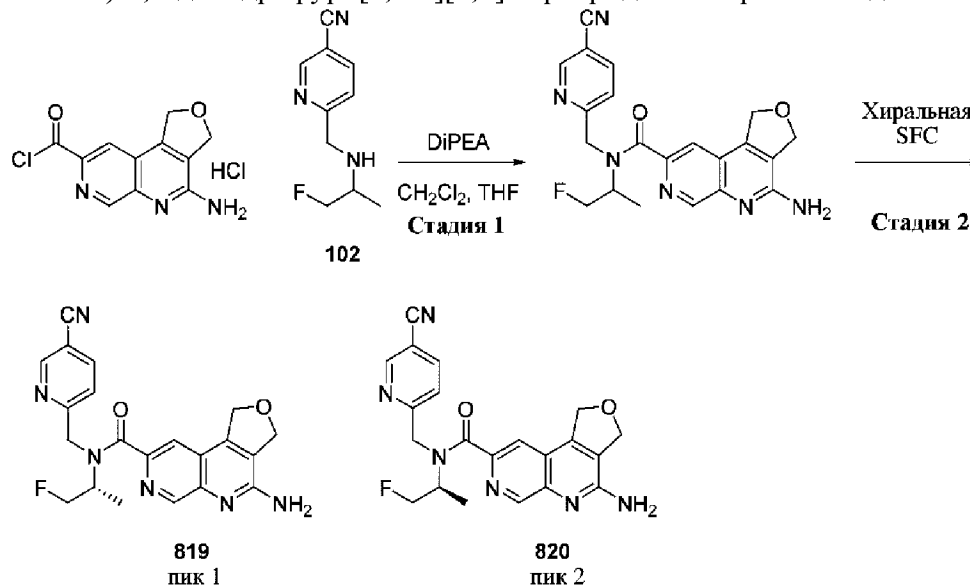
---		<p>4-Амино-N-циклопропил-1-метил-7-(трифторметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	508,8
---		<p>4-Амино-N-циклопропил-1-метил-7-(трифторметил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	510,2

		<p>4-Амино-N-((1R)-1-циклопропилэтил)-7-фтор-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	476,05
---		<p>4-Амино-N-((1S)-1-циклопропилэтил)-7-фтор-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	476,05

		<p>4-Амино-N-(циклопропилметил)-7-фтор-N-((6-(2,2,2-трифторэтокс)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	492,1
		<p>4-Амино-N-(циклопропилметил)-7-фтор-3-метил-N-((6-(2,2,2-трифторэтокс)-3-пиридазинил)метил)-3H-пирозоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	504,1

		<p>(3R)-4-Амино-N-(циклопропилметил)-7-фтор-3-метил-N-(((6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	506,2
--	---	--	-------

[0270] Пример 819. (S)-4-Амино-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(1-фторпропан-2-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид.



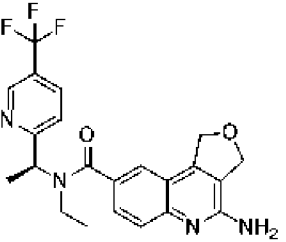
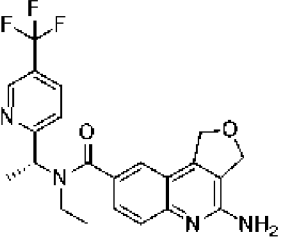
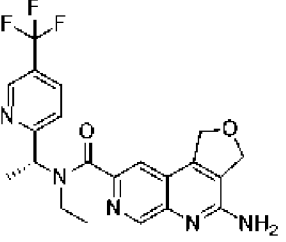
[0271] В перемешиваемый охлажденный на льду раствору 6-(((1-фторпропан-2-ил)амино)метил)никотинитрила (**102**, 80 мг, 0,41 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (107 мг, 0,145 мл, 0,828 ммоль, Aldrich) в DCM (1 мл) и тетрагидрофуране (1 мл) добавляли одной порцией 4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбонилхлорид (полученный из кислоты **217**, 119 мг, 0,476 ммоль) в виде твердого вещества. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Неочищенную смесь непосредственно загружали в предварительную колонку с силикагелем (25 г) и подвергли

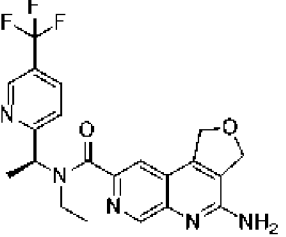
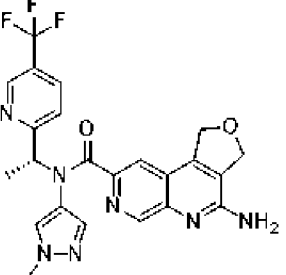
комбинированной колоночной флэш-хроматографии с применением колонки ISCO Gold на 12 г с элюированием смесью MeOH (с 0,5% гидроксида аммония) / DCM (15 мин. от 0 до 18%), с получением 4-амино-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(1-фторпропан-2-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид (100 мг, 0,246 ммоль, выход 59,4%) в виде белого твердого вещества.

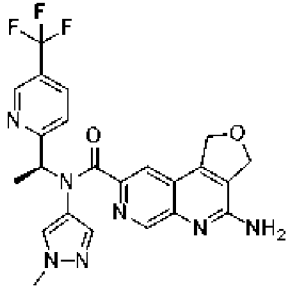
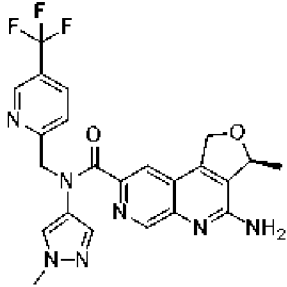
[0272] Рацемический продукт очищали с помощью препаративной SFC с применением колонки Chiral Technologies OJ (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 80% жидкого CO₂ и 20% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 80 мл/мин. Стереохимию назначали произвольно. 1-й пик элюирования определяли как (S)-4-амино-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(1-фторпропан-2-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид (48,6 мг, 0,120 ммоль, выход 28,9%), полученный в виде грязно-белого твердого вещества. 1-й пик элюирования произвольным образом определяли как (S)-4-амино-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(1-фторпропан-2-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид, и 2-й пик элюирования произвольным образом определяли как (R)-4-амино-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(1-фторпропан-2-ил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид (43,881 мг, 0,108 ммоль, выход 26,1%), полученный в виде грязно-белого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 407,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц) δ 8,6-9,1 (m, 2H), 8,1-8,3 (m, 1H), 7,5-7,8 (m, 2H), 6,9-7,2 (m, 2H), 5,2-5,4 (m, 2H), 4,3-5,1 (m, 7H), 3,2-3,3 (m, 1H), 1,20 (br d, 3H, J=6,4 Гц). ¹H ЯМР (МЕТАНОЛ-d₄ с некоторым количеством CDCl₃, 400 МГц) δ 8,7-9,0 (m, 2H), 7,9-8,1 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 5,3-5,5 (m, 2H), 5,15 (br s, 2H), 4,8-5,1 (m, 2H), 4,7-4,8 (m, 1H), 4,3-4,6 (m, 2H), 1,2-1,4 (m, 3H). ¹⁹F ЯМР (МЕТАНОЛ-d₄, 376 МГц) δ -227,9--221,0 (m, 1F).

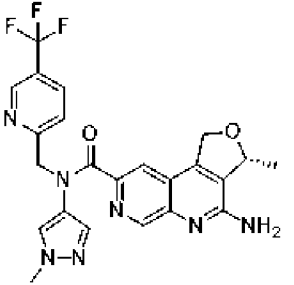
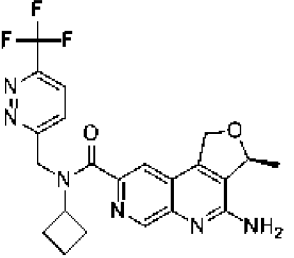
[0273] Соединения в таблице 23 получали способом, сходным с таковым, описанным выше для примеров **819** и **820**.

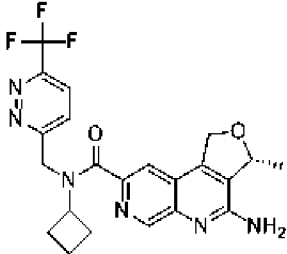
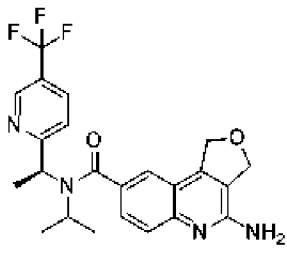
Таблица 23

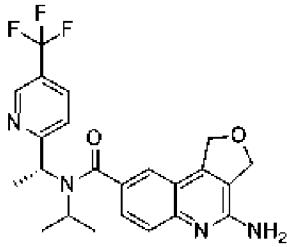
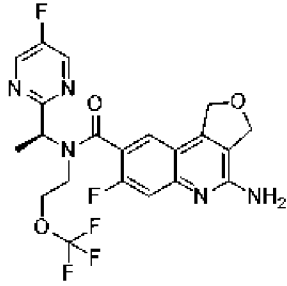
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		4-Амино-N-этил-N- ((1S)-1-(5- (трифторметил)-2- пиридинил)этил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	431,2	1-й пик, колонка Regis (S, S) Whelk-O1 (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 80 мл/мин.
		4-Амино-N-этил-N- ((1R)-1-(5- (трифторметил)-2- пиридинил)этил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	431,2	2-й пик, колонка Regis (S, S) Whelk-O1 (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 80 мл/мин.
		4-Амино-N-этил-N- ((1R)-1-(5- (трифторметил)-2- пиридинил)этил)-1,3- дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид	432,2	1-й пик, колонка Chiralcel OZ-H (250 × 21 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 65% жидкого CO ₂ и 35% MeOH и TEA, с применением скорости потока 60 мл/мин.

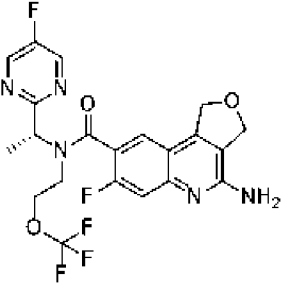
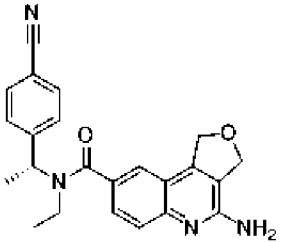
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		4-Амино-N-этил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	432,2	2-й пик, колонка Chiralcel OZ-H (250 × 21 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 65% жидкого CO ₂ и 35% MeOH и ТЕА, с применением скорости потока 60 мл/мин.
		4-Амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	484,2	1-й пик, колонка Regis (S, S) Whelk-O1 (250 × 21 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% MeOH с 0,2% ТЕА

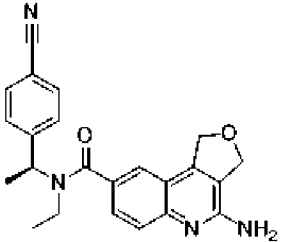
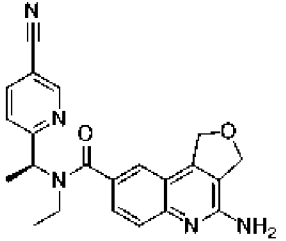
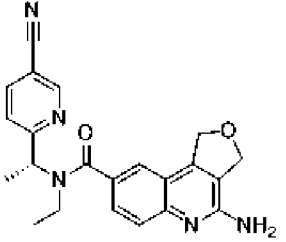
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
---		4-Амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	484,2	2-й пик, колонка Regis (S, S) Whelk-O1 (250 × 21 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% MeOH с 0,2% TEA
---		(3S)-4-Амино-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	484,2	1-й пик, Chiralpak OZ (250 × 21 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% MeOH с 0,2% TEA

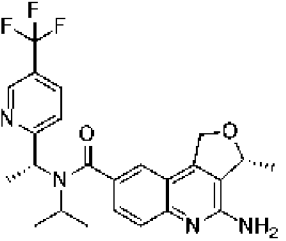
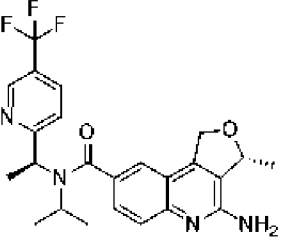
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		(3R)-4-Амино-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	484,2	2-й пик, Chiralpak OZ (250 × 21 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% MeOH с 0,2% TEA
		(3S)-4-Амино-N-циклобутил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	458,8	1-й пик, колонка Chiral Technologies AS (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 85% жидкого CO ₂ и 15% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 70 мл/мин.

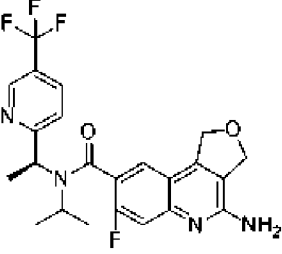
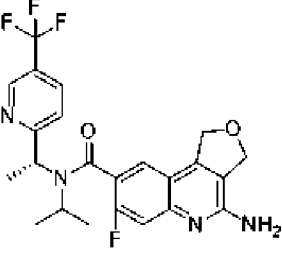
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		(3R)-4-Амино-N-циклобутил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	458,8	2-й пик, колонка Chiral Technologies AS (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 85% жидкого CO ₂ и 15% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 70 мл/мин.
		4-Амино-N-(2-пропанил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	445,0	1-й пик, препаративная SFC с применением колонки Regis (S, S) Whelk-O1 (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 80 мл/мин.

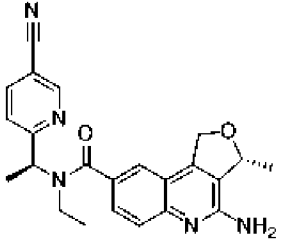
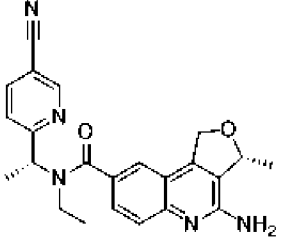
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
---		4-Амино-N-(2-пропанил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	445,0	2-й пик, препаративная SFC с применением колонки Regis (S, S) Whelk-O1 (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% MeOH с 0,2% ТЕА с применением скорости потока 80 мл/мин.
---		4-Амино-7-фтор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)этил)-N-(2-(трифторметокси)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	484,2	1-й пик, колонка Chiral Technologies OX (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 50% жидкого CO ₂ и 50% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 50 мл/мин.

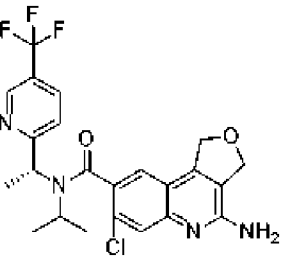
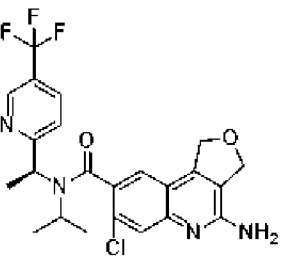
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		4-Амино-7-фтор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)этил)-N-(2-(трифторметокси)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	484,2	2-й пик, колонка Chiral Technologies OX (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 50% жидкого CO ₂ и 50% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 50 мл/мин.
		4-Амино-N-((1R)-1-(4-цианофенил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	387,0	1-й пик, колонка Chiral Technologies OX (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 50% жидкого CO ₂ и 50% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 50 мл/мин.

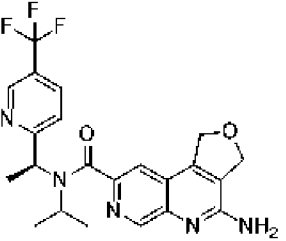
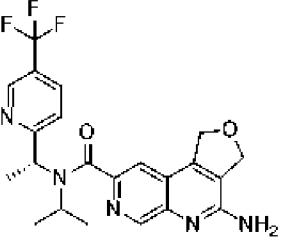
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		4-Амино-N-((1S)-1-(4-цианофенил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	387,0	2-й пик, колонка Chiral Technologies OX (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 50% жидкого CO ₂ и 50% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 50 мл/мин.
		4-Амино-N-((1S)-1-(5-циано-2-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	388,0	1-й пик, колонка Chiral Technologies OX (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 50% жидкого CO ₂ и 50% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 50 мл/мин.
		4-Амино-N-((1R)-1-(5-циано-2-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	388,0	2-й пик, колонка Chiral Technologies OX (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 50% жидкого CO ₂ и 50% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 50 мл/мин.

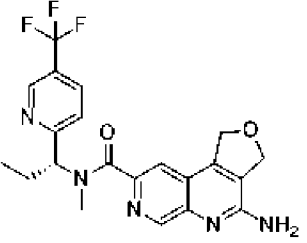
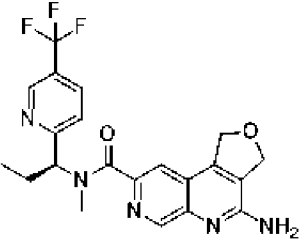
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		(3R)-4-Амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	459,0	1-й пик, колонка Chiral Technologies IG (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 60% жидкого CO ₂ и 40% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 70 мл/мин.
		(3R)-4-Амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	459,0	2-й пик, колонка Chiral Technologies IG (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 60% жидкого CO ₂ и 40% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 70 мл/мин.

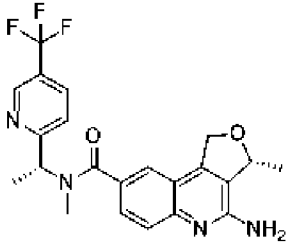
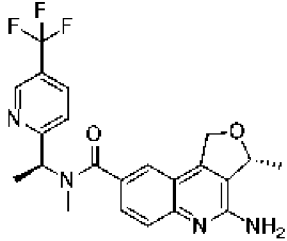
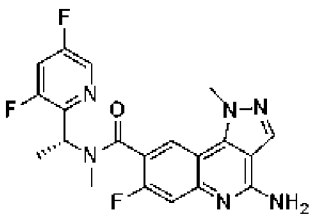
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		4-Амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	463,0	1-й пик, очищали с помощью препаративной SFC с применением колонки Whelk-O-S, S (250 × 21 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 75% жидкого CO ₂ и 25% MeOH и 0,2% TEA, с применением скорости потока 80 мл/мин.
		4-Амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	463,0	2-й пик, очищали с помощью препаративной SFC с применением колонки Whelk-O-S, S (250 × 21 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 75% жидкого CO ₂ и 25% MeOH и 0,2% TEA, с применением скорости потока 80 мл/мин.

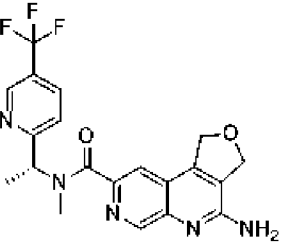
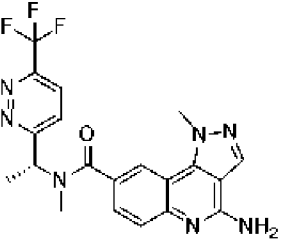
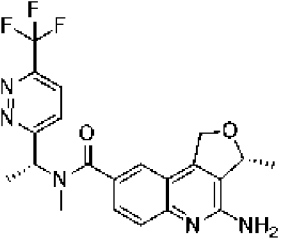
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		(3R)-4-Амино-N- ((1S)-1-(5-циано-2- пиридинил)этил)-N- этил-3-метил-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	402,0	1-й пик, колонка Chiral Technologies IG (250 × 21 мм, 5 мм) X 2 с подвижной фазой, представляющей собой 85% жидкого CO ₂ и 15% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 70 мл/мин.
		(3R)-4-Амино-N- ((1R)-1-(5-циано-2- пиридинил)этил)-N- этил-3-метил-1,3- дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8- карбоксамид	402,0	2-й пик, колонка Chiral Technologies IG (250 × 21 мм, 5 мм) X 2 с подвижной фазой, представляющей собой 85% жидкого CO ₂ и 15% MeOH с 0,2% TEA, с применением скорости потока 70 мл/мин.

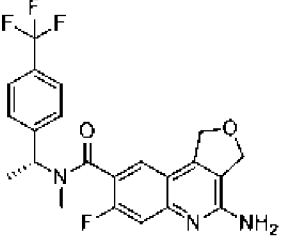
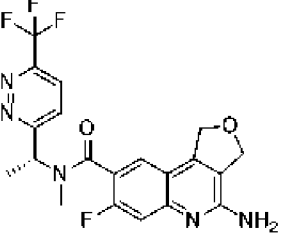
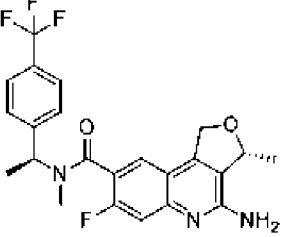
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		4-Амино-7-хлор-N-(2-пропанил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	479,0	1-й пик, очищали с помощью препаративной SFC с применением колонки Chiralpak IC (250 × 21 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 65% жидкого CO ₂ и 35% MeOH и 0,2%TEA, с применением скорости потока 70 мл/мин.
		4-Амино-7-хлор-N-(2-пропанил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	479,0	2-й пик, очищали с помощью препаративной SFC с применением колонки Chiralpak IC (250 × 21 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 65% жидкого CO ₂ и 35% MeOH и 0,2%TEA, с применением скорости потока 70 мл/мин.

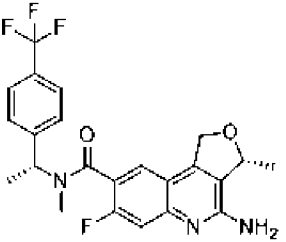
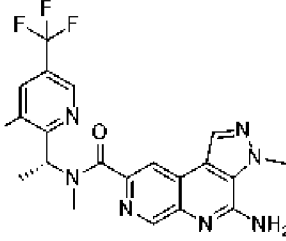
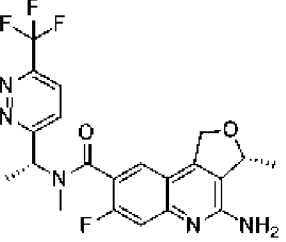
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		4-Амино-N-(2-пропанил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	446,0	1-й пик, колонка Regis (S, S) Whelk-O1 (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 80% жидкого CO ₂ и 20% EtOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 80 мл/мин.
		4-Амино-N-(2-пропанил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	446,0	2-й пик, колонка Regis (S, S) Whelk-O1 (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 80% жидкого CO ₂ и 20% EtOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 80 мл/мин.

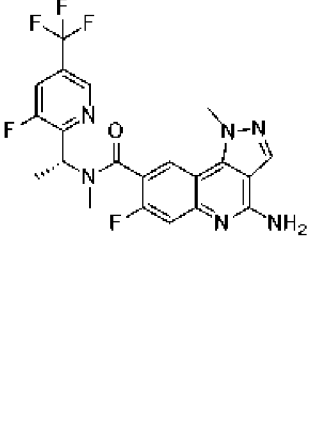
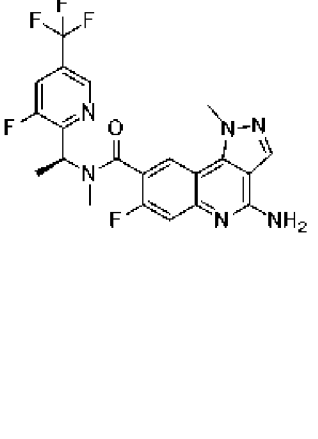
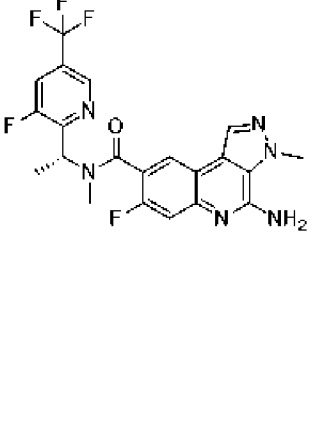
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		4-Амино-N-метил-N- ((1R)-1-(5- (трифторметил)-2- пиридинил)пропил)- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид	432,1	1-й пик, очищали с помощью препаративной SFC с применением колонки Chiralcel OX (250 × 21 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% MeOH и 0,2%TEA, с применением скорости потока 100 мл/мин.
		4-Амино-N-метил-N- ((1S)-1-(5- (трифторметил)-2- пиридинил)пропил)- 1,3-дигидрофуоро[3,4- с][1,7]нафтиридин-8- карбоксамид	432,1	2-й пик, очищали с помощью препаративной SFC с применением колонки Chiralcel OX (250 × 21 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% MeOH и 0,2%TEA, с применением скорости потока 100 мл/мин.

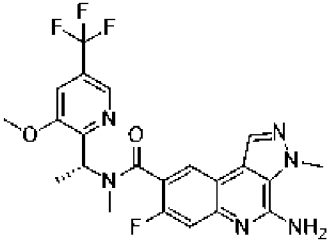
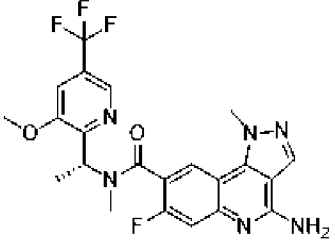
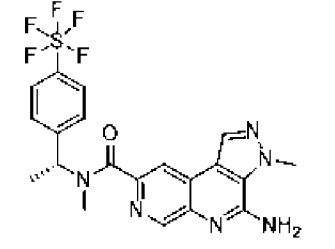
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		(3R)-4-Амино-N,3-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	431,0	1-й пик, колонка Regis (S, S) Whelk-O1 (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 60% жидкого CO ₂ и 40% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 80 мл/мин.
		(3R)-4-Амино-N,3-диметил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	431,2	2-й пик, колонка Regis (S, S) Whelk-O1 (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 60% жидкого CO ₂ и 40% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 80 мл/мин.
		4-Амино-N-((1R)-1-(3,5-дифтор-2-пиридинил)этил)-7-фтор-N,1-диметил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	415	2-й пик, колонка Chiralcel OD (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 80% жидкого CO ₂ и 20% метанола с 0,15% триэтиламина, с применением скорости потока 50 мл/мин.

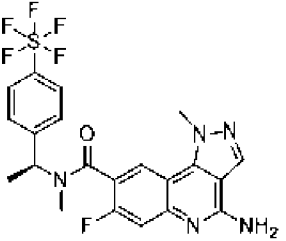
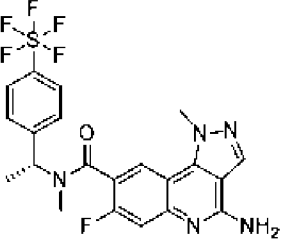
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		4-Амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	418,2	1-й пик, колонка Chiral Technologies OX (250 × 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 65% жидкого CO ₂ и 35% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 70 мл/мин.
		4-Амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	430,1	1-й пик, колонка Chiralpak AD (21 × 250 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 75% жидкого CO ₂ и 25% EtOH с 0,2% диэтиламина, с применением скорости потока 80 мл/мин.
		(3R)-4-Амино-N,3-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	432	2-й пик, колонка Chiral Technologies OX (250 × 30 мм, 5 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 80% жидкого CO ₂ и 20% MeOH с 0,2% ТЕА, с применением скорости потока 170 мл/мин.

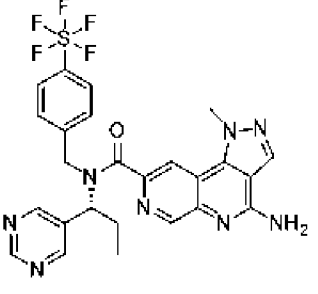
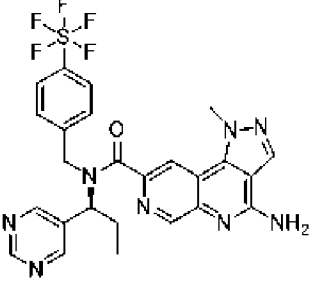
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		4-Амино-7-фтор-N-метил-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	433,9	1-й пик, колонка Chiralpak AZ (21 × 250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 55% жидкого CO ₂ и 45% MeOH с 0,2% DEA, с применением скорости потока 80 мл/мин.
		4-Амино-7-фтор-N-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	436,2	1-й пик, колонка Whelk-O S, S (250 × 21 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 65% жидкого CO ₂ и 35% метанола с 0,2% TEA, с применением скорости потока 100 мл/мин.
		(3R)-4-Амино-7-фтор-N,3-диметил-N-((1S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	448,1	2-й пик, колонка Chiralpak ID (21 × 250 мм, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 75% жидкого CO ₂ и 25% MeOH с 0,2% диэтиламина, с применением скорости потока 80 мл/мин.

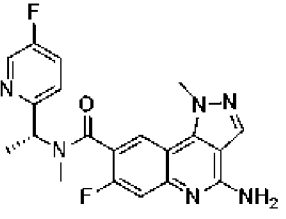
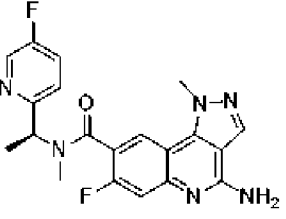
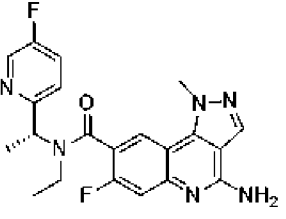
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		(3R)-4-Амино-7-фтор-N,3-диметил-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	448,1	1-й пик, колонка Chiralpak ID (21 × 250 мм, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 75% жидкого CO ₂ и 25% MeOH с 0,2% диэтиламина, с применением скорости потока 80 мл/мин.
		4-Амино-N-((1R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,3-диметил-3H-пиразоло[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	448,2	1-й пик, колонка Lux Cellulose-2 (2 × 15 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 65% жидкого CO ₂ и 35% метанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 60 мл/мин.
		(3R)-4-Амино-7-фтор-N,3-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	450,2	1-й пик, колонка Whelk-O S, S (250 × 21 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% метанола с 0,2% TEA, с применением скорости потока 100 мл/мин.

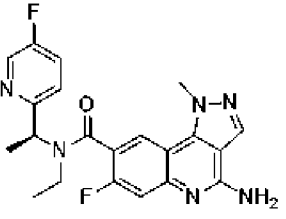
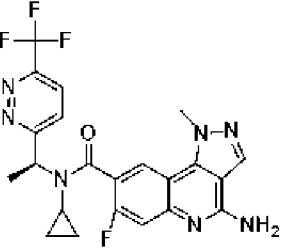
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		4-Амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	465,1	1-й пик, колонка (S, S) Whelk-O (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 75% жидкого CO ₂ и 25% метанола с 0,2 триэтиламина, с применением скорости потока 65 мл/мин.
		4-Амино-7-фтор-N-((1S)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	465,1	2-й пик, колонка (S, S) Whelk-O (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 75% жидкого CO ₂ и 25% метанола с 0,2 триэтиламина, с применением скорости потока 65 мл/мин.
		4-Амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,3-диметил-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	465,1	1-й пик, колонка Enantiocel AS-5 (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 60% жидкого CO ₂ и 40% метанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 60 мл/мин.

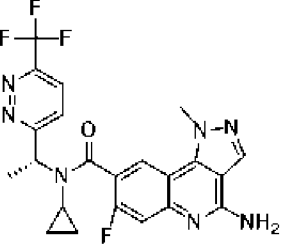
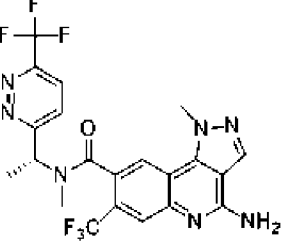
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		4-Амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-метокси-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,3-диметил-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	477,2	1-й пик, колонка Chiralpak IG (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 50% жидкого CO ₂ и 50% метанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 60 мл/мин.
		4-Амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-метокси-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	477,2	2-й пик, колонка Chiralpak IC (2 × 15 см 5 мкм) с подвижной фазой, представляющей собой 65% жидкого CO ₂ и 35% MeOH с 0,2% диэтиламина, с применением скорости потока 60 мл/мин.
		4-Амино-N,3-диметил-N-((1R)-1-(4-(пентафтор-лямбда~б~сульфанил)фенил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	487,2	1-й пик, колонка Chiralcel OD (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 65% жидкого CO ₂ и 35% метанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 60 мл/мин.

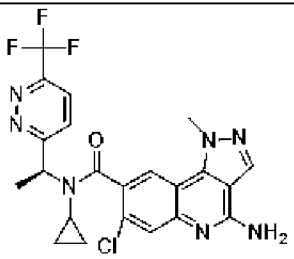
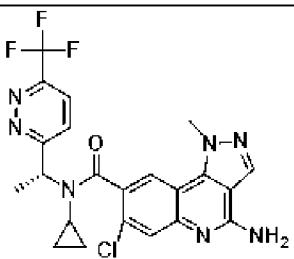
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		4-Амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1S)-1-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)фенил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	504,1	2-й пик, колонка (S, S) Whelk-O (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% метанола с 0,2 триэтиламина, с применением скорости потока 65 мл/мин.
		4-Амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)фенил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	504,1	1-й пик, колонка (S, S) Whelk-O (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% метанола с 0,2 триэтиламина, с применением скорости потока 65 мл/мин.

№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
---		4-Амино-1-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-N-((1R)-1-(5-пиридинил)пропил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	579,2	1-й пик, колонка Chiralpak IC (21 × 150 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 55% жидкого CO ₂ и 45% метанола с 0,2% диэтиламина, с применением скорости потока 80 мл/мин.
---		4-Амино-1-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-N-((1S)-1-(5-пиридинил)пропил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	579,2	2-й пик, колонка Chiralpak IC (21 × 150 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 55% жидкого CO ₂ и 45% метанола с 0,2% диэтиламина, с применением скорости потока 80 мл/мин.

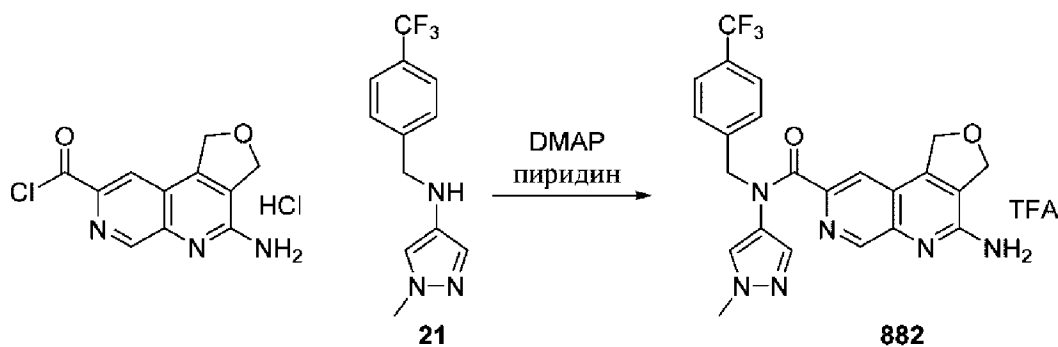
№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
---		4-Амино-7-фтор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	397,2	1-й пик, колонка Chiralpak IC (2 × 15 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 60% жидкого CO ₂ и 40% изопропанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 65 мл/мин.
---		4-Амино-7-фтор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	397,2	2-й пик, колонка Chiralpak IC (2 × 15 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 60% жидкого CO ₂ и 40% изопропанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 65 мл/мин.
---		4-Амино-N-этил-7-фтор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	411,2	1-й пик, колонка Chiralpak IC (2 × 15 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 55% жидкого CO ₂ и 45% изопропанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 65 мл/мин.

№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
		<p>4-Амино-N-этил-7-фтор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	411,2	<p>2-й пик, колонка Chiralpak IC (2 × 15 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 55% жидкого CO₂ и 45% изопропанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 65 мл/мин.</p>
		<p>4-Амино-N-циклопропил-7-фтор-1-метил-N-((1S)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид</p>	474	<p>1-й пик, колонка Chiralpak AZ (21 × 250 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO₂ и 30% метанола с 0,2% диэтиламина, с применением скорости потока 80 мл/мин.</p>

№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
---		4-Амино-N-циклопропил-7-фтор-1-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	474,2	2-й пик, колонка Chiralpak AZ (21 × 250 мм) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% метанола с 0,2% диэтиламина, с применением скорости потока 80 мл/мин.
---		4-Амино-N,1-диметил-7-(трифторметил)-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	498,2	1-й пик, Chiralpak IG 21 × 500 мм, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 75% жидкого CO ₂ и 25% 2-пропанола с 0,2% триэтиламина, с применением скорости потока 55 мл/мин.

№	Структура	Название	Масса/ заряд (ESI): (M+H) ⁺	Условия проведения SFC
---		4-Амино-7-хлор-N-циклопропил-1-метил-N-((1S)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	490,1	2-й пик, колонка (S, S) Whelk-O (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% метанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 60 мл/мин.
---		4-Амино-7-хлор-N-циклопропил-1-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид	490,1	1-й пик, колонка (S, S) Whelk-O (2 × 25 см, 5 микрон) с подвижной фазой, представляющей собой 70% жидкого CO ₂ и 30% метанола с 0,1% диэтиламина, с применением скорости потока 60 мл/мин.

[0274] Пример 882. 4-Амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат

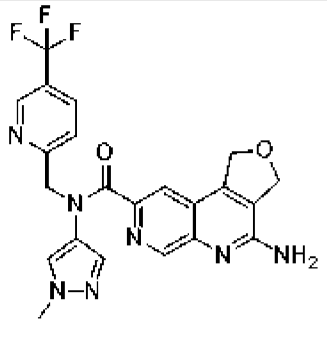
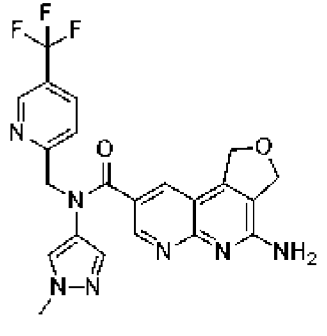


[0275] Добавляли 4-амино-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбонилхлорида гидрохлорид (168 мг, 0,588 ммоль), полученный выше, в перемешиваемую суспензию 1-метил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-амина (**21**, 100 мг, 0,392 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амина (14,36 мг, 0,118 ммоль, Aldrich) в пиридине (930 мг, 1000 мкл, 11,75 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Смесь нагревали на масляной бане в течение 6 ч. при 60°C. Полученный осадок разделяли между 50 мл EtOAc и 5 мл 1 н. NaOH. Органический слой концентрировали и остаток очищали с помощью HPLC с обратной фазой (от 10% до 80% CH₃CN в воде с 0,1% TFA) с получением 4-амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата (**882**, 100 мг, 0,172 ммоль, выход 43,8%) в виде коричневого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 469,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (МЕТАНОЛ-d₄, 400 МГц) δ 8,88 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,47 (m, 2H), 5,1-5,2 (m, 4H), 3,65 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (МЕТАНОЛ-d₄, 376 МГц) δ -64,04 (s, 3F), -77,30 (s, 3F).

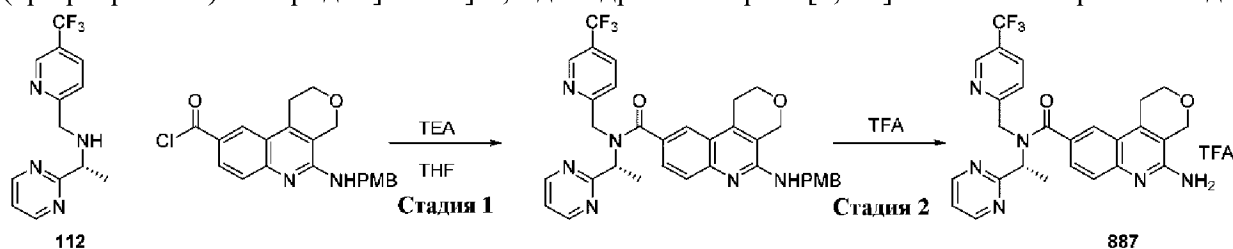
[0276] Соединения в таблице 24 получали способом, сходным с таковым, описанным выше для примера **882**.

Таблица 24

№	Структура	Название	Масса/заряд (ESI): (M+H) ⁺
883		4-Амино-N-(3-фторфенил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	483,2
884		4-Амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	469,2

885		4-Амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид	470,2
886		4-Амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид	470,0

[0277] Пример 887. 5-Амино-N-[(1R)-1-пиримидин-2-илэтил]-N-[[5-(трифторметил)-2-пиридинил]метил]-2,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]хинолин-9-карбоксамид

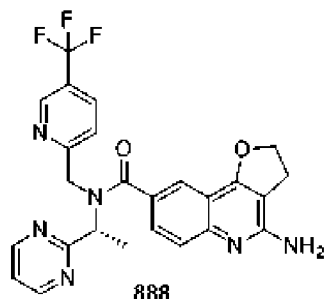


[0278] Стадия 1. Добавляли (R)-1-(пиримидин-2-ил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)этан-1-амин (**112**, 0,123 г, 0,436 ммоль) и триэтиламин (0,240 г, 0,334 мл, 2,376 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в перемешиваемую смесь неочищенного 5-((4-метоксибензил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-с]хинолин-9-карбонилхлорида (0,152 г, 0,396 ммоль, из кислоты **258**) в тетрагидрофуране (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (75 мл) и промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (50 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного (R)-5-((4-метоксибензил)амино)-N-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-с]хинолин-9-карбоксамид в виде коричневого масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии, предположительно с выходом 100%. *Масса/заряд* (ESI): 629,1 (M+H)⁺.

[0279] Стадия 2. Смешивали неочищенный (R)-5-((4-метоксибензил)амино)-N-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-с]хинолин-9-карбоксамид (249 мг, 0,396 ммоль) в трифторуксусной кислоте (1530 мг, 1 мл, 13,42 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч., затем концентрировали и очищали на колонке XBridge (19 × 100

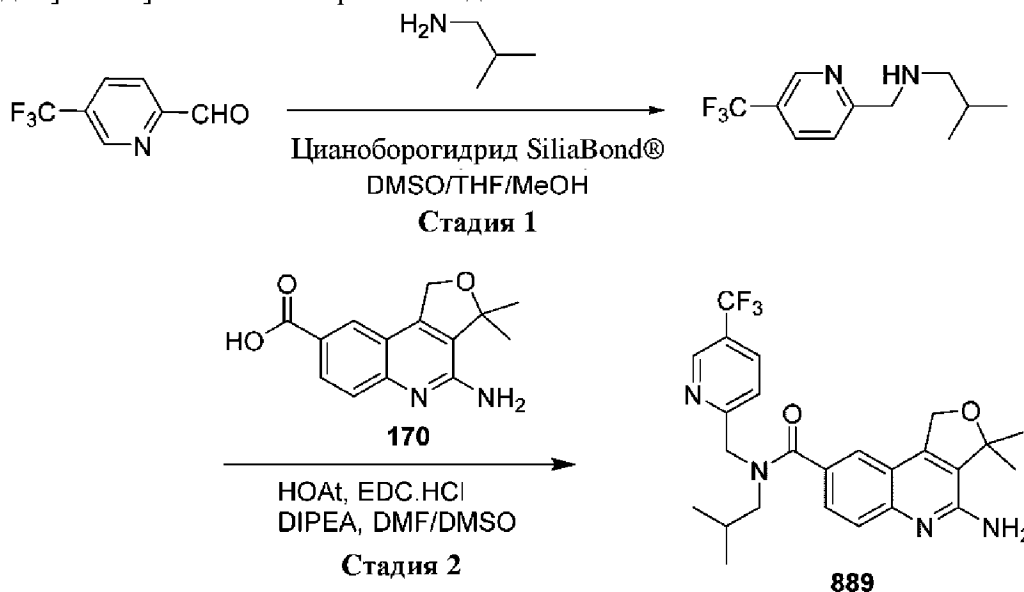
мм, 5 мкм) с применением 0,1% NH₄OH в H₂O (A) и ACN (B) в качестве подвижной фазы. Выделяли (R)-5-амино-N-(1-(пиримидин-2-ил)этил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-с]хинолин-9-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат (80 мг, 0,129 ммоль, выход 32,5%) в виде коричневого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 509,2 [M+H]⁺.

[0280] Пример 888. 4-Амино-N-[(1R)-1-пиримидин-2-илэтил]-N-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]метил]-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]хинолин-8-карбоксамид.



[0281] Пример 888 получали способом, сходным с таковым, описанным выше для примера **887**. *Масса/заряд* (ESI): 495,0 (M+H)⁺.

[0282] Пример 889. 2-Амино-N-(циклобутилметил)-3-метил-N-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]метил]хинолин-6-карбоксамид



[0283] Стадия 1. Смешивали раствор изобутиламина (1 экв., 100 мМ в сухом DMSO) и раствор 5-(трифторметил)пиколинальдегида (1 экв, 100 мМ в сухом DMSO) вместе с равными количествами сухого THF и сухого MeOH (конечная конц. 25 мМ) и MS 3 Å. Смесь встряхивали при к. т. После этого добавляли цианоборогидрид SiliaBond® (2,5 экв.) и реакционную смесь встряхивали при к. т. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре прополаскивали с помощью CH₃CN. Объединенные промывочные жидкости и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пропан-1-амина.

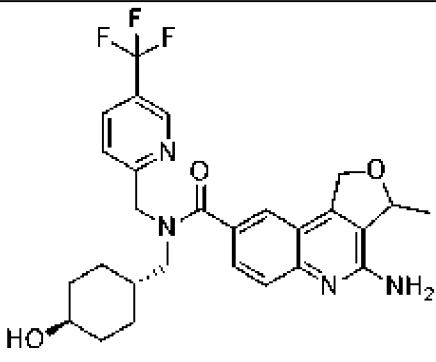
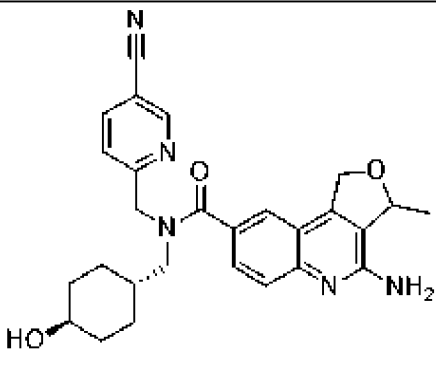
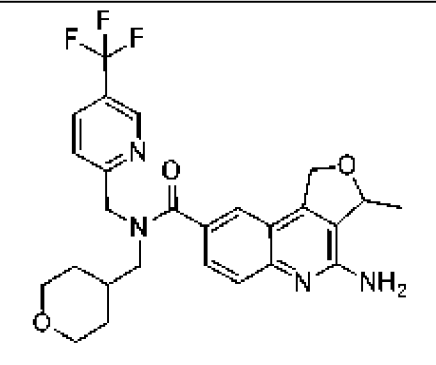
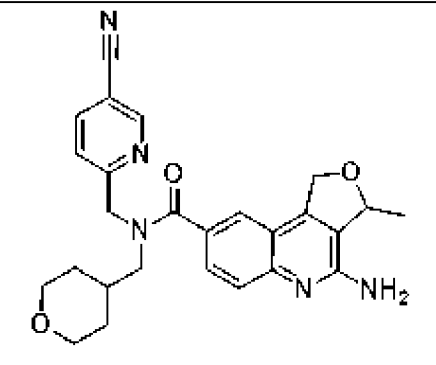
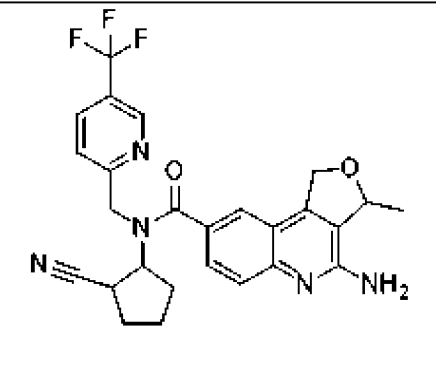
[0284] Стадия 2. Добавляли по очереди 4-амино-3,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-

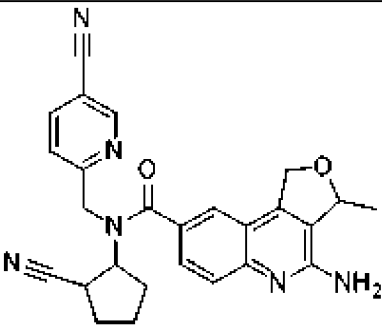
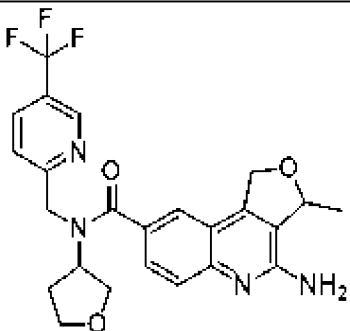
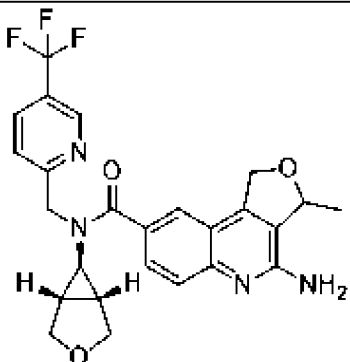
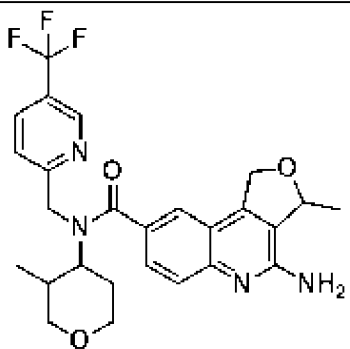
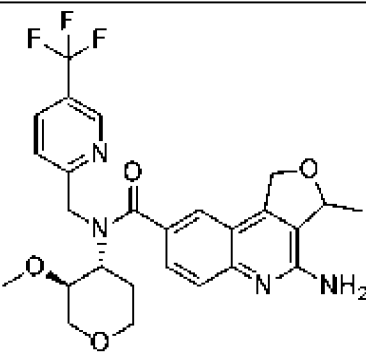
с]хинолин-8-карбоновую кислоту (**170**, 1 экв., 100 мМ в сухом DMSO), HOAt (1 экв., 100 мМ в сухом DMSO) и раствор EDC и DIPEA (100 мМ и 200 мМ соответственно в сухом DMF) в неочищенную смесь амина. Затем реакционную смесь встряхивали при к. т. в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью HPLC с получением конечного продукта, 4-амино-N-изобутил-3,3-диметил-N-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]метил]-1H-фууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид, с чистотой 99% в соответствии с УФ. *Масса/заряд* (ESI): 473,2 (M+H)⁺.

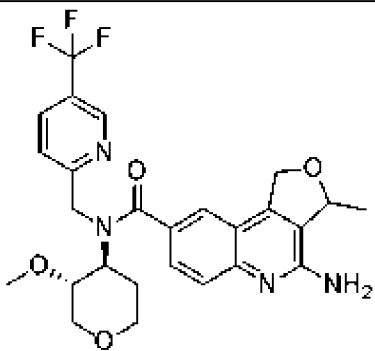
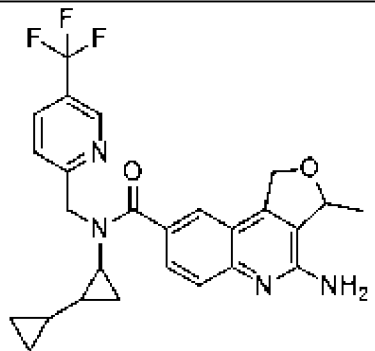
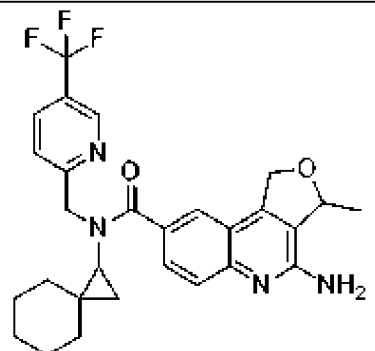
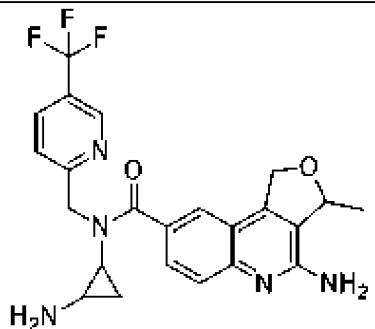
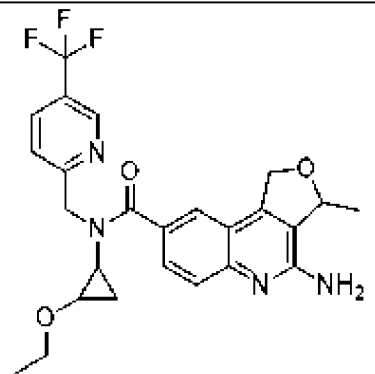
[0285] Соединения в таблице 25 получали способом, сходным с таковым, описанным выше для примера 889.

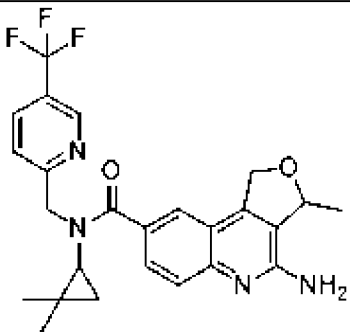
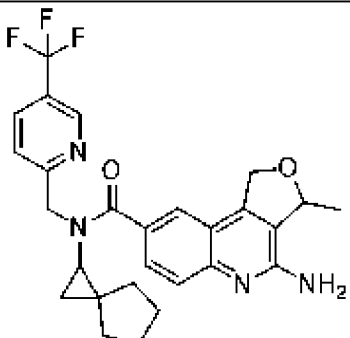
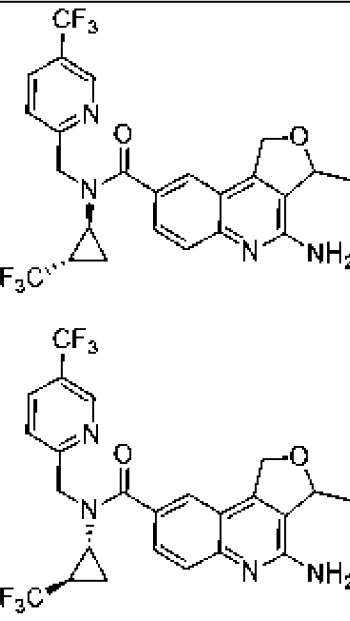
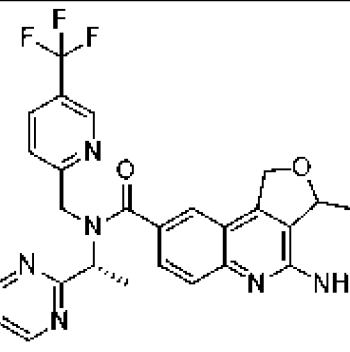
Таблица 25

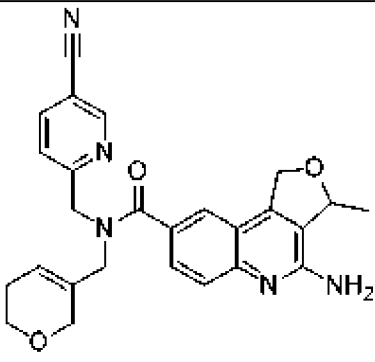
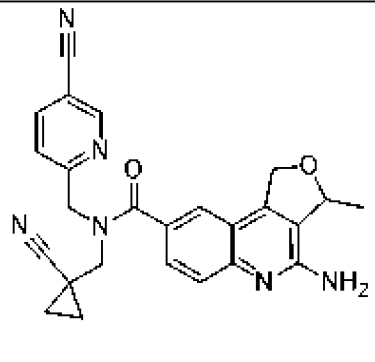
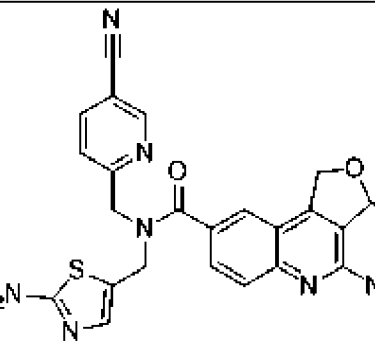
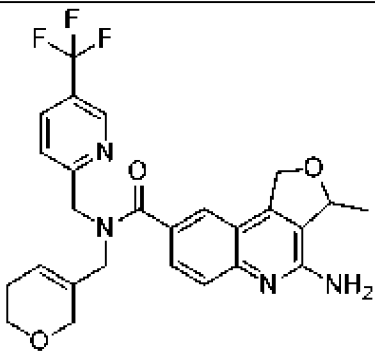
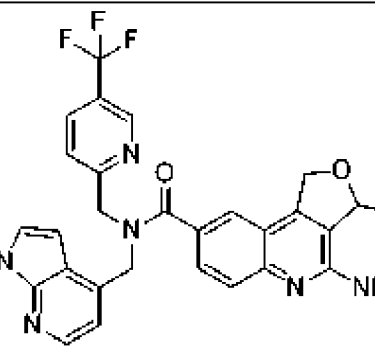
№	Структура	Название	Масса/заряд
890		4-Амино-N-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	512,2
891		4-Амино-3-метил-N-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	515,2
892		4-Амино-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-3-метил-N-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	472,2

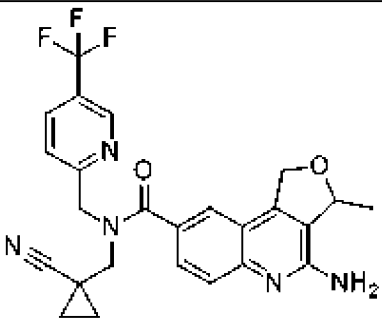
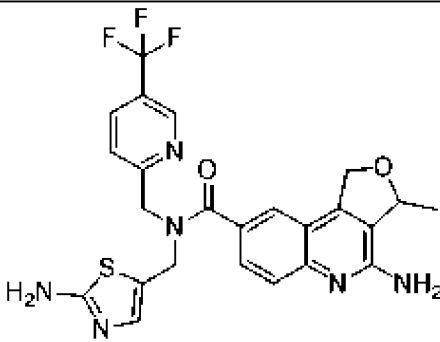
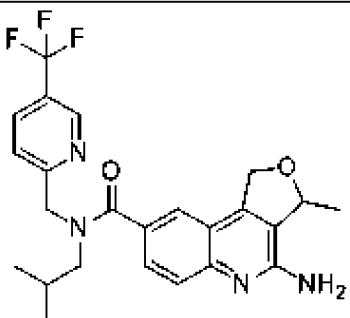
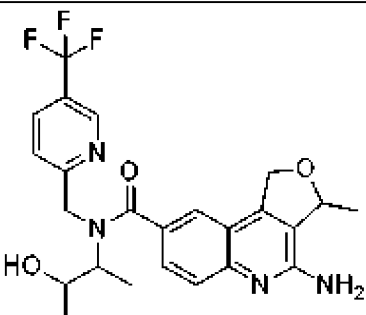
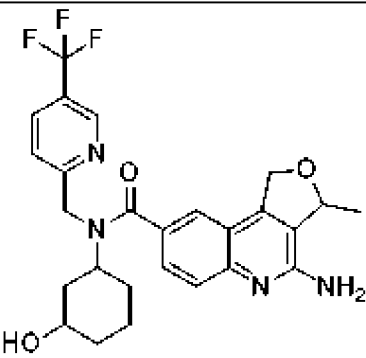
893		4-Амино-N-(((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)метил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	515,2
894		4-Амино-N-((5-циано-2-пиридин-2-ил)метил)-N-(((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	472,2
895		4-Амино-3-метил-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	501,2
896		4-Амино-N-((5-циано-2-пиридин-2-ил)метил)-3-метил-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	458,2
897		4-Амино-N-(2-цианоциклопентил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	496,2

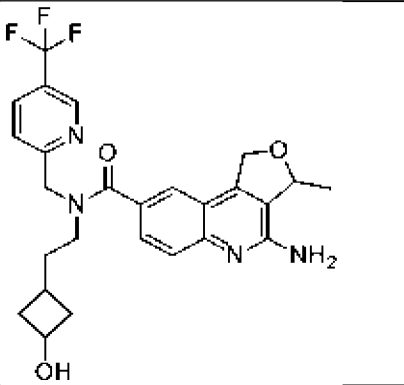
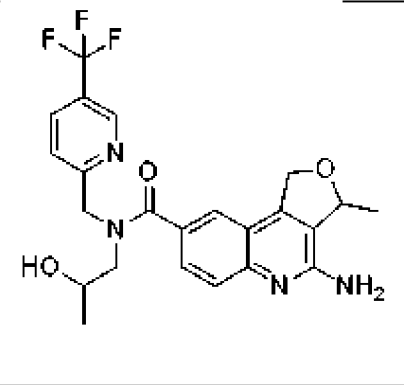
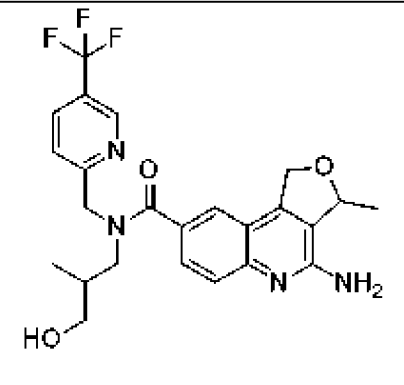
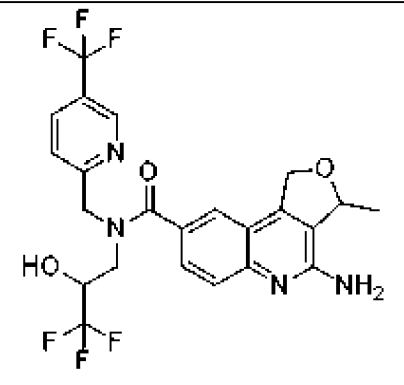
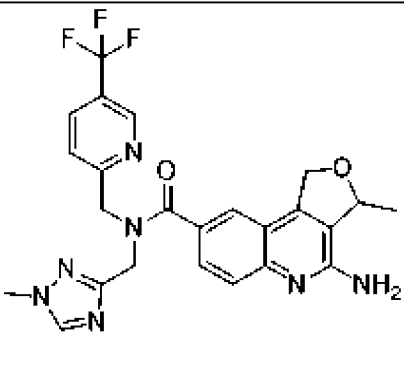
898		4-Амино-N-(2-цианоциклопентил)-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	453,2
899		4-Амино-3-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	473,2
900		4-Амино-N-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	485,2
901		4-Амино-3-метил-N-(3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	501,2
902		4-Амино-N-((3S,4R)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	517,2

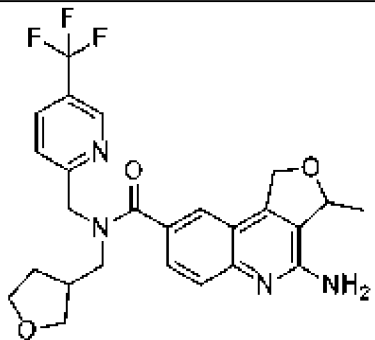
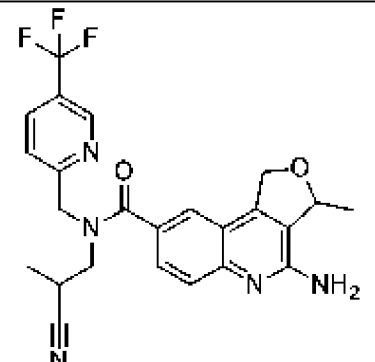
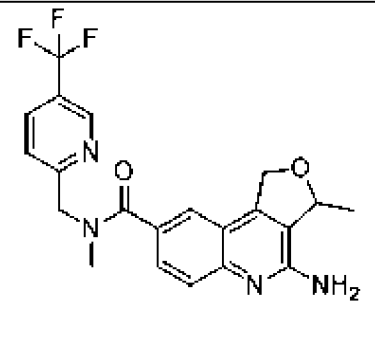
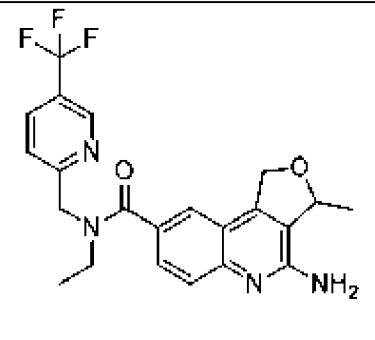
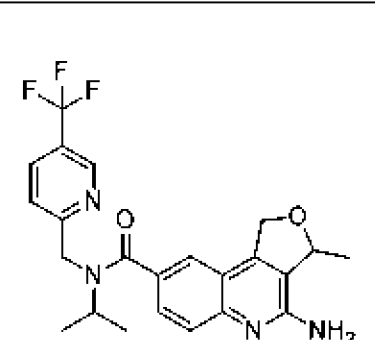
903		4-Амино-N-((3R,4S)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	517,2
904		N-([1,1'-Би(циклопропан)]-2-ил)-4-амино-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	483,2
905		4-Амино-3-метил-N-(спиро[2.5]октан-1-ил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	511,2
906		4-Амино-N-(2-аминоциклопропил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	458,2
907		4-Амино-N-(2-этоксициклопропил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	487,2

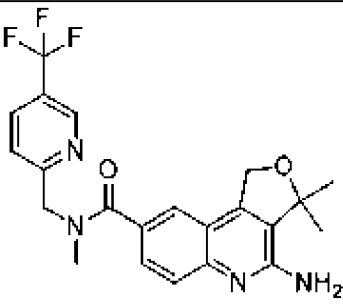
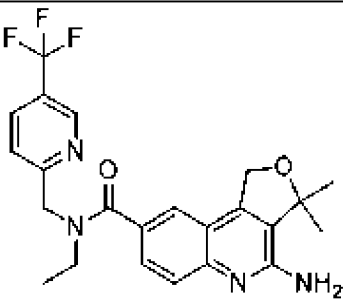
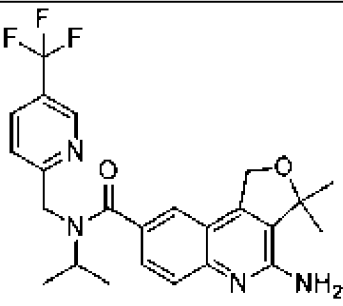
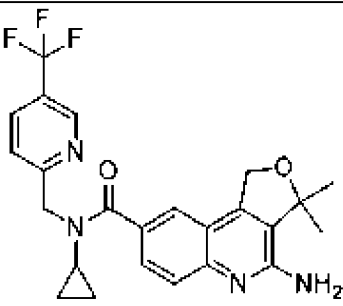
908		4-Амино-N-(2,2- диметилциклопропил)-3-метил-N- ((5-(трифторметил)пиридин-2- ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8-карбоксамид	471,2
909		4-Амино-3-метил-N- (спиро[2.4]гептан-1-ил)-N-((5- (трифторметил)пиридин-2- ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8-карбоксамид	497,2
910		4-Амино-3-метил-N-((1R,2R)-2- (трифторметил)циклопропил)-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1,3- дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8- карбоксамид и 4-амино-3-метил-N-((1S,2S)-2- (трифторметил)циклопропил)-N-((5- (трифторметил)-2- пиридинил)метил)-1,3- дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-	511,2
911		4-Амино-3-метил-N-((R)-1- (пиримидин-2-ил)этил)-N-((5- (трифторметил)пиридин-2- ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4- с]хинолин-8-карбоксамид	509,6

912		4-Амино-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-N-((5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	456,2
913		4-Амино-N-((1-цианоциклопропил)метил)-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	439,2
914		4-Амино-N-((2-аминотиазол-5-ил)метил)-N-((5-цианопиридин-2-ил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	572,2
915		4-Амино-N-((5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)метил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	499,2
916		N-((1H-Пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)метил)-4-амино-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	533,2

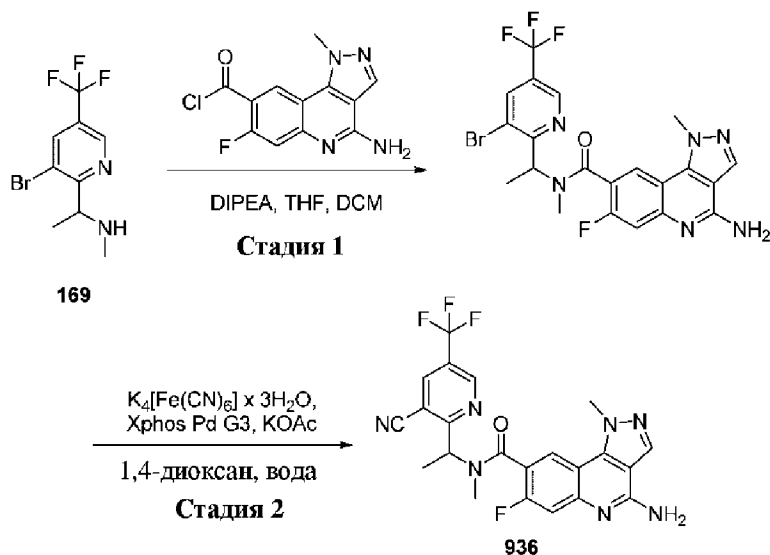
917		4-Амино-N-((1-цианоэтил)пропил)метил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	482,2
918		4-Амино-N-((2-аминотиазол-5-ил)метил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	515,1
919		4-Амино-N-изобутил-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	459,2
920		4-Амино-N-(3-гидроксибутан-2-ил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	475,2
921		4-Амино-N-(3-гидроксициклогексил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	501,2

922		4-Амино-N-(2-(3-гидроксициклобутил)этил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	501,2
923		4-Амино-N-(2-гидроксипропил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	461,2
924		4-Амино-N-(3-гидрокси-2-метилпропил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	475,2
925		4-Амино-3-метил-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	515,2
926		4-Амино-3-метил-N-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	498,2

927		4-Амино-3-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	487,2
928		4-Амино-N-(2-цианопропил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	470,2
929		4-Амино-N,3-диметил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	417,2
930		4-Амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	431,2
		4-Амино-N-изопропил-3-метил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	445,2

932		4-Амино-N,3,3-триметил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	431,2
933		4-Амино-N-этил-3,3-диметил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	445,2
934		4-Амино-N-изопропил-3,3-диметил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	459,2
935		4-Амино-N-циклопропил-3,3-диметил-N-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид	457,2

[0286] Пример 936. 4-Амино-N-(1-(3-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-7-фтор-N,1-диметил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид



[0287] Стадия 1. В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 1-(3-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-метилэтан-1-амин (0,090 г, 0,318 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (0,123 г, 0,167 мл, 0,954 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в тетрагидрофуране (1,590 мл) и дихлорметане (1,590 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем в реакционную смесь медленно добавляли гидрохлорид 4-амино-7-фтор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбонилхлорида (0,110 г, 0,350 ммоль). Общую реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии через колонку с силикагелем, с градиентом элюирования от 0 до 8% MeOH в CH₂Cl₂, затем в изократическом режиме с 8% MeOH в CH₂Cl₂, с получением 4-амино-N-(1-(3-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-7-фтор-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида (0,040 г, 0,076 ммоль, выход 23,95%) в виде грязно-белого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 525,0 (M+H)⁺.

[0288] Стадия 2. В повторно закрываемый реакционный сосуд загружали 4-амино-N-(1-(3-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-7-фтор-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида (0,040 г, 0,076 ммоль), тригидрат ферроцианида калия (0,257 г, 0,609 ммоль, Toronto Research Chemicals) и ацетат калия (0,022 г, 0,228 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в 1,4-диоксане (0,190 мл) и воде (0,190 мл). Реакционную смесь продували аргоном (газообразным) в течение 5 мин., затем в смесь добавляли метансульфонато-(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(ii) (XPhos Pd G3) (0,012 г, 0,015 ммоль, Strem Chemicals, Inc.) и флакон закрывали. Смесь перемешивали и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал абсорбировали на слой силикагеля и очищали с помощью хроматографии через колонку с силикагелем, с градиентом элюирования от 0 до 8% MeOH в CH₂Cl₂, с получением 4-амино-N-(1-(3-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-7-фтор-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида (0,020 г, 0,042 ммоль, выход 55,7%) в виде грязно-белого твердого вещества. *Масса/заряд* (ESI): 472,1 (M+H)⁺.

Активность пролиферации НСТ116

[0289] Клетки НСТ116 с отсутствием МТАР и WT высевали в 96-луночные планшеты для культивирования тканей в среду RPMI 1640+10% фетальной бычьей сыворотки. Планшеты инкубировали в течение ночи при 37°C с 5% CO₂. Затем клетки обрабатывали с применением соединения при 8- или 9-точечном последовательном разбавлении с применением максимальной концентрации, составляющей 1 или 10 мкМ, при шагах последовательного разбавления 1:3, и контроля с использованием только DMSO. Клетки инкубировали в присутствии лекарственного средства в течение 6 дней. Эффекты в отношении жизнеспособности клеток измеряли с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega) в соответствии с рекомендациями производителя. Аналитические планшеты считывали на многоканальном ридере EnVision™ с применением ультрачувствительного люминесцентного модуля. Значения IC₅₀ рассчитывали с помощью GraphPad Prism версии 5.01 с применением симметричной сигмоидной аппроксимации доза-ответ по методу наименьших квадратов с угловым коэффициентом Хилла, фиксированным при -1 с максимальным ограничением при 100%, или GeneData Screener с применением 4-параметрической логистической модели для аппроксимации кривых доза-ответ.

[0290] В качестве альтернативы соединения можно анализировать в формате 384-луночного планшета.

[0291] Соединения предварительно вносили в 384-луночные планшеты при 22-точечном последовательном разбавлении соединения с применением максимальной концентрации, составляющей 10 или 50 мкМ, при шагах последовательного разбавления 1:2, и контроля с использованием только DMSO. Затем высевали клетки НСТ116 с отсутствием МТАР и WT, как описано выше, и через 6 дней измеряли эффекты в отношении жизнеспособности клеток с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega). Считывали аналитические планшеты, как описано выше, и рассчитывали значения IC₅₀ с помощью GeneData Screener с применением 4-параметрической логистической модели для аппроксимации кривых доза-ответ. Представленная IC₅₀ представляет собой значение, где кривая проходит 50% контроля.

Таблица 26

Пролиферация клеточных линий НСТ116 с отсутствием МТАР и WT

№	IC ₅₀ (мкМ)	IC ₅₀ (мкМ)			
	НСТ-116 с отсутствием МТАР	НСТ-116 WT			
300	0,041	1,340	304	0,026	0,352
301	0,259	11,000	305	0,027	0,861
302	0,900	17,267	306	0,217	7,990
303	0,024	0,574	307	0,018	0,471
			308	0,124	5,095
			309	4,000	>10
			310	0,071	4,050
			311	0,056	2,205

312	1,090	>10
313	0,200	3,680
314	0,254	15,200
315	0,137	11,060
316	0,570	23,650
317	0,432	49,700
318	4,930	36,300
319	27,700	>50
320	0,303	15,800
321	0,226	3,790
322	0,081	1,030
323	0,358	15,033
324	0,908	51,600
325	0,073	2,280
326	0,019	1,280
327	0,811	>10
328	0,129	19,400
329	0,022	0,160
330	0,204	>10
331	0,028	2,300
332	0,120	6,095
333	0,024	1,408
334	0,010	0,509
335	0,361	
336	0,087	2,571
337	0,033	0,714
338	0,406	5,830
339	0,025	0,611
340	2,950	>10
341	0,212	3,790
342	1,310	
343	0,270	8,240
344	0,244	>10
345	0,011	0,210

346	1,090	19,429
347	0,712	43,800
348	0,155	9,035
349	0,325	9,190
350	0,332	22,100
351	0,048	3,510
352	0,872	>10
353	0,124	>10
354	0,623	21,400
355	0,171	19,000
356	0,092	5,360
357	0,115	4,270
358	0,121	8,161
359	0,226	10,200
360	0,053	3,072
361	0,173	7,753
362	0,076	2,210
363	0,036	1,180
364	0,058	1,760
365	0,076	6,500
366	0,175	12,500
367	2,280	>50
368	0,065	3,260
369	0,124	5,039
370	0,029	1,370
371	0,010	0,288
372	0,110	5,610
373	0,022	2,975
374	0,014	0,286
375	1,500	6,890
376	0,222	15,150
377	0,049	2,065
378	0,294	9,430
379	0,025	0,764

380	0,056	4,100
381	0,008	1,560
382	1,160	22,800
383	1,310	43,000
384	0,053	1,380
385	0,157	7,285
386	0,455	30,300
387	0,175	4,040
388	0,054	1,280
389	0,050	3,393
390	0,262	9,900
391	0,091	4,540
392	0,057	1,539
393	0,113	6,933
394	0,030	0,831
395	0,031	0,535
396	0,020	0,629
397	0,055	1,101
398	0,049	1,390
399	0,393	4,430
400	0,970	>10
401	0,084	3,075
402	0,027	2,207
403	10,000	>10
404	0,180	11,400
405	0,362	>10
406	0,097	4,135
407	3,660	>10
408	0,086	3,353
409	0,056	5,873
410	0,087	3,255
411	0,181	13,600
412	0,397	25,550
413	0,870	20,300

414	5,865	>50
415	0,449	25,132
416	0,062	8,233
417	5,610	17,600
418	0,171	6,337
419	0,152	3,793
420	0,248	8,358
421	0,116	10,035
422	6,740	10,675
423	0,064	3,980
424	0,032	1,340
425	2,710	>50
426	0,096	4,220
427	0,044	1,675
428	0,101	1,250
429	1,260	31,800
430	0,312	12,850
431	14,335	23,500
432	0,203	6,390
433	0,344	21,200
434	0,584	23,900
435	0,014	0,065
436	0,029	0,187
437	0,031	0,353
438	0,012	0,187
439	0,007	0,138
440	0,461	>10
441	0,012	0,204
442	0,009	0,177
443	0,127	7,214
444	0,013	0,343
445	0,008	0,153
446	0,012	0,237
447	0,031	0,256

448	0,124	2,100
449	0,042	1,230
450	0,159	11,465
451	0,032	4,377
452	0,047	1,570
453	0,035	0,543
454	0,550	17,900
455	0,148	4,780
456	0,287	>10
457	0,132	3,175
458	0,026	0,361
459	0,029	0,305
460	0,019	0,287
461	0,069	4,500
462	0,105	3,935
463	0,014	0,440
464	0,007	0,240
465	0,031	1,230
466	0,028	0,217
467	0,014	0,332
468	0,008	0,208
469	0,025	0,550
470	0,041	3,023
471	0,043	1,161
472	0,267	14,900
473	0,809	>10
474	0,030	1,330
475	0,375	7,811
476	1,370	4,460
477	0,655	19,428
478	0,082	9,580
479	0,328	17,100
480	0,272	1,446
481	0,074	5,710

482	0,052	2,640
483	0,458	7,290
484	0,020	0,402
485	0,365	32,100
486	0,445	17,500
487	0,088	1,371
488	0,049	0,696
489	0,276	5,210
490	0,087	3,475
492	0,048	0,622
493	0,124	1,165
494	0,282	9,070
495	0,079	6,355
496	1,272	2,238
497	0,250	3,525
498	0,266	12,700
499	0,164	4,140
500	0,595	32,467
501	0,046	1,200
502	3,930	47,300
503	0,056	2,005
504	0,056	1,850
505	0,022	0,662
506	0,009	0,369
507	0,025	0,373
508	0,060	2,840
509	0,040	0,878
510	0,065	2,660
511	0,122	4,920
512	0,038	1,380
513	0,019	0,848
514	0,071	3,250
515	0,080	3,350
516	0,167	9,320

517	0,706	45,400
518	0,106	6,270
519	0,187	14,000
520	0,149	9,060
521	0,018	0,698
522	0,014	0,380
523	0,072	6,790
524	0,183	16,350
525	0,032	2,125
526	0,169	6,950
527	0,183	13,500
528	0,111	5,420
529	0,887	28,500
530	0,165	6,560
531	0,188	2,340
532	0,037	2,030
533	0,459	3,190
534	0,581	5,580
535	0,860	6,990
536	0,050	0,325
537	0,222	5,390
538	0,040	0,735
539	0,106	2,100
540	0,039	1,480
541	0,037	0,548
542	0,035	1,540
543	0,057	2,010
544	0,056	2,320
545	0,007	0,140
546	0,019	0,976
547	0,668	24,500
548	0,078	6,873
549	0,020	0,487
550	0,066	1,800

551	0,125	5,570
552	0,025	1,880
553	0,247	12,400
554	0,008	0,181
555	0,023	2,043
556	0,014	0,458
557	0,375	12,300
558	0,019	0,421
559	0,030	1,179
560	0,056	4,140
561	0,089	5,330
562	0,086	3,530
563	0,028	2,080
564	0,021	0,925
565	0,019	0,653
566	0,013	0,181
567	0,090	6,790
568	0,091	5,390
569	0,031	3,890
570	0,757	0,329
571	0,071	4,930
572	0,939	>50
573	0,085	3,730
574	0,025	0,878
575	0,012	0,354
576	0,107	2,080
577	3,260	>10
578	0,338	4,930
579	0,348	5,620
580	0,321	10,800
581	0,809	10,200
582	0,036	0,558
583	0,173	4,815
584	0,014	0,164

585	0,149	1,980
586	0,012	0,150
587	0,076	1,710
588	0,079	1,950
589	0,029	0,815
590	2,230	>50
591	0,563	32,100
592	0,025	2,410
593	0,012	0,908
594	0,638	29,100
595	0,010	0,676
596	0,888	37,300
597	0,200	15,200
598	0,008	0,415
599	0,536	27,200
600	0,018	0,663
601	0,997	21,200
602	0,006	0,209
603	0,276	11,800
604	0,238	24,600
605	0,014	0,793
606	0,263	3,700
607	0,154	1,370
608	0,226	3,790
609	0,081	1,030
610	0,006	0,135
611	0,084	0,474
612	0,176	3,060
613	0,023	0,761
614	0,042	0,255
615	0,019	0,271
616	0,018	0,419
617	0,245	>10
618	0,033	0,264

619	0,061	1,060
620	0,077	3,560
621	0,108	1,230
622	0,011	0,156
623	0,015	0,148
624	0,021	0,189
625	0,130	1,590
626	0,043	0,444
627	0,045	0,583
628	0,119	1,190
629	0,016	0,398
630	0,019	0,408
631	0,010	0,215
632	0,011	0,231
633	0,013	0,071
634	0,034	0,953
635	0,073	1,210
636	0,149	2,990
637	0,212	3,220
638	0,022	0,378
639	0,238	3,150
640	0,013	0,110
641	0,016	0,242
642	0,041	1,304
643	0,178	1,615
644	2,790	>10
645	50,000	>50
646	0,019	0,263
647	0,673	4,200
648	0,279	2,500
649	0,014	0,181
650	0,053	0,811
651	0,234	3,520
652	0,050	1,390

653	0,008	0,073
654	0,009	0,171
655	0,016	0,294
656	0,019	1,260
657	0,013	0,196
658	0,006	0,071
659	0,014	0,378
660	0,354	>10
661	0,303	26,200
662	0,029	0,290
663	0,035	1,025
664	0,038	1,390
665	0,037	1,250
666	0,687	>10
667	0,929	7,130
668	0,304	>10
669	0,073	3,070
670	0,170	8,020
671	0,080	3,970
672	0,145	7,460
673	0,110	3,265
674	0,073	2,575
675	0,066	12,733
676	0,012	0,316
677	0,243	>10
678	0,040	1,175
679	0,005	0,108
680	0,091	2,840
681	0,367	6,490
682	0,087	3,400
683	0,235	>10
684	0,342	>10
685	0,201	>10
686	0,445	8,800

687	>10	>10
688	0,081	3,445
689	0,096	2,585
690	0,071	4,170
691	0,127	3,880
692	0,449	>10
693	2,020	>10
694	0,415	>10
695	0,210	4,990
696	0,261	>10
697	0,121	4,430
698	0,206	4,500
699	0,249	
700	1,100	>10
701	0,193	7,250
702	0,470	4,120
703	0,337	8,150
704	0,549	>10
705	0,637	28,500
706	0,172	3,450
707	0,106	2,870
708	0,153	8,220
709	0,076	4,250
710	0,484	>10
711	0,148	4,780
712	2,000	>50
713	5,110	>50
714	0,008	0,124
715	0,006	0,070
716	0,917	33,300
717	0,609	7,759
718	0,281	16,443
719	1,031	21,798
720	14,900	>50

721	0,209	9,410
722	0,085	3,350
723	0,157	6,020
724	0,054	2,440
725	0,854	>50
726	0,109	7,520
727	0,279	12,300
728	0,047	0,663
729	0,019	0,534
730	0,017	0,620
731	0,047	2,090
732	0,087	2,850
733	0,290	6,300
734	0,383	14,400
735	5,500	36,200
736	0,127	4,890
737	0,059	2,380
738	0,013	0,430
739	0,071	2,220
740	0,005	0,100
741	0,042	1,023
742	0,066	2,500
743	0,015	1,090
744	0,038	0,967
745	0,246	14,800
746	0,034	3,457
747	0,161	5,090
748	5,350	36,400
749	0,177	3,345
750	0,023	0,767
751	0,017	0,337
752	0,033	0,771
753	0,124	3,890
754	0,024	0,370

755	0,892	6,420
756	0,049	0,744
757	0,026	1,315
758	0,037	0,658
759	6,730	11,800
760	0,743	6,100
761	0,305	13,600
762	0,026	0,621
763	0,113	4,813
764	6,380	>50
765	0,049	1,980
766	0,061	1,910
767	2,270	>50
768	4,230	>50
769	0,115	7,500
770	0,253	19,400
771	0,395	31,100
772	0,374	18,200
773	0,106	2,630
774	0,736	40,600
775	0,033	2,680
776	0,150	>10
777	0,025	1,380
778	0,049	2,657
779	0,364	28,900
780	0,022	1,185
781	0,037	1,310
782	0,080	7,767
783	0,868	16,400
784	0,022	0,609
785	0,851	19,800
786	0,126	7,330
787	0,865	8,970
788	0,008	0,134

789	0,083	6,930
790	0,776	47,100
791	0,011	0,341
792	0,030	2,330
793	0,011	0,296
794	0,020	0,499
795	0,008	0,379
796	0,034	1,670
797	0,041	0,755
798	0,010	0,152
799	0,008	0,263
800	0,007	0,245
801	0,153	13,550
802	0,021	1,376
803	0,012	0,384
804	0,026	1,803
805	0,008	0,121
806	0,056	3,160
807	0,005	0,114
808	0,052	3,130
809	0,031	1,790
810	0,226	13,800
811	0,645	>50
812	0,237	14,100
813	0,676	29,300
814	0,044	1,170
815	0,018	0,301
816	0,078	2,490
817	0,028	0,689
818	0,007	0,161
819		
820	7,070	>10
821	4,190	>50
822	0,323	11,950

823	0,528	16,233
824	2,390	26,300
825	0,022	0,276
826	6,720	27,100
827	1,250	47,200
828	0,026	0,294
829	7,790	>50
830	0,080	2,970
831	2,570	31,700
832	0,454	12,600
833	2,565	27,200
834	0,817	19,700
835	0,126	3,760
836	3,635	38,700
837	7,080	>50
838	0,161	8,590
839	0,213	9,520
840	0,638	22,950
841	0,613	11,650
842	0,115	3,275
843	3,355	>50
844	0,105	6,225
845	0,105	2,240
846	0,212	3,940
847	1,865	36,050
848	0,453	11,450
849	0,879	24,400
850	8,345	>50
851	0,047	4,003
852	3,160	>50
853	0,167	14,350
854	0,086	3,280
855	0,164	28,850
856	0,087	8,480

857	0,026	1,090
858	0,041	3,333
859	0,583	17,500
860	0,017	0,849
861	0,205	13,600
862	0,031	2,195
863	0,007	0,340
864	0,618	22,700
865	0,059	2,810
866	0,309	11,300
867	0,157	7,840
868	0,059	3,840
869	0,627	8,430
870	0,007	0,162
871	0,025	0,078
872	0,075	4,500
873	0,066	7,317
874	0,929	36,000
875	0,025	1,415
876	0,334	30,450
877	0,756	44,100
878	0,010	0,709
879	0,181	12,300
880	0,137	8,310
881	0,007	0,370
882	0,062	1,340
883	0,020	0,514
884	0,027	0,733
885	0,025	0,596
886	1,690	>10
887	0,025	0,496
888	0,021	0,231
889	0,202	4,740
890	0,014	0,156

891	0,040	
892	0,073	1,900
893	0,041	
894	0,180	
895	0,051	0,550
896	0,088	1,800
897	0,024	0,110
898	0,052	0,290
899	0,130	9,700
900	0,290	>10
901	0,042	0,430
902	0,034	0,330
903	0,058	4,000
904	0,031	1,600
905	0,080	4,600
906	0,790	
907	0,040	>1
908	0,123	6,200
909	0,215	8,000
910	0,022	3,000
911	0,021	0,173
912	0,140	
913	0,049	1,700
914	0,200	
915	0,029	4,200
916	0,006	0,200
917	0,017	1,563
918	0,054	>1
919	0,025	
920	0,076	
921	0,093	
922	0,048	
923	0,056	
924	0,043	

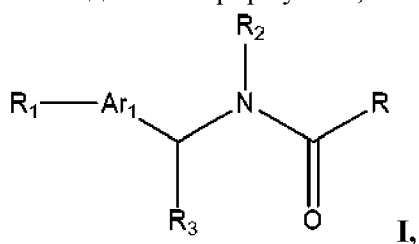
925	0,035	
926	0,030	
927	0,069	
928	0,039	
929	0,200	>1
930	0,061	>10

931	0,072	9,600
932	0,860	1,700
933	0,560	>10
934	0,079	>1
935	0,630	>1
936	0,721	18,700

[0292] Все публикации и заявки на патент, указанные в данном описании, включены посредством ссылки в данный документ во всей их полноте и предназначены для всех целей, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент были конкретно и по отдельности указаны как включенные посредством ссылки, и как если бы каждая ссылка была полностью представлена во всей полноте. Хотя вышеизложенное изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстраций и примеров в целях ясности понимания, для специалистов в данной области техники будет очевидно, что в свете идей данного изобретения определенные изменения и модификации могут быть сделаны без отступления от сущности или объема прилагаемой формулы изобретения.

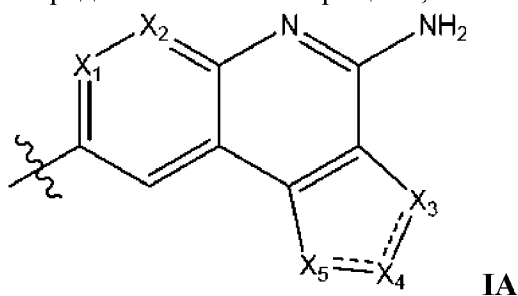
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I,

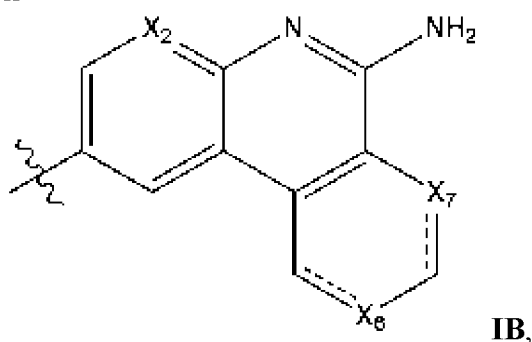


его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где

R представляет собой трицикл, независимо выбранный из формул **IA** и **IB**:



и



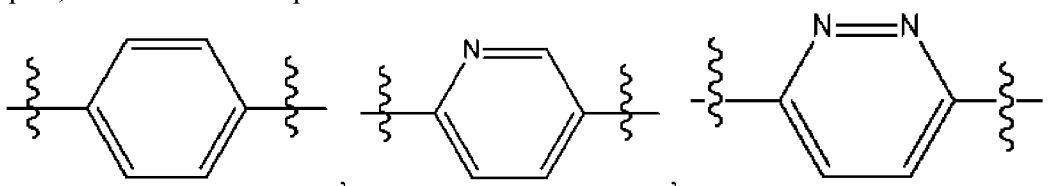
где представляет собой одинарную или двойную связь,

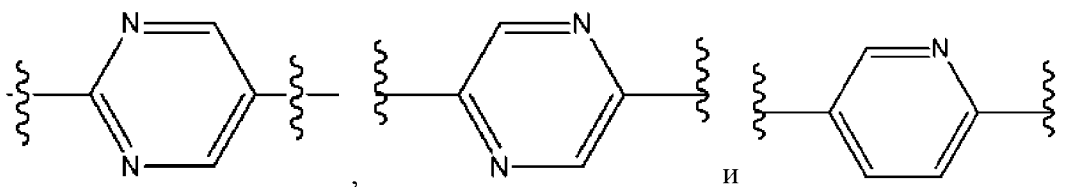
X^1 , X^2 , X^6 и X^7 представляют собой в каждом случае N или C, где как X^1 , так и X^2 не могут одновременно представлять собой N, и при этом если X^1 представляет собой C, он может быть необязательно замещен галогеном;

X^3 , X^4 и X^5 в каждом случае независимо выбраны из необязательно замещенных C, O, N и S; где заместители независимо выбраны из C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил(OH), где алкил может быть необязательно замещен галогеном;

R^3 в каждом случае независимо выбран из H или C_{1-3} алкила;

Ar^1 представляет собой шестичленный необязательно замещенный арил или гетероарил, независимо выбранные из:





где заместители независимо выбраны из C_{1-3} алкила, $-OC_{1-3}$ алкила или галогена;

R^1 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, необязательно замещенного C_{1-3} алкила, где заместители выбраны из галогена; $-CN$, необязательно замещенного $-OC_{1-3}$ алкила, где заместители выбраны из галогена; $-C(O)OC_{1-3}$ алкила, где C_{1-3} алкил может быть необязательно замещен галогеном и морфолинилом; и

R^2 в каждом случае независимо выбран из необязательно замещенного C_{1-8} алкила, где заместители выбраны из галогена, гидроксид, амина, $-OC_{1-3}$ алкила или $-CN$; 5- или 6-членного цикла или гетероцикла, необязательно замещенного гидроксид, амина, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, где заместители выбраны из галогена; необязательно замещенного C_{1-6} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила, где заместители выбраны из галогена; 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинила; C_{1-3} алкилгетероциклила, где гетероциклил выбран из необязательно замещенного 3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-c]пиридинила; пирадазинила, триазолила, пиримидинила, тетрагидрофуранила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинила, циклогексила; где заместители выбраны из C_{1-3} алкила, $-CN$ и галогена или необязательно замещенного C_{1-6} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила, где заместители выбраны из галогена; необязательно замещенного фенила, где заместители выбраны из галогена или C_{1-3} алкила.

2. Соединение по п. 1, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где R^1 представляет собой трицикл формулы **IA**.

3. Соединение по п. 1, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где R^1 представляет собой трицикл формулы **IB**.

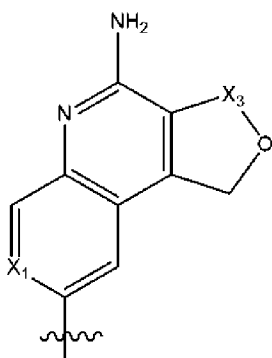
4. Соединение по п. 2, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где X^1 и X^2 одновременно представляют собой C.

5. Соединение по п. 4, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где X^1 является незамещенным или замещен галогеном.

6. Соединение по п. 3, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где X^2 представляет собой C.

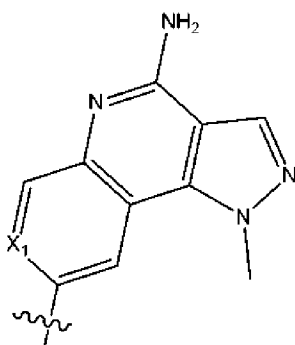
7. Соединение по п. 3, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где X^2 представляет собой N.

8. Соединение по п. 4, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где R представляет собой трицикл формулы **IA1**,



IA1.

9. Соединение по п. 4, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где R представляет собой трицикл формулы IA2,



IA2.

10. Соединение по п. 8, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где X³ представляет собой C, который является незамещенным или замещен метилом.

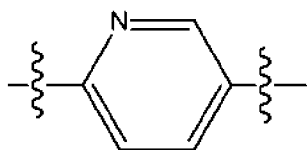
11. Соединение по п. 1, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где R³ представляет собой H.

12. Соединение по п. 1, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где R³ представляет собой метил.

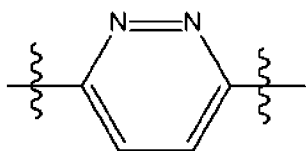
13. Соединение по п. 8, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где R² представляет собой необязательно замещенный C₁₋₈алкил.

14. Соединение по п. 8, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где R² представляет собой необязательно замещенный метил, этил, изопропил или циклоC₁₋₆алкил.

15. Соединение по п. 14, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где Ar¹ представляет собой



16. Соединение по п. 14, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где Ar¹ представляет собой



17. Соединение по п. 15, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где R^1 представляет собой галоген.

18. Соединение по п. 15, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-3} алкил или -CN.

19. Соединение по п. 3, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где R^1 представляет собой галоген, необязательно замещенный C_{1-3} алкил или -CN.

20. Соединение, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где соединение выбрано из

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((6-хлор-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((6-хлор-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-((6-хлор-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-((6-хлор-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3S)-4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

- (3R)-4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- (3R)-4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- (3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- (3R)-4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- (3R)-4-амино-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- (3R)-4-амино-N-циклопропил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- (3R)-4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- (3R)-4-амино-N,3-диметил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- (3S)-4-амино-N-циклопропил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- (3S)-4-амино-N,3-диметил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- (3R)-4-амино-3-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(циклопропилметил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- (3R)-4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(циклопропилметил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- (3R)-4-амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- (3R)-4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридазинил)метил)-3-метил-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(циклопропилметил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-(циклопропилметил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-(циклопропилметил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((1-метилциклопропил)метил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-(2,2-диметилпропил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-3-метил-N-((1-метилциклопропил)метил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(2,2-диметилпропил)-3,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-3,3-диметил-N-((1-метилциклопропил)метил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(2,2-диметилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

- (3R)-4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- (3R)-4-амино-N-циклопропил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- (3R)-4-амино-N-циклопропил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- (3R)-4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- (3R)-4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- (3R)-4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-циклопропил-7-фтор-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- (3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-7-фтор-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-циклопропил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
- (3R)-4-амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-циклопропил-7-фтор-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-7-фтор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-7-фтор-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-7-фтор-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-фтор-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-хлор-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-хлор-N-(2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-хлор-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-(циклопропилметил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((1-метилциклопропил)метил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-метил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-хлор-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-(циклопропилметил)-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3S)-4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-циклопропил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3S)-4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

метил-4-(6-(((4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-ил)карбонил)(метил)амино)метил)-3-пиридинил)-1-пиперазинкарбоксилата;

(3S)-4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3S)-4-амино-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-7-фтор-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-хлор-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-этил-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3S)-4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

5-амино-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)бензо[с][2,6]нафтиридин-9-карбоксамид;

4-амино-N-((5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

метил-6-(((4-амино-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-ил)карбонил)(метил)амино)метил)-3',6'-дигидро[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата;

5-оксо-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-5,6-дигидропиразоло[1,5-с]хиназолин-9-карбоксамид;

4-амино-1,3-диметил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3S)-4-амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-7-фтор-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-7-фтор-N-((1R)-1-(3-фтор-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((1R)-1-(3-фтор-2-пиридинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-циклопропил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(1,3-диметокси-2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((6-метокси-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((8R)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((8S)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-8-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((8R)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-8-ил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((8S)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-8-ил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(4-(3-оксетанил)бензил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(4-(3-оксетанил)бензил)-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(4-морфолинил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-циклопропил-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((1-цианоциклопропил)метил)-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((3R,4S)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((3S,4R)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((3R,4R)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((3S,4S)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-хлор-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

- 4-амино-N-((6-хлор-5-метокси-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- (3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметокси)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- (3R)-4-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-3-метил-N-((1R)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- (3R)-4-амино-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- (3R)-4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-(3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-с]пиридин-6-илметил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((2R)-1-фтор-2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((2S)-1-фтор-2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(циклопропилметил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-циклопропил-7-фтор-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-7-фтор-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-7-фтор-N-метил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N-циклопропил-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

- (3R)-4-амино-3-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;
- (3R)-4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-7-хлор-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;
- (3R)-4-амино-N,3-диметил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-7-хлор-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-7-хлор-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-7-фтор-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-7-фтор-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;
- (3R)-4-амино-3-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-7-хлор-N-циклопропил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;
- 6-амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;
- 6-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;
- 4-амино-3-метил-N-(1-метилциклопропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-этил-7-фтор-N-((5-(трифторметил)-2-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-7-хлор-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-7-хлор-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиразинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклобутил-7-фтор-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-метокси-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,7-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклобутил-7-фтор-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-циклобутил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-1-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-7-фтор-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклобутил-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-7-фтор-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N,3-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,3-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-3H-пиразоло[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-фтор-2-пиридинил)метил)-N,1,7-триметил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридазинил)метил)-7-фтор-N,3-диметил-3H-пиразоло[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-циклопропил-3-пиридазинил)метил)-7-фтор-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((6-циклопропил-3-пиридазинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

- 4-амино-N,3,7-триметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N,1,7-триметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-7-фтор-3-метил-N-(2-пропанил)-3H-пиразоло[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-7-фтор-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N-((3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N,1-диметил-N-((6-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N,1-диметил-N-((6-(4-(трифторметил)фенил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(6-(4-(трифторметил)фенил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(4'-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)[бифенил]-4-ил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-(2-(5-хлор-2-пиридинил)-2,2-дифторэтил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N-этил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-1,3-диметил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-этил-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-этил-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-этил-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N,1-диметил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N,1-диметил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-циклопропил-2-пиридинил)метил)-N-этил-7-фтор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)[1,2]оксазоло[4,5-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-1,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-7-фтор-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-7-фтор-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3S)-4-амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-хлор-N,1-диметил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-7-фтор-1,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N,1-диметил-N-(4-(пентафторэтил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N,1-диметил-N-(4-(пентафторэтил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-(4-(пентафторэтил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-1-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-1-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-7-фтор-1-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-циклопропил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-циклопропил-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-метил-7-(трифторметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N,1-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N,1-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-фтор-N-(2-гидрокси-4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-N-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((2R)-1-фтор-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((2S)-1-фтор-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-3-(гидроксиметил)-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3S)-4-амино-3-(гидроксиметил)-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-2-циано-1-циклопропилэтил)-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1S)-2-циано-1-циклопропилэтил)-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-6-метил-2-пиридинил)метил)-N-((3R,4R)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-6-метил-2-пиридинил)метил)-N-((3S,4S)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((3S,4R)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((3R,4S)-3-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((3R,4R)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((3S,4S)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-6-метил-2-пиридинил)метил)-N-((3R,4R)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-циклопропил-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3S)-4-амино-N-циклопропил-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1,7-триметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1,7-триметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N-метил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-этил-3-(фторметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N,3-диметил-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((1S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N,1-диметил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

6-амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксамид;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-3-метил-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)[1,2]оксазоло[4,5-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-3-метил-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-3-метил-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-3-метил-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)[1,2]оксазоло[4,5-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-3-метил-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)[1,2]оксазоло[4,5-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(3-фтор-2-пиридинил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамида;

6-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксамида;

6-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксамида;

6-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксамида;

6-амино-N-((1R)-1-(3-фтор-2-пиридинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-8,9-дигидро-7H-циклопента[с][1,8]нафтиридин-2-карбоксамида;

6-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-2-фенантридинкарбоксамида;

6-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-2-фенантридинкарбоксамида;

5-амино-N-(2-пиримидинилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)бензо[с][2,6]нафтиридин-9-карбоксамида;

5-амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)бензо[с][2,6]нафтиридин-9-карбоксамида;

5-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)бензо[с][2,6]нафтиридин-9-карбоксамида;

4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)[1,2]оксазоло[4,5-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((2S)-1-метокси-2-пропанил)-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)[1,2]оксазоло[4,5-с]хинолин-8-карбоксамида;

- 4-амино-N-((3-фтор-2-пиридинил)метил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-(2-пиримидинилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-(2-метилпропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 5-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)пиримидо[4,5-с]хинолин-9-карбоксамид;
- 4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-циклопропил-2-метоксиэтил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1S)-1-циклопропил-2-метоксиэтил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((1S)-1-циклопропил-2-метоксиэтил)-N-((6-(4-морфолинил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-(2-метилпропил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(1-метокси-2-метил-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(1-метокси-2-метил-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((6-метокси-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((6-метокси-3-пиридазинил)метил)-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1S)-1-циклопропил-2-метоксиэтил)тиено[2,3-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1S)-1-циклопропил-2-метоксиэтил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

6-амино-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-7,8,9,10-тетрагидро-2-фенантридинкарбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-циклопропил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-бром-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(3,3-дифторциклобутил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((5-(трифторметокси)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-метилпропил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(2-метилпропил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1S)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(3,3-дифторциклобутил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклобутил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-метилпропил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(циклопропилметил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-(2-метилпропил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(циклопропилметил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-хлор-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-бром-6-метил-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметокси)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-хлор-5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-(циклопропилметил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-хлор-5-метокси-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-хлор-6-метокси-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-с]пиридин-6-илметил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((2R)-1-фтор-2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-циано-2-пиридинил)метил)-N-((2S)-1-фтор-2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((5-(дифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

- 4-амино-N-метил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-этил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-этил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-метил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-(1-метилциклопропил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-метил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-этил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-этил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-этил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-этил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,8]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-этил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-этил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофуро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-метил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((6-бром-3-пиридазинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-(3-оксетанил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-фтор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N,3-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N,3-диметил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((5-хлор-2-пиридинил)метил)-N-(2-пропанил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-7-фтор-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-7-фтор-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-циклобутил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

(3R)-4-амино-N-циклобутил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-N-этил-7-фтор-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)этил)-N-(2-(трифторметокси)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;

4-амино-7-фтор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)этил)-N-(2-(трифторметокси)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((6-(дифторметокси)-3-пиридазинил)метил)-N-этил-3-метил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1S)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((2R)-1-метокси-2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(циклопропилметил)-7-фтор-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(циклопропилметил)-7-фтор-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-пропанил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((1R)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((1S)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-этил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-7-фтор-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1S)-1-(6-хлор-3-пиридинил)этил)-N-этил-7-фтор-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-1-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-(циклопропилметил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

- 4-амино-N-этил-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-этил-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-7-хлор-N-циклобутил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-циклобутил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- (3R)-4-амино-N-циклопропил-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-этил-7-фтор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((S)-циклопропил(5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 4-амино-7-фтор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-7-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-7-фтор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 5-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)бензо[с][2,6]нафтиридин-9-карбоксамид;
- 5-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)пиримидо[4,5-с]хинолин-9-карбоксамид;
- 5-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)пиридо[4,3-с][1,7]нафтиридин-9-карбоксамид;
- 4-амино-1-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-3-метил-N-((1R)-1-(2-пиримидинил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 4-амино-N-этил-N-(2-(4-(трифторметил)фенил)-2-пропанил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамид;
- 5-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)пиримидо[4,5-с][1,7]нафтиридин-9-карбоксамид;
- 4-амино-N-этил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)пропил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамид;

4-амино-N-этил-7-фтор-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((R)-циклопропил(5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((S)-циклопропил(5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-N-метил-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-7-фтор-3-метил-3H-пиразоло[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-(циклопропилметил)-N-((6-этокси-3-пиридазинил)метил)-3-метил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((R)-циклопропил(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((5-метил-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-((5-фтор-2-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((2,6-дифтор-3-пиридинил)метил)-7-фтор-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N-метил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N-метил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(5-(дифторметил)-2-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофууро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиразинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((1R)-1-(5-(дифторметил)-2-пиридинил)этил)-N-этил-3-метил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиразинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,3-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

- 4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиразинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-этил-7-фтор-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N-((2-фтор-6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((R)-циклопропил(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-N-этил-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
- (3R)-4-амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
- (3S)-4-амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофууро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N,3-диметил-N-((1R)-1-(4-(пентафторэтил)фенил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1S)-1-(4-(пентафторэтил)фенил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(4-(пентафторэтил)фенил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((5-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-циклопропил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N,1-диметил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N-этил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N-этил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N-циклопропил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N-циклопропил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-1-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N-циклобутил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N-циклобутил-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

- 4-амино-7-фтор-1-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-циклобутил-7-фтор-1-метил-N-(1,3-оксазол-4-илметил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-циклопропил-7-фтор-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-циклопропил-7-фтор-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-1-метил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N-((2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-циклобутил-7-фтор-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N-циклопропил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-циклопропил-7-фтор-N-((3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N,1-диметил-7-(трифторметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N,1-диметил-7-(трифторметил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-циклопропил-1-метил-7-(трифторметил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-циклопропил-1-метил-7-(трифторметил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((1R)-1-циклопропилэтил)-7-фтор-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-((1S)-1-циклопропилэтил)-7-фтор-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-(циклопропилметил)-7-фтор-N-((6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-(циклопропилметил)-7-фтор-3-метил-N-((6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридазинил)метил)-3H-пиразоло[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- (3R)-4-амино-N-(циклопропилметил)-7-фтор-3-метил-N-((6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-этил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3S)-4-амино-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3S)-4-амино-N-циклобутил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-циклобутил-3-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-пропанил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-пропанил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)этил)-N-(2-(трифторметокси)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиримидинил)этил)-N-(2-(трифторметокси)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(4-цианофенил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1S)-1-(4-цианофенил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1S)-1-(5-циано-2-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(5-циано-2-пиридинил)этил)-N-этил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-(2-пропанил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((1S)-1-(5-циано-2-пиридинил)этил)-N-этил-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-((1R)-1-(5-циано-2-пиридинил)этил)-N-этил-3-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-(2-пропанил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-(2-пропанил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-пропанил)-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-(2-пропанил)-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)пропил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)пропил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N,3-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N,3-диметил-N-((1S)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(3,5-дифтор-2-пиридинил)этил)-7-фтор-N,1-диметил-1H-пирозоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пирозоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N,3-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-метил-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-7-фтор-N,3-диметил-N-((1S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-7-фтор-N,3-диметил-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-((1R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,3-диметил-3H-пирозоло[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

- (3R)-4-амино-7-фтор-N,3-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N-((1S)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,3-диметил-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-метокси-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,3-диметил-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-метокси-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N,3-диметил-N-((1R)-1-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)фенил)этил)-3H-пиразоло[3,4-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1S)-1-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)фенил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)фенил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-1-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-N-((1R)-1-(5-пиримидинил)пропил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
- 4-амино-1-метил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-N-((1S)-1-(5-пиримидинил)пропил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-фтор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-этил-7-фтор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-этил-7-фтор-N-((1S)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-циклопропил-7-фтор-1-метил-N-((1S)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N-циклопропил-7-фтор-1-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-N,1-диметил-7-(трифторметил)-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N-циклопропил-1-метил-N-((1S)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;
- 4-амино-7-хлор-N-циклопропил-1-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

(3S)-4-амино-N,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

(3S)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

(3S)-4-амино-3-метил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,3,3-триметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-3,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-3,3-диметил-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-3,3-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида и

4-амино-N-((1R)-1-(3-циано-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-7-фтор-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида.

21. Соединение, его таутомер, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где соединение выбрано из

(3R)-4-амино-N-этил-7-фтор-3-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-((1R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-N,1-диметил-N-(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с][1,7]нафтиридин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-7-фтор-N,3-диметил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хиолин-8-карбоксамида;

5-амино-N-(2-пропанил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)пиридо[4,3-с][1,7]нафтиридин-9-карбоксамида;

4-амино-N-этил-7-фтор-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-хлор-N-((1R)-1-(5-фтор-2-пиридинил)этил)-N,1-диметил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклобутил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-этил-7-фтор-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-7-фтор-1-метил-N-((6-(трифторметил)-3-пиридазинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((1R)-1-(5-(трифторметил)-2-пиридинил)этил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

(3R)-4-амино-N-этил-3-метил-N-((1R)-1-(6-(трифторметил)-3-пиридазинил)этил)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-N-циклопропил-7-фтор-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида;

4-амино-7-фтор-N,1-диметил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида и

4-амино-N-этил-1-метил-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-8-карбоксамида.

22. Способ лечения рака, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из п. 1, п. 20 или п. 21, его таутомера, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного.

23. Способ по п. 22, где рак выбран из рака яичника, легкого, лимфоидного рака, глиобластомы, рака толстой кишки, меланомы, рака желудка, поджелудочной железы или мочевого пузыря.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п. 1, п. 20 или п. 21, его таутомер, его стереоизомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

По доверенности