

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490883 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.21

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.10.03

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ 1Н-ПИРАЗОЛО [4,3-с] ХИНОЛИНЫ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

(31) 63/256,260

(32) 2021.10.15

(33) US

(86) PCT/US2022/045555

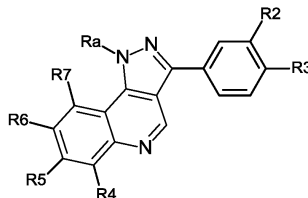
(87) WO 2023/064133 2023.04.20

(71) Заявитель:
ЛОМОНД ТЕРАПЕВТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Абагян Рубен (US), Митькин Олег,
Парчинский Владислав Зенонович
(RU), Пушечников Алексей,
Ивашенко Александр Васильевич
(US)

(74) Представитель:
Шмакова Е.А. (RU)

(57) К объектам настоящего изобретения относятся ингибиторы гемопоэтической прогенитор киназы 1 (НРК1) и гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3), используемые при лечении заболеваний и расстройств, модулируемых указанными НРК1 и FLT3 по формуле I



A1

202490883

202490883

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ 1Н-ПИРАЗОЛО [4,3-с] ХИНОЛИНЫ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Перекрестные ссылки на родственные заявки

5 [0001]Для настоящей заявки испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на выдачу патента США № 63/256,260, поданной 15 октября 2021 г., под названием “Замещенные 1Н-пиразоло[4,3-с]хинолины, способы их получения и использования”. Описание изобретения, раскрывающее его сущность с полнотой, включено в данный документ путем отсылки.

10

Область применения изобретения

[0002]К объектам настоящего изобретения относятся новые противоопухолевые вещества, промежуточные продукты и их синтез. В частности, к ним относятся соединения, являющиеся ингибиторами тирозинкиназы (включая ингибиторы рецидивирующей и рефрактерной формы острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) с мутацией в гене FLT3 и ингибиторы гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1)), а также фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, способы ингибирования мутации в гене FLT3 и способы лечения ОМЛ. К объектам настоящего изобретения также относятся новые замещенные пиразоло[4,3-с]хинолины, являющиеся промежуточными продуктами для синтеза новых противоопухолевых веществ, описанных в настоящем документе. Кроме того, к ним относятся способы получения новых противоопухолевых веществ, а также фармацевтические композиции, входящие в их состав.

25

Предыстория изобретения

[0003] Созданный в 2001 году иматиниб стал прорывом в таргетной противоопухолевой терапии. Он послужил стимулом для начала исследований ингибиторов киназ как ключевого класса препаратов в онкологии, который оказался основной областью применения ингибиторов киназ. В настоящее время существует 71 низкомолекулярный ингибитор киназы (SMKI), одобренный FDA, и еще 16 SMKI, одобренных другими регулирующими органами. [М.М. Этвуд и др. *Тенденции*

в создании киназных препаратов: мишени, показания и разработка ингибиторов. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 5 августа 2021 г. doi: 10.1038/s41573-021-00252-y.]

[0004] В последние годы большой интерес вызывают ингибиторы мутаций гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1) и FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3).

[0005] НРК1 принадлежит к суперсемейству протеинкиназ. Семейство протеинкиназ STE Ser/Thr. Подсемейство STE20. Преимущественно экспрессируется в кроветворных органах, включая костный мозг, селезенку и тимус. Также незначительно экспрессируется в легких, почках, молочных железах и тонком кишечнике. Сообщалось о двух альтернативно сплайсированных изоформах человека. [<https://www.phosphosite.org/proteinAction?id=1180&showAllSites=true>. С. Савасдикосол и др. НРК1 как новая мишень для иммунотерапии рака. *Иммунол. Иссл.* 2012 г., 54(1-3), 262-265; doi: 10.1007/s12026-012-8319-1. Дж. Лю и др. Ключевая роль киназной активности киназы НРК1 в противоопухолевом иммунологическом надзоре.

PLoS ONE 2019, 14(3), e0212670; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212670>. Ю. Ван и др. Фармакологическое ингибирование киназы НРК1 позитивно регулирует функцию Т-клеток. *PLoS ONE* 2020, 15(12), e0243145; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243145>. Д. Ю. и др. Повышение противоопухолевого иммунитета за счет нового низкомолекулярного ингибитора НРК1. *Жур. иммунотер. рака.* 2021, 9(1); E001402. doi: 10.1136/jitc-2020-001402].

[0006] В 2021 году было начато первое клиническое исследование ингибитора (1-й и 2-й фазы) с применением пембролизумаба у пациентов с плотными злокачественными новообразованиями, обнаруженными на поздней стадии. [Впервые проводимое с участием людей исследование 1-й и 2-й фазы CFI-402411, ингибитора гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1), в виде монотерапии и в сочетании с пембролизумабом у пациентов с плотными злокачественными новообразованиями, обнаруженными на поздней стадии. Исследование NCT#:2000029001. Дата начала: 13.04.2021. Дата окончания: 01.12.2021. Последнее обновление: **15.07.2021.** <https://www.yalemedicine.org/clinical-trials/8756>].

[0007] ОМЛ – это злокачественная опухоль миелоидного ростка крови, характеризующаяся быстрым ростом аномальных клеток, которые накапливаются в костном мозге и крови и препятствуют производству нормальных клеток крови. Будучи острым лейкозом, ОМЛ быстро прогрессирует и, как правило, приводит к летальному

исходу в течение нескольких недель или месяцев при отсутствии лечения.
[<https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/adult-aml-treatment-pdq#section/all>.

Последнее обновление: 6 марта 2020 г.].

5 **[0008]** ОМЛ является крайне гетерогенным заболеванием с множественными сигнальными путями, способствующими его патогенезу. Ключевым фактором при ОМЛ является ген FLT3. Активация мутаций в гене FLT3, в первую очередь внутренней тандемной дупликации (FLT3-ITD), связана как со снижением выживаемости без прогрессирования, так и со снижением общей выживаемости. Понимание важности FLT3-ITD и пути FLT3 при прогнозировании течения

10 заболевания у пациентов с ОМЛ стимулировало усилия по разработке терапевтических ингибиторов FLT3. Хотя эти ингибиторы показали многообещающую антилейкемическую активность, на сегодняшний день при монотерапии они имеют ограниченную эффективность в отличие от их использования в сочетании с цитотоксической химиотерапией. [P. Свордс, К. Фримен, Ф. Джэйлс. Таргетирование FMS-подобной тирозинкиназы 3 при остром миелоидном лейкозе. *Лейкемия* 2012 г., 26 (10), 2176-2185; doi: 10.1038/LEU.2012.114. Epub 27 апреля, 2012 г.]

[0009] В 2015 году диагноз ОМЛ был поставлен примерно у миллиона человек и привел к 147 тысячам смертей во всем мире. Чаще всего ОМЛ встречается у пожилых людей.

20 Мужчины болеют им чаще, чем женщины. Пятилетняя выживаемость составляет около 35% у людей в возрасте до 60 лет и 10% у людей старше 60 лет. У пожилых людей, чье здоровье не позволяет проводить интенсивную химиотерапию, типичная выживаемость составляет от пяти до десяти месяцев. На долю ОМЛ приходится примерно 1,1% всех онкологических заболеваний и 1,9% всех случаев смерти от онкологических

25 заболеваний в Соединенных Штатах Америки. См. https://en.wikipedia.org/wiki/Acute_myeloid_leukemia.

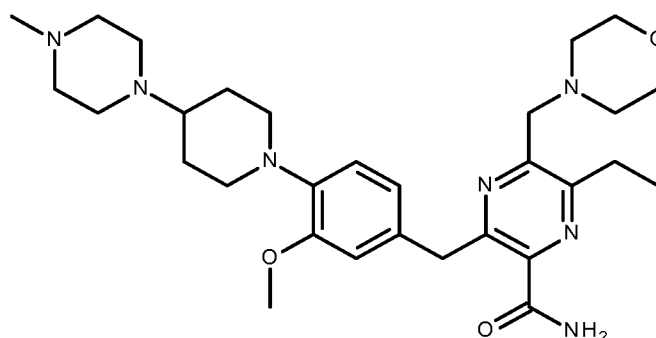
[0010] За последние годы были разработаны препараты, которые воздействуют на определенные участки раковых клеток. Препараты таргетной терапии отличаются по своим механизмам действия от стандартных химиотерапевтических препаратов, и, как

30 правило, побочные эффекты у таких препаратов тоже другие.

[0011] У некоторых пациентов с ОМЛ лейкозные клетки имеют мутацию в гене FLT3, который помогает клеткам вырабатывать белок (также называемый FLT3), отвечающий за рост клеток. Препараты, нацеленные на белок FLT3, могут помочь в лечении

некоторых из этих лейкозов. Лучшим примером таких препаратов является гилтеритиниб. [М. Левис, А. Э. Перл. Гилтеритиниб: мощное таргетирование мутаций FLT3 при ОМЛ. *Blood advances* 2020, 4 (6), 1178-1191]. Гилтеритиниб является клинически активным ингибитором FLT3 с широкой активностью в отношении мутаций домена киназы FLT3 [Т. К. Тарвер и др. *Blood advances* 2020, 4 (3), 514-524; Л. Ю. Ли и др. Доклинические исследования гилтеритиниба – ингибитора FLT3 нового поколения. *Blood* 2017, 129 (2), 257-260].

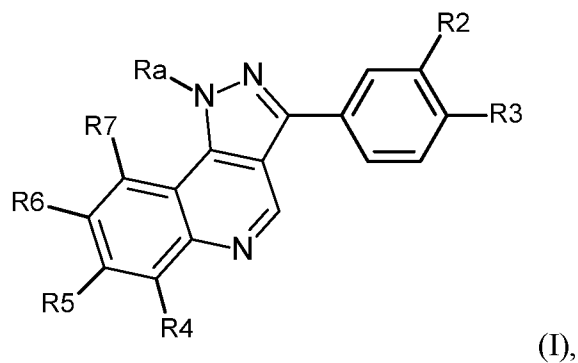
[0012] В ноябре 2018 года FDA одобрило гилтеритиниб для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной формой острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) с мутацией гена FLT3, выявленной с помощью утвержденного FDA теста [https://en.wikipedia.org/wiki/Gilteritinib. С. Диллон. Гилтеритиниб: первый в мире случай одобрения. *Drugs* 2019; <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1062-3>]. Гилтеритиниб (Xospata) блокирует FLT3 и другие белки на раковых клетках, которые могут помочь клеткам расти. Этот препарат может лечить взрослых, чьи лейкозные клетки имеют мутацию в гене FLT3 и чей ОМЛ не улучшился по результатам лечения другими препаратами или рецидивировал. Структура гилтеритиниба представлена ниже:



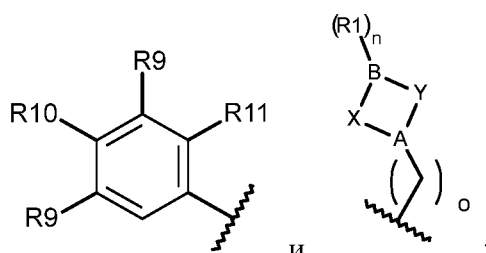
[0013] Существует потребность в создании терапевтических средств, с помощью которых можно лечить взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной формой острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) с мутацией гена FLT3. Настоящее изобретение призвано восполнить эти неудовлетворенные потребности, связанные с современной терапией ингибирования FLT3.

Краткое описание изобретения

[0014] К первому объекту изобретения относятся соединения Формулы I и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, энантиомеры, стереоизомеры или таутомеры:



где:



R_a выбирают из

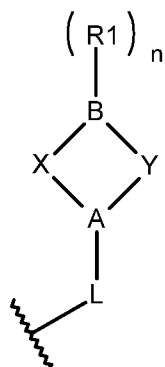
и

;

каждый R_1 выбирают независимо друг от друга из группы, состоящей из C_1 -

6алкила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}алкила)$ и $-N(C_{1-6}алкила)_2$;

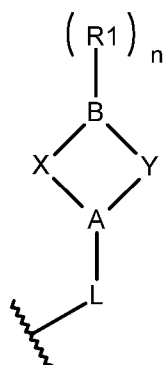
R_2 выбирают из H, галогена, C_1 -6алкила, $-OC_{1-6}алкила$, $(C_{1-4}алкил)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}алкила)-$, $(C_{1-4}алкил)_2N(CH_2)_mO-$, гетероцикла, гетероцикл(CH_2) $_mO-$, гетероарила, -



W-X- R_1 или группы

, где R_2 необязательно замещен 1-6 группами R_8 ;

R₃ выбирают из H, галогена, C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mN(C₁₋₄алкила)-, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mO-, гетероцикла, гетероциклл(CH₂)_mO-, гетероарила, -



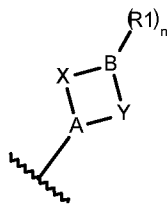
W-X-R₁ или группы , где R₃ необязательно замещен 1-6 группами R₈;

или R₂ и R₃ вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу -K-X-M-;

каждый R₄, R₅, R₆ или R₇ выбирают независимо друг от друга из группы, состоящей из H, галогена, -CN, -C₁₋₄алкила, -OH, -OR₈, -OCF₃, -COOR₈, -CONH₂, -CONHR₈, -CON(R₈)₂, -SO₂OH, -SO₂NHR₈ или -SO₂N(R₈)₂;

R₈ выбирают из C₁₋₆аликила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила и C₃₋₈циклоалкила;

каждый R₉ выбирают независимо друг от друга из группы, состоящей из H,



галогена, C₁₋₆алкила, -OH, -OC₁₋₆алкила и ;

R₁₀ выбирают из H, галогена, C₁₋₆алкила, -OH и -OC₁₋₆алкила;

или каждый R₉ и R₁₀ вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу -X-N(R₁₂)-Y-;

R₁₁ выбирают из H, галогена, C₁₋₆алкила, -OH и -OC₁₋₆алкила;

R₁₂ выбирают из H или C₁₋₆алкила;

X в каждом случае независимо друг от друга выбирают из -CH₂-, -(CH₂)₂- и -(CH₂)₃-;

Y в каждом случае независимо друг от друга выбирают из -CH₂-, -(CH₂)₂- и -(CH₂)₃-;

A в каждом случае независимо друг от друга выбирают из CH или N;

B в каждом случае независимо друг от друга выбирают из CH, CH₂, N, NH и O;

L в каждом случае независимо друг от друга выбирают из ординарной связи, -
(CH₂)_m-, -O(CH₂)_m- и -NH(CH₂)_m-;

W выбирают из O, S, NH и N(C₁₋₆алкила);

K и M независимо друг от друга выбирают из O, S, SO, SO₂, CO, NH и NR₈;

5 m в каждом случае независимо друг от друга выбирают из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

n в каждом случае независимо друг от друга выбирают из 0 и 1;

o в каждом случае независимо друг от друга выбирают из 1, 2 и 3;

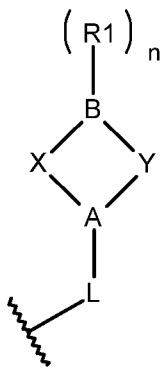
где:

арил обозначает циклические ароматические углеводородные группы, которые
10 имеют от 1 до 3 ароматических колец, сплавленных или соединенных друг с другом
ординарной связью;

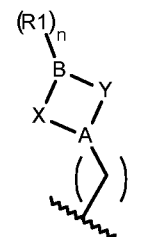
гетероарил представляет собой одновалентный моноциклический или
полициклический ароматический радикал из 5-24 кольцевых атомов, содержащих один
или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O, S, P, Se или B, а остальные
15 кольцевые атомы - C;

гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3–
10–членную моноциклическую, 7–12–членную бициклическую (сочлененные кольца,
мостиковые кольца или спирокольца) или 11–14–членную трициклическую кольцевую
систему (сочлененные кольца, мостиковые кольца или спирокольца), состоящую из
20 одного или нескольких гетероатомов, выбранных независимо друг от друга из O, N, S,
P, Se или B;

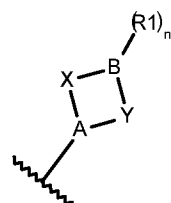
при условии, что соединение содержит по крайней мере одну из групп,
выбранных из: R₂ или R₃ выбирают из (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mN(C₁₋₄алкила)-, (C₁₋₄
алкил)₂N(CH₂)_mO-, гетероциклила, гетероциклил(CH₂)_mO-, гетероарила, -W-X-R₁ или



25 ; или R₂ и R₃ вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми

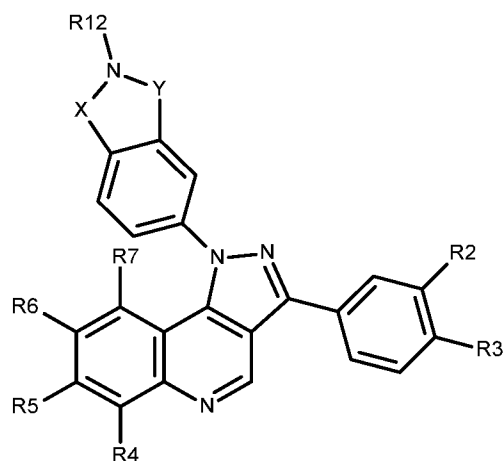


промежуточными атомами, образуют группу -К-Х-М-; или R_a равно ; или или R₉ и R₁₀ вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными



атомами образуют группу -X-N(R₁₂)-Y-; или R₉ равно

5 [0015] К более конкретному объекту изобретения относятся соединения Формулы I (А, В, С, D и D', Е и E', F и G) и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, энантиомеры, стереоизомеры или таутомеры:

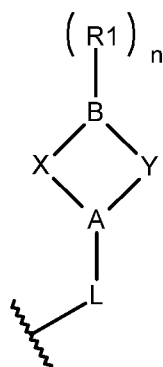


(I-A),

где:

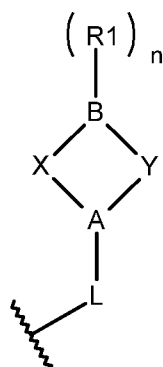
- X выбирают из -CH₂-, -(CH₂)₂- и -(CH₂)₃-;
- 10 Y выбирают из -CH₂-, -(CH₂)₂- и -(CH₂)₃-;
- каждый R₁ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из -C₁-алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкила) и -N(C₁₋₆алкил)₂;

R₂ выбирают из H, галогена, -C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mN(C₁₋₄алкила)-, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mO-, гетероциклила, гетероциклил(CH₂)_mO-, гетероарила, -



W-X-R₁ и ;

5 R₃ выбирают из H, галогена, -C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mN(C₁₋₄алкила)-, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mO-, гетероциклил, гетероциклил(CH₂)_mO-, гетероарила, -



W-X-R₁ и ;

в которой каждый R₂ и R₃ необязательно замещен 1-6 группами R₈;

или R₂ и R₃ вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу -K-X-M-;

10 каждый R₄, R₅, R₆ и R₇ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, -CN, -C₁₋₄алкила, -OR₈, -OCF₃, -COOR₈, -CONH₂, -CONHR₈, -CON(R₈)₂, -SO₂OH, -SO₂NHR₈, -SO₂N(R₈)₂;

R₈ выбирают из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₃₋₈ циклоалкила;

R₁₂ = H или C₁₋₆ алкил;

15 K и M независимо друг от друга выбирают из O, S, SO, SO₂, CO, NH и NR₈;

A = CH или N;

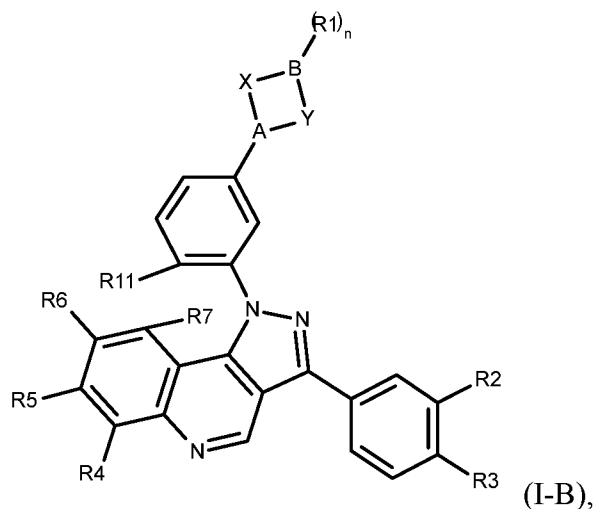
B = CH, CH₂, N, NH и O;

L = ординарная связь или -OCH₂CH₂-;

W = O, S, NH или N(C₁₋₆ алкил);

m – целое число, выбранное из следующих чисел: 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

n = 0 или 1;



где:

5

A = CH или N;

B = CH, CH₂, N, NH или O;

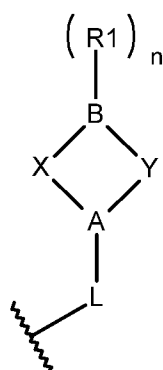
X = -CH₂-, -(CH₂)₂- или -(CH₂)₃-;

Y = -CH₂-, -(CH₂)₂- или -(CH₂)₃-;

каждый R₁ выбирают из C₁₋₆алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкила) и -N(C₁₋₆алкила)₂;

10

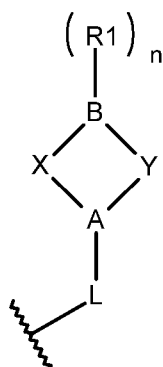
R₂ выбирают из H, галогена, -C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mN(C₁₋₄алкила)-, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mO-, гетероциклила, гетероциклил(CH₂)_mO-, гетероарила, -



W-X-R₁ и

;

R3 выбирают из H, галогена, -C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mN(C₁₋₄алкила)-, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mO-, гетероциклила, гетероциклил(CH₂)_mO-, гетероарила, -



W-X-R₁ и ;

при этом каждый R₂ и R₃ каждый необязательно замещен 1-6 группами R₈;

5 или R₂ и R₃ вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу -K-X-M-;

каждый R₄, R₅, R₆, и R₇ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, -CN, C₁₋₄алкила, -OR₈, -OCF₃, -COOR₈, -CONH₂, -CONHR₈, -CON(R₈)₂, -SO₂OH, -SO₂NHR₈ и -SO₂N(R₈)₂;

10 R₈ выбирают из алкила C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₃₋₈ циклоалкила;

R₁₁ выбирают из H, галогена, OH, C₁₋₆алкила и -OC₁₋₆алкила;

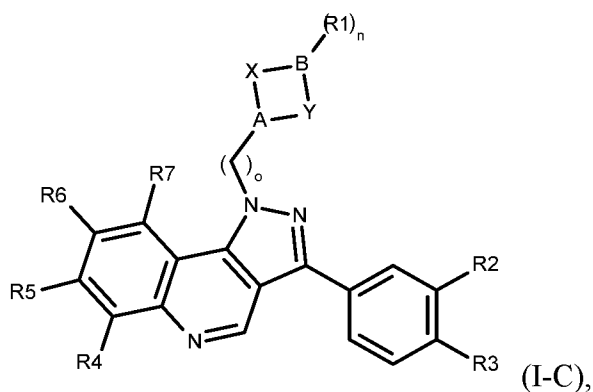
каждый K и M независимо друг от друга выбирают из O, S, SO, SO₂, CO, NH и NR₈;

15 W = O, S, NH или N(C₁₋₆алкил);

L = ординарная связь или -OCH₂CH₂-;

m – целое число, выбранное из следующих чисел: 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

и n = 0 и 1;



где:

A = CH или N;

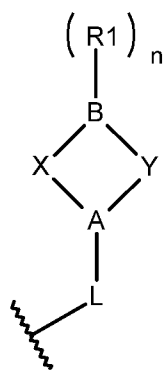
B = CH, CH₂, N, NH или O;

X = -CH₂-, -(CH₂)₂- и -(CH₂)₃-;

5 Y = -CH₂-, -(CH₂)₂- и -(CH₂)₃-;

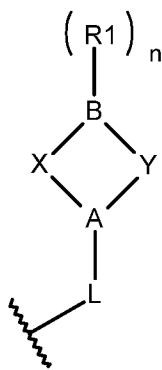
каждый R₁ выбирают независимо друг от друга из C₁₋₆алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкила) и -N(C₁₋₆алкила)₂;

R₂ выбирают из H, галогена, C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mN(C₁₋₄алкила)-, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mO-, гетероциклила, гетероциклил(CH₂)_mO-, гетероарила, -



10 W-X-R₁ и ;

R₃ выбирают из H, галогена, C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mN(C₁₋₄алкила)-, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mO-, гетероциклила, гетероциклил(CH₂)_mO-, гетероарила, -



W-X-R₁ и ;

при этом каждый R₂ и R₃ каждый необязательно замещен 1-6 группами R₈;

15 или R₂ и R₃ вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу -K-X-M-;

каждый R₄, R₅, R₆, и R₇ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, -CN, C₁₋₄алкила, -OR₈, -OCF₃, -COOR₈, -CONH₂, -CONHR₈, -CON(R₈)₂, -SO₂OH, -SO₂NHR₈ и -SO₂N(R₈)₂;

R_8 выбирают из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-8} циклоалкила;
каждый К и М независимо друг от друга выбирают из O, S, SO, SO₂, CO, NH и NR₈;

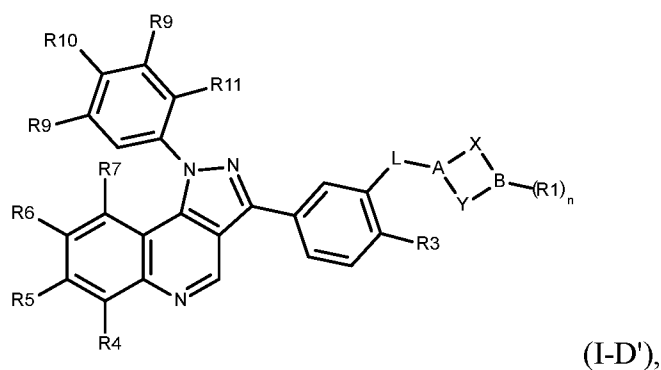
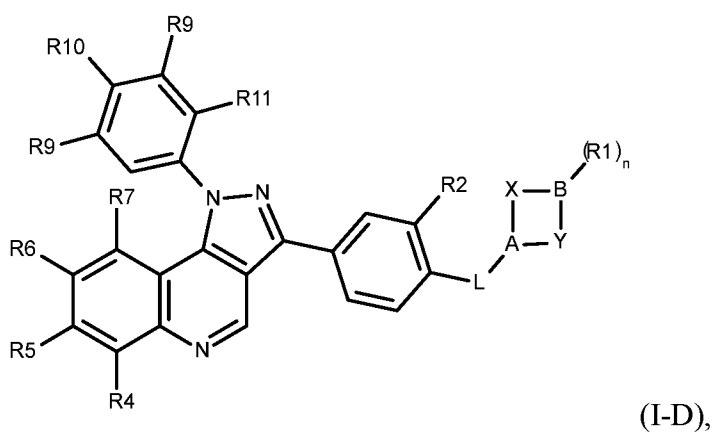
W = O, S, NH или N(C₁₋₆алкил);

5 L = ординарная связь или -OCH₂CH₂-;

m – целое число, выбранное из следующих чисел: 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

n = 0 и 1;

и o = 1, 2 и 3;



10

где:

A = CH или N;

B = CH, CH₂, N, NH или O;

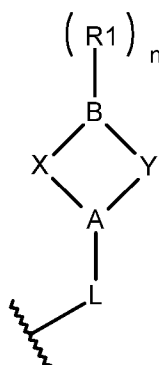
L = ординарная связь или -OCH₂CH₂-;

15 X выбирают из -CH₂-, -(CH₂)₂- и -(CH₂)₃-;

Y выбирают из -CH₂-, -(CH₂)₂- и -(CH₂)₃-;

каждый R₁ независимо друг от друга выбирают из C₁₋₆алкила, -NH(C₁₋₆алкила) и -N(C₁₋₆алкила)₂;

каждый R_2 и R_3 независимо друг от друга выбирают из H, галогена, C_{1-6} алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$ алкила)-, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mO$ -, гетероциклила,



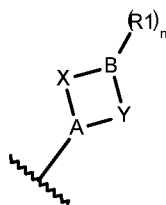
гетероциклил $(CH_2)_mO$ -, гетероарила, $-W-X-R_1$ и ;

при этом каждый R_2 и R_3 каждый необязательно замещен 1-6 группами R_8 ;

5 каждый R_4 , R_5 , R_6 и R_7 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, $-CN$, C_{1-4} алкила, $-OR_8$, $-OCF_3$, $-COOR_8$, $-CONH_2$, $-CONHR_8$, $-CON(R_8)_2$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHR_8$, $-SO_2N(R_8)_2$;

R_8 выбирают из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-8} циклоалкила;

каждый R_9 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H,



10 галогена, C_{1-6} алкила, $-OH$ и $-OC_{1-6}$ алкила и ;

R_{10} выбирают из H, галогена, OH , C_{1-6} алкила и $-OC_{1-6}$ алкила;

или любой R_9 и R_{10} вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу $-X-N(R_{12})-Y-$;

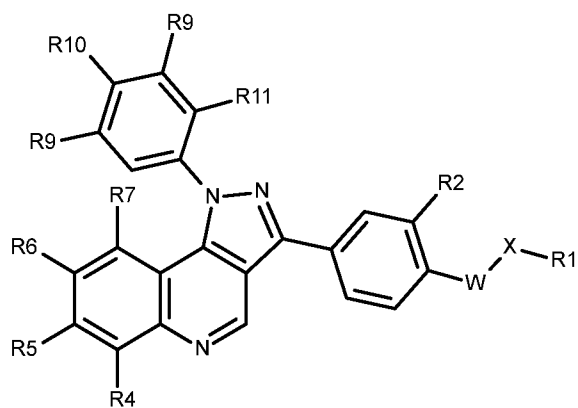
R_{11} выбирают из H, галогена, OH , C_{1-6} алкила и $-OC_{1-6}$ алкила;

15 $R_{12} = H$ или C_{1-6} алкил;

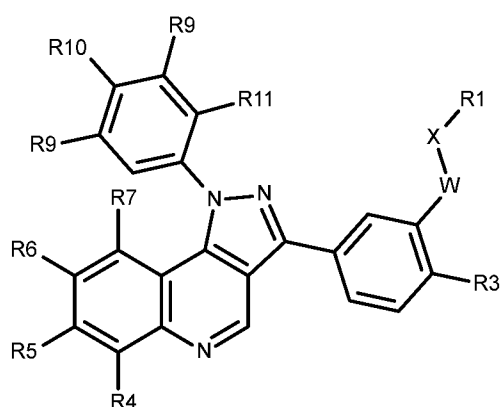
$W = O, S, NH$ или $N(C_{1-6}$ алкил);

m – целое число, выбранное из следующих чисел: 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

$n = 0$ или 1;



(I-E),

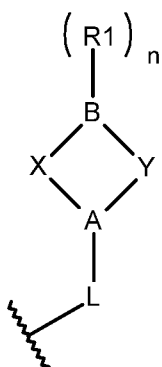


(I-E'),

где:

R_1 выбирают из C_{1-6} алкила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкила) и $-N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

5 каждый R_2 и R_3 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$ алкила)-, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mO-$, гетероциклила, гетероцикллил $(CH_2)_mO-$, гетероарила, $-W-X-R_1$ и



;

при этом каждый R_2 и R_3 каждый необязательно замещен 1-6 группами R_8 ;

10 $X = -CH_2-$ or $-(CH_2)_2-$ или $-(CH_2)_3-$;

$Y = -CH_2-$ or $-(CH_2)_2-$ или $-(CH_2)_3-$;

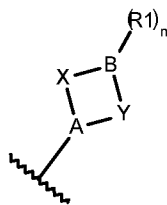
W выбирают из O, S, NH и $N(C_{1-6}$ алкила);

каждый R₄, R₅, R₆ и R₇ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, -CN, C₁₋₄алкил, -OH, -OR₈, -OCF₃, -COOR₈, -CONH₂, -CONHR₈, -CON(R₈)₂, -SO₂OH, -SO₂NHR₈ и -SO₂N(R₈)₂;

R₈ выбирают из алкила C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₃₋₈

5 циклоалкила;

каждый R₉ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H,



галогена, C₁₋₆алкила, -OH, -OC₁₋₆алкила и ;

R₁₀ выбирают из H, галогена, -OH, C₁₋₆алкил и -OC₁₋₆алкил;

или каждый R₉ и R₁₀ вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми

10 промежуточными атомами образуют группу -X-N(R₁₂)-Y-;

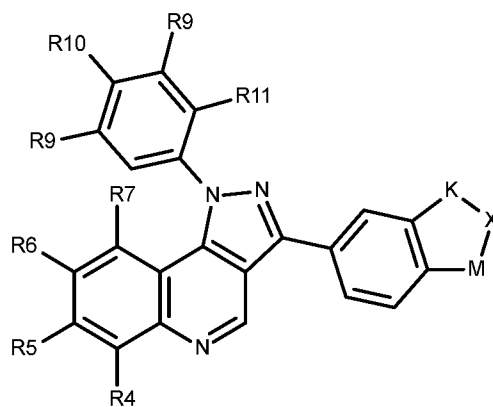
R₁₁ = H, галоген, OH, C₁₋₆алкил или -OC₁₋₆алкил;

R₁₂ = H или C₁₋₆алкил;

L = ординарная связь или -OCH₂CH₂-;

m – целое число, выбранное из следующих чисел: 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

15 n = 0 или 1;



(I-F),

где:

каждый K и M независимо друг от друга выбирают из O, S, SO, SO₂, CO, NH и NR₈;

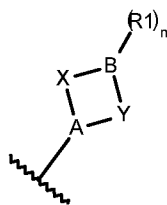
20 X = -CH₂- или -(CH₂)₂- или -(CH₂)₃-;

Y = -CH₂- или -(CH₂)₂- или -(CH₂)₃-;

каждый R₄, R₅, R₆ и R₇ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, -CN, C₁₋₄алкила, -OR₈, -OCF₃, -COOR₈, -CONH₂, -CONHR₈, -CON(R₈)₂, -SO₂OH, -SO₂NHR₈ и -SO₂N(R₈)₂;

R₈ выбирают из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₃₋₈ циклоалкила;

5 каждый R₉ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H,



галогена, C₁₋₆алкила, -OH, -OC₁₋₆алкила и

R₁₀ независимо друг от друга выбирают из H, галогена, OH, C₁₋₆алкила и -OC₁₋₆алкила;

10 или каждый R₉ и R₁₀ вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу -X-N(R₁₂)-Y-;

R₁₁ выбирают из H, галогена, OH, C₁₋₆алкила и -OC₁₋₆алкила;

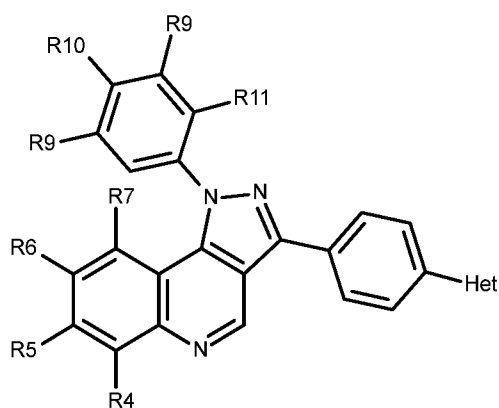
R₁₂ = H или C₁₋₆алкил;

A = CH или N;

B = CH, CH₂, N, NH или O;

15 m – целое число, выбранное из следующих чисел: 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

n = 0 или 1;



(I-G),

где:

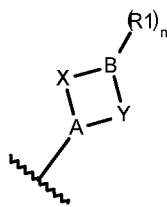
Het означает гетероциклил или гетероарил;

20 где Het необязательно замещен 1-6 группами R₈;

каждый R_4 , R_5 , R_6 и R_7 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, $-CN$, C_{1-4} алкила, $-OR_8$, $-OCF_3$, $-COOR_8$, $-CONH_2$, $-CONHR_8$, $-CON(R_8)_2$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHR_8$ и $-SO_2N(R_8)_2$;

R_8 выбирают из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-8} циклоалкила;

5 каждый R_9 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H,



галогена, C_{1-6} алкила, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкила и

R_{10} выбирают из H, галогена, OH, C_{1-6} алкила и $-OC_{1-6}$ алкила;

или каждый R_9 и R_{10} вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу $-X-N(R_{12})-Y-$;

10 R_{11} выбирают из H, галогена, OH, C_{1-6} алкила и $-OC_{1-6}$ алкила;

$R_{12} = H$ или C_{1-6} алкил;

$A = CH$ или N ;

$B = CH, CH_2, N, NH$ или O ;

$X = -CH_2-$ или $-(CH_2)_2-$ или $-(CH_2)_3-$;

15 $Y = -CH_2-$ или $-(CH_2)_2-$ или $-(CH_2)_3-$;

$n = 0$ или 1 .

[0016]К другому объекту изобретения относятся фармацевтические композиции, содержащие соединение Формулы I (A-G) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, а также фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтический приемлемый носитель может также включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[0017]К другому объекту изобретения относится способ лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией гемопоэтической прогенитор киназы 1 (НРК1). Этот способ включает в себя введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболевания или расстройства, связанного с модуляцией гемопоэтической прогенитор киназы 1 (НРК1), эффективного количества соединения Формулы I (A-G) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции.

5 [0018]К другому объекту изобретения относится способ ингибирования гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1). Способ включает в себя введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения Формулы I (A-G) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции.

10 [0019]К другому объекту настоящего изобретения относятся соединения Формулы I (A-G) или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры, таутомеры или фармацевтические композиции для использования в производстве лекарственного средства для ингибирования гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1).

15 [0020]К другому объекту настоящего изобретения относится использование соединений Формулы I (A-G) или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств, стереоизомеров, таутомеров или фармацевтических композиций при лечении заболевания, связанного с ингибированием гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1).

20 [0021]К другому объекту изобретения относится способ лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3). Этот способ включает в себя введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболевания или расстройства, связанного с модуляцией FLT3, эффективного количества соединения Формулы I (A-G) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции.

25 [0022]К другому объекту изобретения относится способ ингибирования тирозинкиназы 3 (FLT3). Этот способ включает в себя введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции.

30 [0023]К другому объекту настоящего изобретения относятся соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры, таутомеры или фармацевтические композиции для использования в производстве лекарственного средства для ингибирования тирозинкиназы 3 (FLT3).

[0024]К другому объекту настоящего изобретения относится использование соединений Формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов,

пролекарств, стереоизомеров, таутомеров или фармацевтических композиций при лечении заболевания, связанного с ингибированием тирозинкиназы 3 (FLT3).

5 [0025] К другому объекту настоящего изобретения относятся соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры, таутомеры или фармацевтические композиции для использования в производстве лекарственного средства для ингибирования гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3).

10 [0026] К другому объекту настоящего изобретения относится использование соединений Формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств, стереоизомеров, таутомеров или фармацевтических композиций при лечении заболевания, связанного с ингибированием гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3).

15 [0027] К другому объекту настоящего изобретения относятся соединения Формулы I (A-G) или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры, таутомеры или фармацевтические композиции для использования в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

20 [0028] К другому объекту изобретения относится способ лечения или профилактики описанного в настоящем документе заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в таком лечении. Способ включает в себя введение соответствующему пациенту эффективного количества соединения Формулы I (A-G) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции.

25 [0029] К другому объекту настоящего изобретения относится использование соединений Формулы I (A-G) или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств, стереоизомеров, таутомеров или фармацевтических композиций при лечении заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

30 [0030] Кроме того, в настоящем изобретении представлены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией гемопоэтической прогенитор киназы 1 (НРК1), включающие введение пациенту, страдающему по меньшей мере одним из указанных заболеваний или расстройств, соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции.

[0031] В настоящем изобретении представлены ингибиторы гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1), являющиеся терапевтическими средствами при лечении заболеваний и расстройств.

5 **[0032]** Кроме того, в настоящем изобретении представлены соединения и композиции с улучшенным профилем эффективности и безопасности по сравнению с известными ингибиторами гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1). В настоящем описании изобретения также представлены вещества с новыми механизмами действия по отношению к ферментам белковой тирозинфосфатазы при лечении различных типов заболеваний.

10 **[0033]** Кроме того, в настоящем изобретении представлены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3), включающие введение пациенту, страдающему по меньшей мере одним из указанных заболеваний или расстройств, соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции.

[0034] К объекту настоящего изобретения относятся ингибиторы гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3), которые являются лекарственными средствами для лечения заболеваний и расстройств.

20 **[0035]** Кроме того, в настоящем изобретении представлены соединения и композиции с улучшенным профилем эффективности и безопасности по сравнению с известными ингибиторами гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3). В настоящем описании изобретения также представлены вещества с новыми механизмами действия по отношению к FLT3 при лечении различных типов заболеваний.

25 **[0036]** Кроме того, в настоящем изобретении представлены способы лечения заболевания, расстройства или состояния, выбранного из онкологического заболевания, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), цитогенетически нормального острого миелоидного лейкоза (ЦН-ОМЛ), включающие введение пациенту, страдающему по меньшей мере одним из указанных заболеваний или расстройств, соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции.

30 **[0037]** К другому объекту изобретения относится метод синтеза соединений Формулы (I).

[0038]К другому объекту изобретения относится соединение, которое может быть получено с помощью способа получения соединений, описанного в настоящем документе.

5 **[0039]**К другому объекту изобретения относится описанный в настоящем документе промежуточный продукт, который может быть использован для получения соединения согласно приведенному в настоящем документе описанию.

[0040]К другому объекту изобретения относится способ получения соединений, описанных в настоящем документе.

10 **[0041]**К другому объекту изобретения относится способ получения соединений, описанных в настоящем документе, включающий один или несколько этапов согласно приведенному в настоящем документе описанию.

[0042]К другому объекту изобретения относятся промежуточные продукты, используемые для синтеза соединений Формулы (I).

15 **[0043]**Если в настоящем документе терминам не дано иное определение, все используемые в нем технические и научные термины имеют то же значение, которое понимается человеком, обладающим навыками в той области техники, к которой относится данное изобретение. Формы единственного числа, используемые в спецификации, также включают множественное число, если из контекста явно не следует иного. Несмотря на то, что методы и материалы, сходные с описанными в
20 настоящем документе методами и материалами или эквивалентные им, могут быть применены в практике использования настоящего изобретения или во время его испытаний, в настоящем документе описываются соответствующие методы и материалы. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, включены в него путем отсылки. Ссылки, приведенные в
25 настоящем документе, не признаются известным уровнем техники по отношению к заявленному изобретению. В случае каких-либо противоречий преимущественную силу будет иметь настоящая спецификация, включая данные в ней определения. Кроме того, материалы, методы и примеры носят лишь иллюстративный характер, и их перечень не является исчерпывающим. В случае каких-либо противоречий между химическими
30 структурами и названиями соединений, которые описаны в настоящем документе, преимущественную силу будут иметь химические структуры.

[0044] Другие особенности и преимущества изобретения будут наглядно продемонстрированы в подробном описании и формуле изобретения, которые приведены ниже.

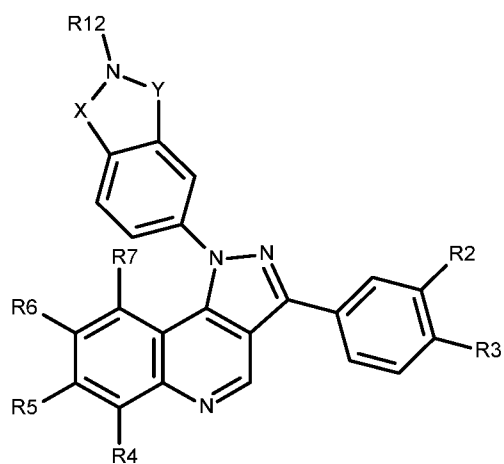
5

Подробное описание изобретения

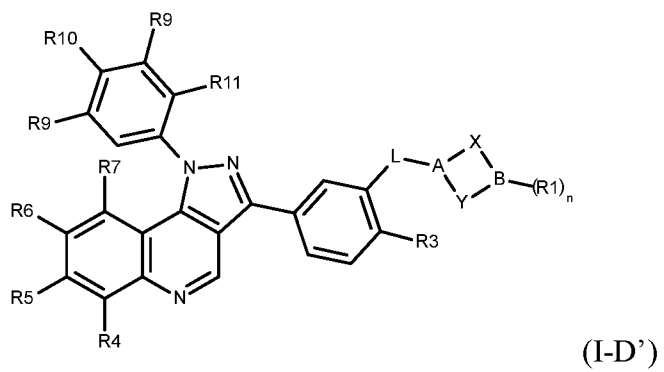
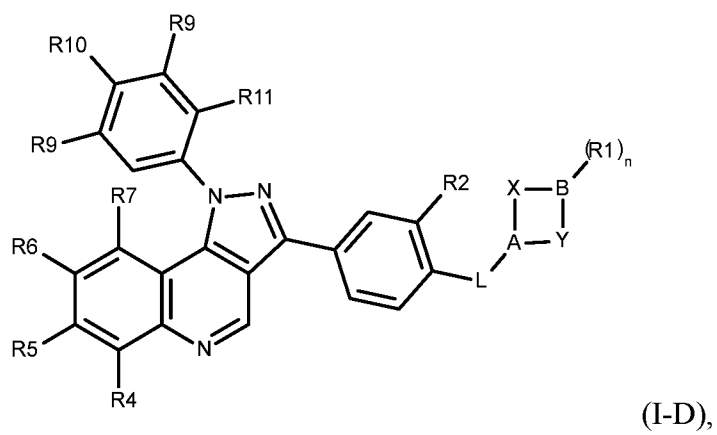
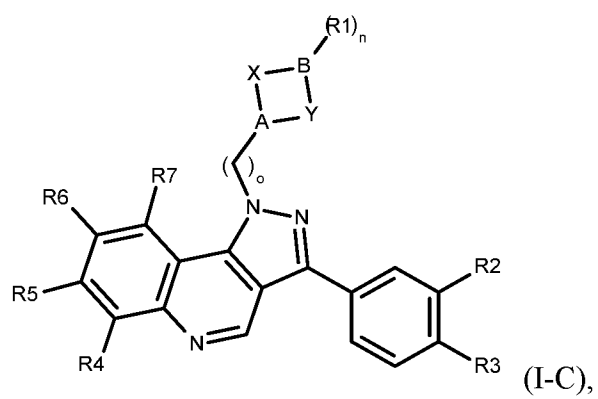
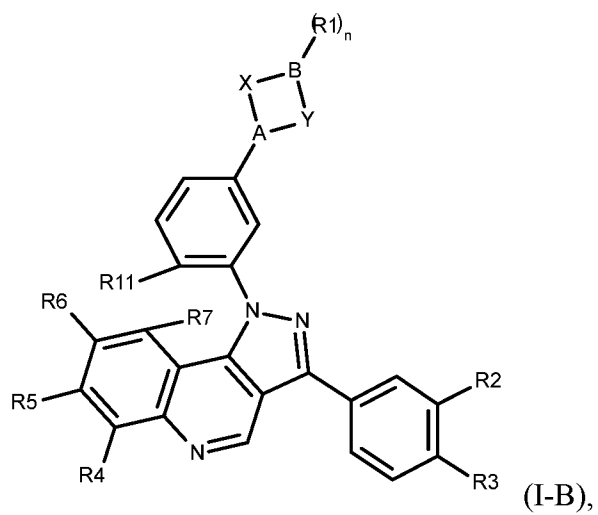
[0045] К объекту настоящего изобретения относятся соединения и композиции, способные ингибировать активность гена гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1) и FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3). В настоящем раскрытии сущности изобретения описываются способы лечения, профилактики или улучшения состояния

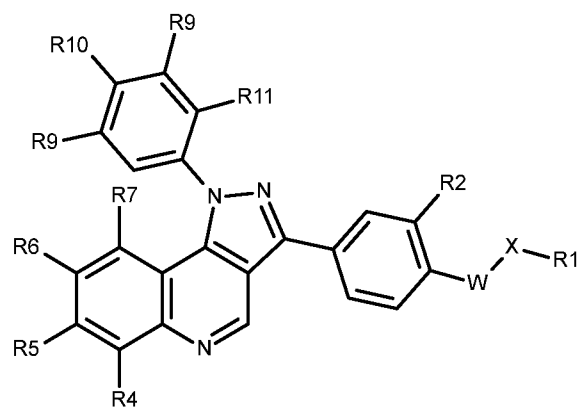
10 заболевания или расстройства, в которых FLT3 играет определенную роль, путем введения соответствующему пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера. Описанные в настоящем документе способы могут быть использованы при лечении различных заболеваний, расстройств и

15 состояний, таких как онкологическое заболевание, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и цитогенетически нормальный острый миелоидный лейкоз (ЦН-ОМЛ). К первому объекту изобретения относятся соединения Формулы I (A-G):

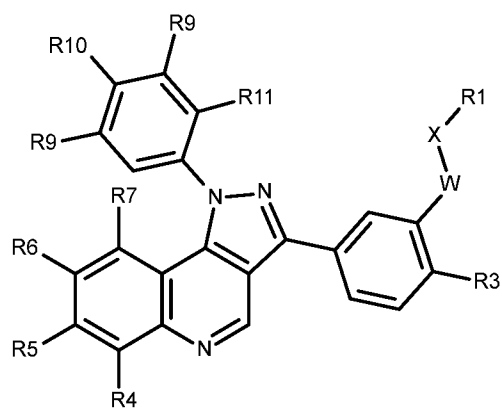


(I-A),

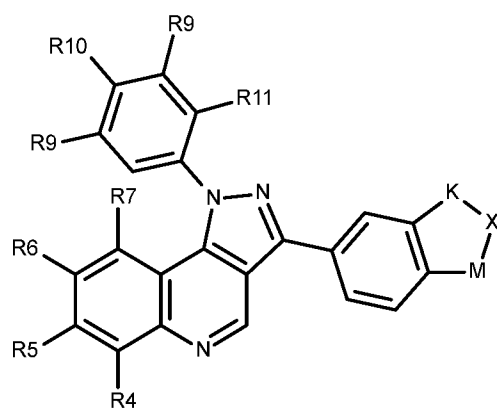




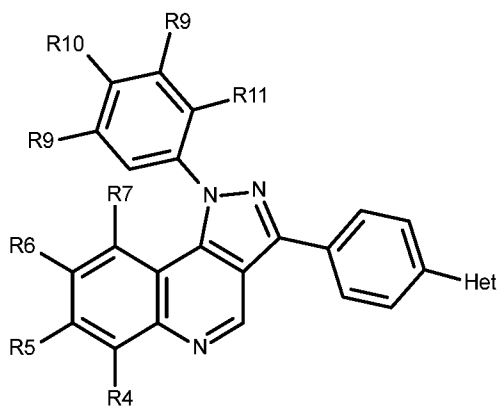
(I-E),



(I-E')



(I-F)



(I-G)

или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, энантиомеры, стереоизомеры и таутомеры, в которых R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, A, B, X, Y, m, n, o, L, W, K, L, Het описаны в настоящем документе.

5 [0046] Подробная информация об изобретении изложена в сопроводительном описании
ниже. Несмотря на то, что методы и материалы, сходные с описанными в настоящем
документе методами и материалами или эквивалентные им, могут быть применены в
практике использования настоящего изобретения или во время его испытаний, в
настоящем документе описываются иллюстративные методы и материалы. Иные
особенности, предметы и преимущества изобретения будут наглядно
10 продемонстрированы в описании и формуле изобретения. В спецификации и
приложенной формуле изобретения формы единственного числа также включают
множественное число, если из контекста явно не следует иное. Если в настоящем
документе терминам не дано иное определение, все используемые в нем технические и
научные термины имеют то же значение, которое понимается человеком, обладающим
15 навыками в той области техники, к которой относится данное изобретение. Все патенты
и публикации, упомянутые в данной спецификации, включены в нее в полном объеме
путем отсылки.

Термины и определения

20 [0047] Неопределенные артикли в английской версии данного документа используются
в настоящем раскрытии сущности изобретения для обозначения одного или более чем
одного (т.е. по крайней мере одного) грамматического объекта артикля. Например, "an
element" означает один элемент или несколько элементов.

25 [0048] Термин "и/или" используется в настоящем раскрытии сущности изобретения для
обозначения "и" или "или", если не указано иное.

[0049] Термин "необязательно замещенный" означает, что указанный химический
фрагмент (например, алкильная группа) может (но не должен) быть связан с другими
заместителями (например, гетероатомами). Так, необязательно замещенная алкильная
группа может быть полностью насыщенной алкильной цепью (т.е. чистым
30 углеводородом). С другой стороны, та же необязательно замещенная алкильная группа
может иметь отличные от водорода заместители. Например, в любой точке цепи она
может быть привязана к атому галогена, гидроксильной группе или любому другому
заместителю, описанному в настоящем документе. Таким образом, термин

“необязательно замещенный” означает, что тот или иной химический фрагмент потенциально может содержать другие функциональные группы, но не обязательно имеет какие-либо другие функциональные группы. Подходящие заместители, используемые при обязательном замещении описанных групп, включают галоген, оксо, ОН, КН, -СООН, -СН₂СН, -О-(С₁-С₆) алкил, (С₁-С₆) алкил, (С₁-С₆) алкокси, (С₁-С₆) галоалкил, (С₁-С₆) галоалкокси, -О-(С₂-С₆) алкенил, -О-(С₂-С₆) алкинил, (С₂-С₆) алкенил, (С₂-С₆) алкинил, ОН, -ОР(О)(ОН)₂, -ОС(О)(С₁-С₆) алкил, -С(О)(С₁-С₆) алкил, -ОС(О)О(С₁-С₆) алкил, NH₂, NH((С₁-С₆) алкил), N((С₁-С₆) алкил)₂, -NHC(О)(С₁-С₆) алкил, -С(О)NH(С₁-С₆) алкил, -S(О)₂(С₁-С₆) алкил, -S(О)NH(С₁-С₆) алкил и S(О)N((С₁-С₆) алкил)₂. Заместители тоже могут быть обязательно замещены. Термин “необязательно замещенный”, используемый в настоящем документе, также относится к терминам “замещенный” или “незамещенный”, определение которым дано ниже.

[0050] Термин “замещенный”, используемый в настоящем документе, означает, что указанная группа или фрагмент молекулы содержит один или несколько подходящих заместителей, в которых заместители могут соединяться с указанной группой или фрагментом молекулы в одной или нескольких позициях. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может указывать на то, что циклоалкил соединяется с одним атомом арила связью или путем слияния с арилом и деления двух или более общих атомов.

[0051] Термин “незамещенный”, используемый в настоящем документе, означает, что указанная группа не имеет заместителей.

[0052] Если в настоящем документе не дано иное определение, под термином “арил” имеются в виду циклические ароматические группы углеводородов, которые имеют от 1 до 3 ароматических колец, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. В тех случаях, когда они содержат два ароматических кольца (бициклические и т.д.), ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил) или сплавлены (например, нафтил). Арильная группа может быть обязательно замещена заменена одним или несколькими заместителями (например, от 1 до 5 заместителей) в любой точке присоединения. Среди типичных заместителей можно выделить следующие: -Н, -галоген, -О-(С₁-С₆) алкил, (С₁-С₆) алкил, -О-(С₂-С₆) алкенил, -О-(С₂-С₆) алкинил, (С₂-С₆) алкенил, (С₂-С₆) алкинил, -ОН, -ОР(О)(ОН)₂, -ОС(О)(С₁-С₆) алкил, -С(О)(С₁-С₆) алкил, -ОС(О)О(С₁-С₆) алкил, NH₂, NH((С₁-С₆) алкил), N((С₁-С₆) алкил)₂, -S(О)₂(С₁-С₆) алкил, -S(О)NH(С₁-С₆) алкил и S(О)N((С₁-С₆) алкил)₂. Заместители тоже могут быть

необязательно замещены. Кроме того, при наличии двух сочлененных колец арильные группы могут иметь насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, сочлененное с полностью ненасыщенным ароматическим кольцом. Среди типичных кольцевых систем этих арильных групп можно выделить следующие: фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталенил, тетрагидробензоаннуленил и другие.

[0053] Если в настоящем документе не дано иное определение, термин “гетероарил” означает моновалентный моноциклический или полициклический ароматический радикал из 5-24 кольцевых атомов, содержащий один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O, S, P, Se или B, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой C. В соответствии с данным в настоящем документе определением под гетероарилом также понимается бициклическая гетероароматическая группа, в которой гетероатом выбирают из N, O, S, P, Se или B. В соответствии с данным в настоящем документе определением под гетероарилом также понимается трициклическая гетероароматическая группа, содержащая один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O, S, P, Se или B. Ароматический радикал необязательно замещен независимо одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем документе. Среди них можно выделить фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолинил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-b]пиразол, фуро[2,3-c]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, пирозоло[3,4-c]пиридинил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолининил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[де]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиразинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-a]пиримидинил, 3,4-дигидро-2H-1λ2-пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b,d] тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-c]пиридинил, фуро[2,3-c]пиридинил, 1H-пиридо[3,4-b][1,4]

тиазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил, фуро[2,3-*b*]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-*b*]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинил, бензо[*c*][1,2,5]тиадиазол, бензо[*c*][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2Н-бензо[*d*]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2Н-пиразоло [1,5-*b*][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридинил, тиазоло[5,4-*d*]тиазолил, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-*b*]пирролил, 3Н-индолил и их производные. Кроме того, при содержании двух или более сочлененных колец гетероарильные группы могут иметь одно или несколько насыщенных или частично ненасыщенных колец, сочлененных с полностью ненасыщенным ароматическим кольцом. Например, 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O, S, P, Se или B, или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 3 азотов, в которых насыщенное или частично ненасыщенное кольцо содержит от 0 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O, S, P, Se или B, и необязательно замещен одним или несколькими оксоатомами. В гетероарильных кольцевых системах, содержащих более двух сочлененных колец, насыщенное или частично ненасыщенное кольцо может быть дополнительно сочленено с насыщенным или частично ненасыщенным кольцом. Среди типичных кольцевых систем этих гетероарильных групп можно выделить следующие: индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1Н-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, бензофуранил, индолинил, оксиндолил, индолил, 1,6-дигидро-7Н-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-7-онил, 7,8-дигидро-6Н-пиридо[3,2-*b*]пирролизинил, 8Н-пиридо[3,2-*b*]пирролизинил, 1,5,6,7-тетрагидроциклопента[*b*]пиразоло[4,3-*e*] пиридинил, 7,8-дигидро-6Н-пиридо[3,2-*b*]пирролизин, пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4Н)-онил, 3,4-дигидропиразино[1,2-*a*]индол-1(2Н)-онил, бенз[*c*][1,2]оксаборол-1(3Н)-олил.

[0054]Под термином “галоген” или “гало” понимается фтор, хлор, бром или йод.

[0055]Под термином “алкил” понимается насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 12 атомов углерода. Среди примеров алкильной группы (C₁–C₆) можно выделить следующие: метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, *сек*-бутил, *трет*-бутил, изопентил, неопентил, изогексил.

[0056] Под термином “алкокси” понимается насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, содержащих концевой “О” в цепи, т. е. -O(алкил). Среди примеров алкоксигрупп можно отметить следующие: метокси, этокси, пропокси, бутокси, *t*-бутокси, пентокси-группы.

5 **[0057]** Под термином “алкенил” понимается непредельный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 12 атомов углерода. Алкенильная группа содержит по крайней мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь алкенильной группы может быть несопряженной или сопряженной с другой ненасыщенной группой. К алкенильным группам относятся этенил, пропенил, *n*-бутенил, изо-бутенил, пентенил, 10 гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. Алкенил может быть прямым или разветвленным.

[0058] Под термином “алкинил” понимается ненасыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 12 атомов углерода. Алкинильная группа содержит по крайней мере одну тройную связь в цепи. К алкинильным группам 15 относятся этинил, пропаргил, *n*-бутинил, *изо*-бутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[0059] Под термином “алкилен” или “алкиленил” понимается двухвалентный алкильный радикал. Любая из вышеупомянутых одновалентных алкильных групп может быть алкиленом путем отделения второго атома водорода от алкила. Алкилен также может 20 быть алкиленом C₁–C₆. Кроме того, алкилен может быть алкиленом C₁–C₄. Среди типичных алкиленовых групп можно выделить -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- и другие.

[0060] “Циклоалкил” означает насыщенную или частично ненасыщенную углеводородную моноциклическую или полициклическую (например, сочлененные 25 кольца, мостиковые кольца или спирокольца) систему, содержащую от 3 до 30 атомов углерода (например, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀ или C₃-C₈). Среди примеров циклоалкильных групп можно отметить следующие: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборанил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[2.2.2]октенил, декагидронафталенил, октагидро-1H-инденил, циклопентенил, 30 циклогексенил, циклогексенил-1,4-диенил, циклогекса-1,3-диенил, 1,2,3,4-тетрагидронафталенил, октагидропенталенил, 3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инденил, 1,2,3,3а-тетрагидропенталенил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[2.1.0]пентанил, спиро[3.3]гептанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил,

бицикло[2.2.2]октанил, 6-метилбицикло[3.1.1]гептанил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептанил, адамантил и их производные. В случае полициклического циклоалкиля только одно из колец в циклоалкиле должно быть неароматическим.

5 **[0061]** Под терминами “гетероциклил”, “гетероцикл” и “гетероциклоалкил” понимается насыщенная или частично ненасыщенная 3–10-членная моноциклическая, 7–12-членная бициклическая (сочлененные кольца, мостиковые кольца или спирокольца) или 11–14-членная трициклическая кольцевая система (сочлененные кольца, мостиковые кольца или спирокольца), содержащая один или несколько гетероатомов (таких как O, N, S, P, Se или B), например, 1 или 1-2 или 1-3 или 1-4 или 1-5 или 1-6 гетероатомов, или, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо друг от друга отобранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, если не указано иное. Среди примеров гетероциклоалкильных групп можно выделить пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, тетрагидрофуранил, изоиндолинил, индолинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, оксиранил, ацетидинил, оксетанил, тиетанил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиранил, морфолинил, тетрагидротиопиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабцикло[2.2.1]гептанил, 2,5-дiazабцикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, 1,4-диоксапиро[4.5]деканил, 1-оксааспиро[4.5]деканил, 1-азаспиро[4.5]деканил, 3'H-спиро[циклогексан-1,1'-изобензофуран]-ил, 7'H-спиро[циклогексан-1,5'-фуоро[3,4-b]пиридин]-ил, 3'H-спиро[циклогексан-1,1'-фуоро[3,4-c]пиридин]-ил, 3-азабцикло[3.1.0]гексанил, 3-азабцикло[3.1.0]гексан-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиразолол, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-метил-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-метил-2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-азаспиро[4.5]деканил, 2-метил-2-азаспиро[4.5]деканил, 2-окса-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-азаспиро[3.4]октан-6-ил и другие.

[0062] Под термином “галоалкил” в настоящем документе понимается алкильная группа, которая заменена одним или несколькими галогенами. В качестве примеров

галоалкильных групп можно отметить трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил и другие.

5 **[0063]** Под термином “галоалкокси” в настоящем документе понимается алкоксигруппа, которая замещается одним или несколькими галогенами. В качестве примеров галоалкильных групп можно отметить трифторметокси, дифторметокси, пентафторэтокси, трихлорметокси и другие.

[0064] Под термином “циано” в настоящем документе понимается заместитель, в котором атом углерода соединен с атомом азота тройной связью, т.е. $C\equiv N$.

10 **[0065]** Под термином “амин” в настоящем документе понимаются первичные (RNH_2 , $R \neq H$), вторичные ($(R)_2NH$, оба $R \neq H$) и третичные (R_3N , каждый $R \neq H$) амины. Замещенный амин означает амин, в котором по крайней мере один из атомов водорода заменен заместителем.

15 **[0066]** Под термином “амино” в настоящем документе понимается заместитель, содержащий по крайней мере один атом азота. В частности, в понятие “амино” включены NH_2 , $-NH$ (алкил) или алкиламино, $-N$ (алкил) $_2$ или диалкиламино, амидные, карбамидные и сульфамидные заместители.

20 **[0067]** Под термином “сольват” понимается комплекс переменной стехиометрии, образованный растворенным веществом и растворителем. Применительно к изобретению такие растворители не должны влиять на биологическую активность растворенного вещества. Примерами подходящих растворителей являются вода, $MeOH$, $EtOH$ и $AcOH$. Сольваты, в которых вода является молекулой растворителя, обычно называются гидратами. Гидраты включают составы, содержащие стехиометрическое количество воды, а также композиции, содержащие переменное количество воды.

25 **[0068]** Под термином “изомер” понимаются соединения, которые имеют одинаковый состав и молекулярную массу, но различаются по физическим и/или химическим свойствам. Структурное различие может заключаться в строении (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Применительно к стереоизомерам соединения Формулы (I) могут иметь один или несколько асимметричных атомов углерода и могут встречаться в виде рацематов, рацемических смесей и отдельных энантиомеров или диастереомеров.

30 **[0069]** В настоящем изобретении также рассматриваются изотопно-меченые соединения Формулы I (например, помеченные как 2H и ^{14}C). Дейтерированные (т.е. 2H или D) и изотопы углерода-14 (т.е. ^{14}C) более предпочтительны из-за их простоты приготовления

и обнаруживаемости. Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке) и, таким образом, может быть предпочтительной в некоторых случаях. Изотопно-меченые соединения

5 Формулы I, как правило, могут быть получены путем выполнения процедур, аналогичных тем, которые описаны в приведенных ниже схемах и/или примерах, путем замены соответствующего изотопно-меченого реагента на неизотопно-меченый.

[0070] Раскрытие сущности изобретения также включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество раскрываемого соединения и фармацевтически приемлемый носитель. К репрезентативным “фармацевтически приемлемым солям” относятся, например, растворимые и нерастворимые в воде соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостилбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальций, эдетат

15 кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуляриат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эстелат, эзилат, фумерат, фиунарат, глюцетат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, магний, малат, малеат, манделет, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат,

20 напсилат, нитрат, N-метилглюкаминовая аммониевая соль, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, -толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триетиодид и валератные соли.

[0071] Под терминами “пациент” и “субъект” понимается млекопитающее (например, человек, мышь, крыса, морская свинка, собака, кошка, лошадь, корова, свинья) или примат (обезьяна, шимпанзе, павиан или резус).

[0072] Под термином “эффективное количество” понимается такое количество соединения, которое обеспечивает требуемый результат при лечении или профилактике

30 заболевания или расстройства у субъекта.

[0073] Термин “носитель”, используемый в настоящем раскрытии сущности изобретения, включает в себя носители, вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый

наполнитель, разбавитель, наполнитель, растворитель или капсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке фармацевтического вещества из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

5 **[0074]** Под термином “лечение” понимается улучшение по крайней мере одного симптома расстройства у субъекта. Данный термин включает в себя излечение, улучшение или хотя бы частичное улучшение состояния.

[0075] Термин “расстройство”, если не указано иное, используется в настоящем раскрытии сущности изобретения в качестве синонима к терминам “заболевание”, “состояние” или “болезнь”.

10 **[0076]** Под терминами “вводить” и “введение”, используемыми в настоящем раскрытии сущности изобретения, понимается либо непосредственно введение раскрытого соединения или фармацевтически приемлемой соли раскрытого соединения или композиции субъекту, либо введение производного пролекарства или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции субъекту, которые могут образовывать соответствующее количество активного соединения в организме субъекта.

[0077] Термин “пролекарство”, используемый в настоящем раскрытии сущности изобретения, означает соединение, которое может быть преобразовано *in vivo* метаболическими средствами (например, путем гидролиза) в раскрытое соединение.

20 **[0078]** В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой метил, этил, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$.

[0079] В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой H, галоген, $-C_{1-6}$ алкил, $-OC_{1-6}$ алкил, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$ алкил)- или $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mO$ -.

25 **[0080]** В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой H, Cl, CH_3 -, $-OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ или $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[0081] В некоторых вариантах осуществления R_3 выбирают из H, галогена, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$ алкила)-, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mO$ -, гетероциклила, гетероциклил $(CH_2)_mO$ -, гетероарила.

30 **[0082]** В другом варианте осуществления R_3 представляет собой $-CH_3$, $-OCH_3$, морфолинил, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ или $-O(CH_2)_3$ морфолинил, пиридинил.

[0083] В некоторых вариантах осуществления R_4 выбирают из H, $-OC_{1-6}$ алкила. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, $-OCH_3$.

- [0084] В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой H.
- [0085] В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой H, $-CH_3$, $-OCH_3$.
- [0086] В некоторых вариантах осуществления R_7 представляет собой H, $-CH_3$ или $-OCH_3$.
В другом варианте осуществления R_7 представляет собой H.
- 5 [0087] В некоторых вариантах осуществления R_8 представляет собой $-CH_3$.
- [0088] В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, гетероцикл.
- [0089] В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой H, Cl, $-CH_3$, 4-метилпиперазин, 4-N,N-диметилпиперидин, морфолин.
- 10 [0090] В некоторых вариантах осуществления R_{10} представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси.
- [0091] В некоторых вариантах осуществления R_{11} представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил.
- [0092] В некоторых вариантах осуществления R_{12} представляет собой H или C_{1-6} алкил.
- 15 [0093] В некоторых вариантах осуществления m равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 0. В некоторых вариантах осуществления m равно 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 3. В некоторых вариантах осуществления m равно 4. В некоторых вариантах осуществления m равно 5. В некоторых вариантах осуществления m равно 6.
- 20 [0094] В некоторых вариантах осуществления n равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 0. В некоторых вариантах осуществления n равно 1.
- [0095] В некоторых вариантах осуществления o равно 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления o равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления o равно 1. В некоторых вариантах осуществления o равно 2. В некоторых вариантах осуществления o равно 3.
- 30 [0096] К иллюстративным соединениям настоящего раскрытия сущности изобретения, носящим неограничительный характер, относятся:
- 1-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;

- 4-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}морфолин;
- 1-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-4-метилпиперазин;
- 5 1-{3-[8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;
- 1-{3-[8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]фенил}-4-метилпиперазин;
- 10 1-{3-[8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-4-метилфенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;
- 1-{3-[8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-4-метилфенил}-4-метилпиперазин;
- 1-{3-[3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-4-метилфенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;
- 15 1-{3-[3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-4-метилфенил}-4-метилпиперазин;
- 1-{3-[3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;
- 1-{3-[1-(2,3-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;
- 20 4-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}морфолин;
- 1-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-4-метилпиперазин;
- 25 1-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;
- N-[3-(диметиламино)пропил]-4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-N-метиланилин;
- 4-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}пиридин;
- 30 4-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}морфолин;
- 1-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-4-метилпиперазин;

- 1-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}пиперазин;
4-(4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)морфолин;
(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)диметиламин;
- 5 4-(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;
4-(3-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}пропил)морфолин;
3-(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-
- 10 с]хинолин;
3-(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;
3-(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;
3-(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;
- 15 7-[3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинлин;
6-[3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинлин;
5-[3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-
- 20 изоиндол;
7-[3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинлин;
6-[3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинлин;
- 25 5-[3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол;
7-[3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинлин;
6-[3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-
- 30 тетрагидроизохинолин;
5-[3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол;

- 4-{2-[3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]этил}морфолин;
- 1-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}пиперазин;
- 5 N-[3-(диметиламино)пропил]-3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-N-метиланилин;
- 4-(2-{5-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифеноксид}этил)морфолин;
- (2-{5-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифеноксид}этил)диметиламин;
- 10 (2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифеноксид}этил)диметиламин;
- 4-(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифеноксид}этил)морфолин;
- 15 4-(2-{5-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифеноксид}этил)морфолин;
- (2-{5-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифеноксид}этил)диметиламин;
- [2-(2-метокси-4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}феноксид)этил]диметиламин;
- 20 4-[2-(2-метокси-4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}феноксид)этил]морфолин;
- [2-(2-метокси-4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}феноксид)этил]диметиламин;
- 25 4-[2-(2-метокси-4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}феноксид)этил]морфолин;
- 4-[2-(2-метокси-5-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}феноксид)этил]морфолин;
- [2-(2-метокси-5-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}феноксид)этил]диметиламин;
- 30 4-[2-(2-метокси-5-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}феноксид)этил]морфолин;

- [2-(2-метокси-5-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенокси)этил]диметиламин;
- 4-(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;
- 5 4-(2-{4-[1-(2,4-диметилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;
- 4-(2-{4-[1-(2,3-диметилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;
- 10 4-(2-{4-[1-(2,5-диметилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;
- 4-(2-{4-[1-(3-хлор-2-метилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;
- 4-(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-(трифторметокси)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;
- 15 4-(2-хлор-4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)морфолин;
- 1-(2-хлор-4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)пиперазин;
- 1-(2-хлор-4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)-4-метилпиперазин;
- 4-(2-хлор-4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)морфолин;
- 20 1-(2-хлор-4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)пиперазин;
- 1-(2-хлор-4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)-4-метилпиперазин;
- 25 4-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}морфолин;
- 1-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}пиперазин;
- 1-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-4-
- 30 метилпиперазин;
- 4-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}морфолин;

1-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}пиперазин;

1-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-4-метилпиперазин;

5 4-(4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)морфолин;

1-(4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)-4-метилпиперазин;

1-(4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)пиперазин;

10 1-{3-[3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]фенил}-4-метилпиперазин;

или их фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры.

[0097] Следует понимать, что в настоящее изобретение включены все изомерные формы, в том числе их смеси. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может
15 иметь E- или Z-конфигурацию. Если соединение содержит двузамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Все таутомерные формы также включены в настоящее изобретение.

[0098] Описанные в настоящем документе соединения, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и пролекарства могут
20 существовать в таутомерной форме (например, в виде амида или иминоэфира). Такие таутомерные формы рассматриваются в настоящем документе как часть настоящего изобретения.

[0099] Описанные в настоящем документе соединения могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных
25 формах. Все стереоизомерные формы описанных соединений, а также их смеси (в том числе рацемические смеси), рассматриваются здесь как часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если описанное соединение включает двойную связь или сочлененное кольцо, то в сферу применения изобретения входят как цис- и транс-
30 формы, так и смеси. Каждое соединение, описанное в настоящем документе, включает в себя все энантиомеры, которые соответствуют общей структуре соединения. С точки зрения стереохимии соединения могут иметь рацемическую, энантиомерно-чистую или любую другую форму. С точки зрения стереохимии результаты анализа могут содержать

данные, собранные в отношении рацемической, энантиомерно-чистой или любой другой формы.

5 **[0100]** Диастереомерные смеси могут быть разделены на отдельные диастереомеры на основе их физико-химических различий с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области, например, с помощью хроматографирования и/или фракционной кристаллизации. Энантиомеры могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь посредством реакции с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорид кислоты Мошера),
10 разделения диастереомер и преобразования (гидролиза) отдельных диастереомер в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые описанные соединения, рассматриваемые как часть настоящего изобретения, могут быть атропизомерами (например, замещенными биарилами). Энантиомеры также могут быть разделены с помощью хиральной ВЭЖХ колонки.

15 **[0101]** Также не исключается, что описанные соединения могут существовать в различных таутомерных формах, которые тоже входят в область применения настоящего изобретения. В область применения настоящего изобретения также включены, например, все кето-енольные и имин-енаминовые формы соединений.

[0102] Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и
20 прочие) настоящих соединений (включая соли, сольваты, сложные эфиры и пролекарства соединений, а также соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), в том числе те, которые могут существовать за счет асимметрических атомов углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже при отсутствии асимметричных атомов углерода), ротамерные формы,
25 атропизомеры и диастереомерные формы входят в область применения настоящего изобретения наравне с позиционными изомерами, такими как 4-пиридил и 3-пиридил. Например, если соединение Формулы (I) включает двойную связь или сочлененное кольцо, то в область применения настоящего изобретения включаются как цис- и транс-
30 формы, так и смеси. Кроме того, в область применения настоящего изобретения включены также все кето-енольные и имин-енаминовые формы соединений. Отдельные стереоизомеры соединений, являющихся частью настоящего изобретения, могут быть практически свободными от других изомеров или могут быть, например, в виде рацематов или смешаны со всеми другими стереоизомерами или другими отобранными

стереоизомерами. В настоящем изобретении хиральные центры могут иметь S- или R-конфигурацию в соответствии с определением, приведенным в Рекомендациях ИЮПАК 1974 года. Термины "соль", "сольват", "сложный эфир", "пролекарство" и прочие термины в равной степени применяются к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств раскрытых соединений.

[0103]Соединения Формулы I могут образовывать соли, которые также входят в область применения настоящего изобретения. Если не указано иное, ссылка на соединение Формулы в настоящем документе рассматривается в качестве ссылки на его соли.

10 **[0104]**К объекту настоящего изобретения относятся соединения, которые являются модуляторами гемопоэтической прогенитор киназы 1 (НРК1).

[0105]В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются ингибиторами гемопоэтической прогенитор киназы 1 (НРК1).

15 **[0106]**В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I являются селективными ингибиторами гемопоэтической прогенитор киназы 1 (НРК1).

[0107]К объекту настоящего изобретения относятся соединения, которые являются модуляторами гемопоэтической прогенитор киназы 1 (НРК1).

[0108]В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются ингибиторами гемопоэтической прогенитор киназы 1 (НРК1).

20 **[0109]**В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I являются селективными ингибиторами гемопоэтической прогенитор киназы 1 (НРК1).

[0110]К объекту настоящего изобретения относятся соединения, которые являются модуляторами гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3).

25 **[0111]**В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются ингибиторами гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3).

[0112]В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I являются селективными ингибиторами гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3).

30 **[0113]**К объекту настоящего изобретения относятся описанные в настоящем документе соединения и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры, а также фармацевтические композиции, содержащие описанные в настоящем документе одно или несколько соединений или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры.

Метод синтеза соединений

[0114]Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными (в том числе стандартными) способами. Соответствующие пути синтеза изображены на приведенных ниже схемах.

[0115]Соединения Формулы (I) могут быть получены известными в области органического синтеза методами в соответствии с изображенными ниже схемами синтеза. На таких схемах хорошо видно, что защитные группы для чувствительных или реактивных групп используются там, где это необходимо согласно основным принципам и законам химии. Защитные группы управляются в соответствии со стандартными методами органического синтеза (Т.В. Грин и П.Г.М. Вутс, “Защитные группы в органическом синтезе”, третье издание, Уайли, Нью-Йорк, 1999 г.). Эти группы удаляются на удобной стадии синтеза соединений с помощью методов, которые хорошо известны и понятны специалистам в данной области. Процессы отбора, а также условия протекания реакции и порядок действий специалистов в данной области позволят определить, существует ли стереоцентр в соединениях Формулы (I). Таким образом, настоящее изобретение включает в себя оба возможных стереоизомера (если они не указаны в синтезе), а также рацемические соединения и отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Когда соединение требуется в виде одного энантиомера или диастереомера, оно может быть получено путем стереоспецифического синтеза или разделения конечного продукта или любого удобного промежуточного продукта. На разделение конечного продукта, промежуточного продукта или исходного материала может повлиять любой известный в данной области техники подходящий метод. Подробнее см. “Стереохимия органических соединений” Э. Л. Элиэля, С. Х. Вилена и Л. Н. Мандера (Wiley-Interscience, 1994 г.).

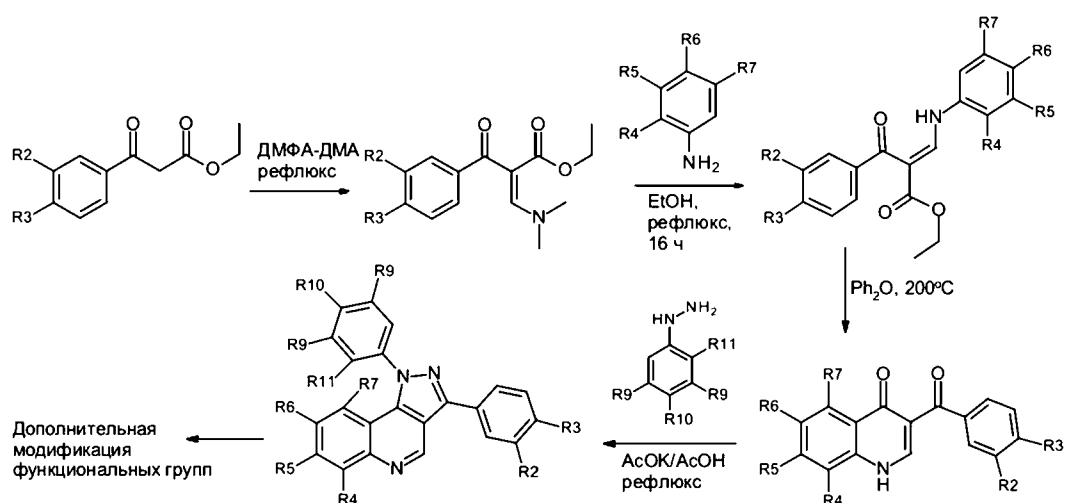
[0116]Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены из имеющихся в продаже исходных материалов или синтезированы с использованием известных органических, неорганических и/или ферментативных процессов.

Получение соединений

[0117]Соединения по настоящему изобретению могут быть получены несколькими способами, которые хорошо известны специалистам в области органического синтеза. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с

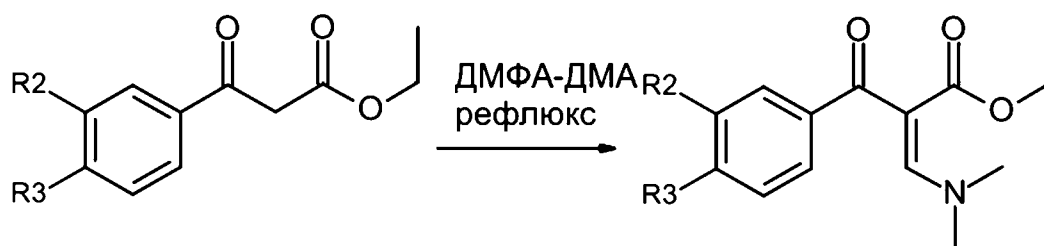
использованием описанных ниже методов и хорошо известных в области органического синтеза методов или их вариаций, которые известны специалистам в данной области техники. Подходящие методы включают в себя описанные ниже методы. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы путем выполнения шагов, описанных в Общей процедуре А или Общей процедуре В, которые включают в себя различную последовательность получения промежуточных продуктов или соединений. Исходные материалы либо имеются в продаже, либо изготовлены с помощью описанных в литературе хорошо известных процедур или в соответствии с описанием ниже.

10 [0118]ОБЩАЯ ПРОЦЕДУРА А



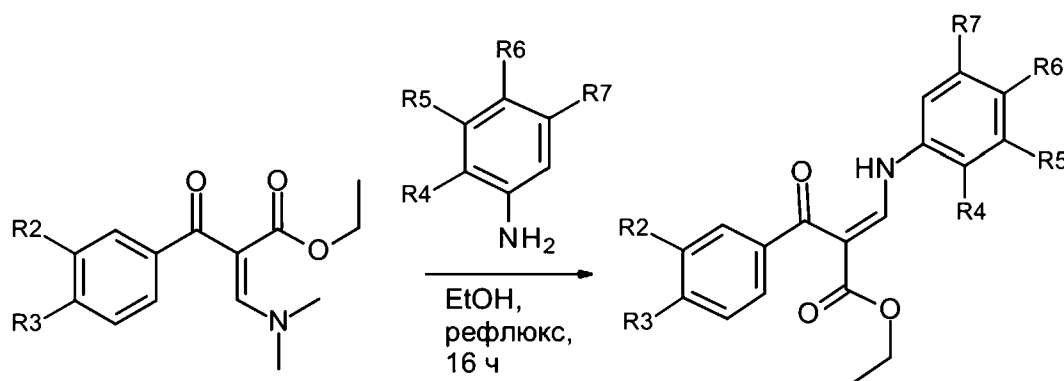
[0119]Метод синтеза соединения Формулы I в соответствии с Общей процедурой А, который включает в себя:

15 [0120](а) синтез замещенного этил-2-бензоил-3-(диметиламино)проп-2-еноата из замещенного этил-3-оксо-3-фенилпропаноата и N,N-диметилформамида диметилацетата



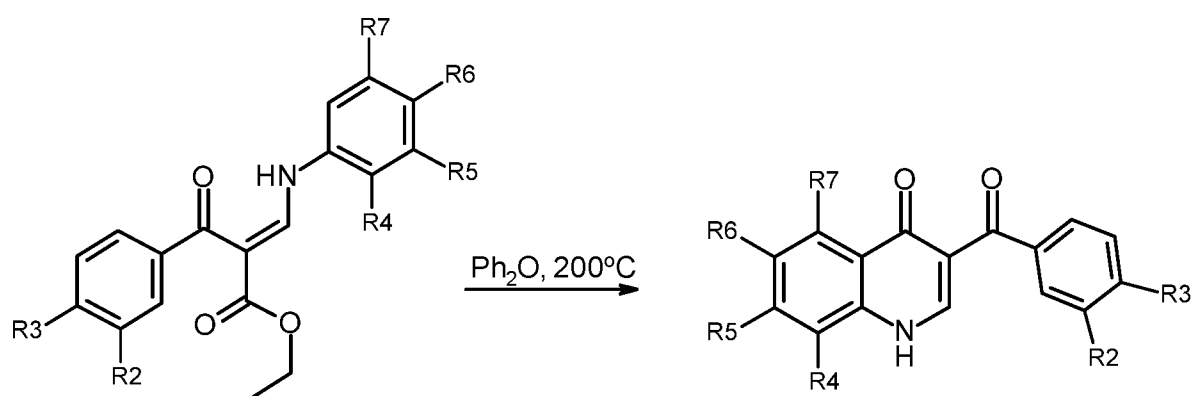
;

[0121](б) синтез замещенного этил-3-анилино-2-бензоил-проп-2-еноата



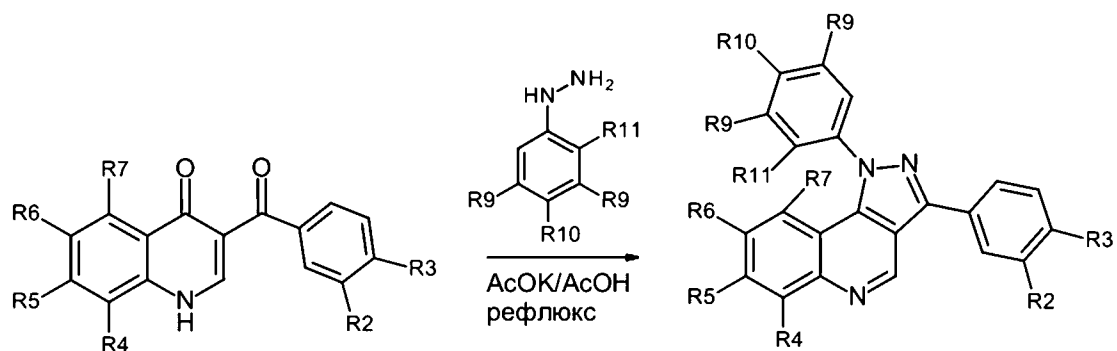
5 ;

[0122](в) синтез замещенного 3-бензоил-1H-хинолин-4-она



;

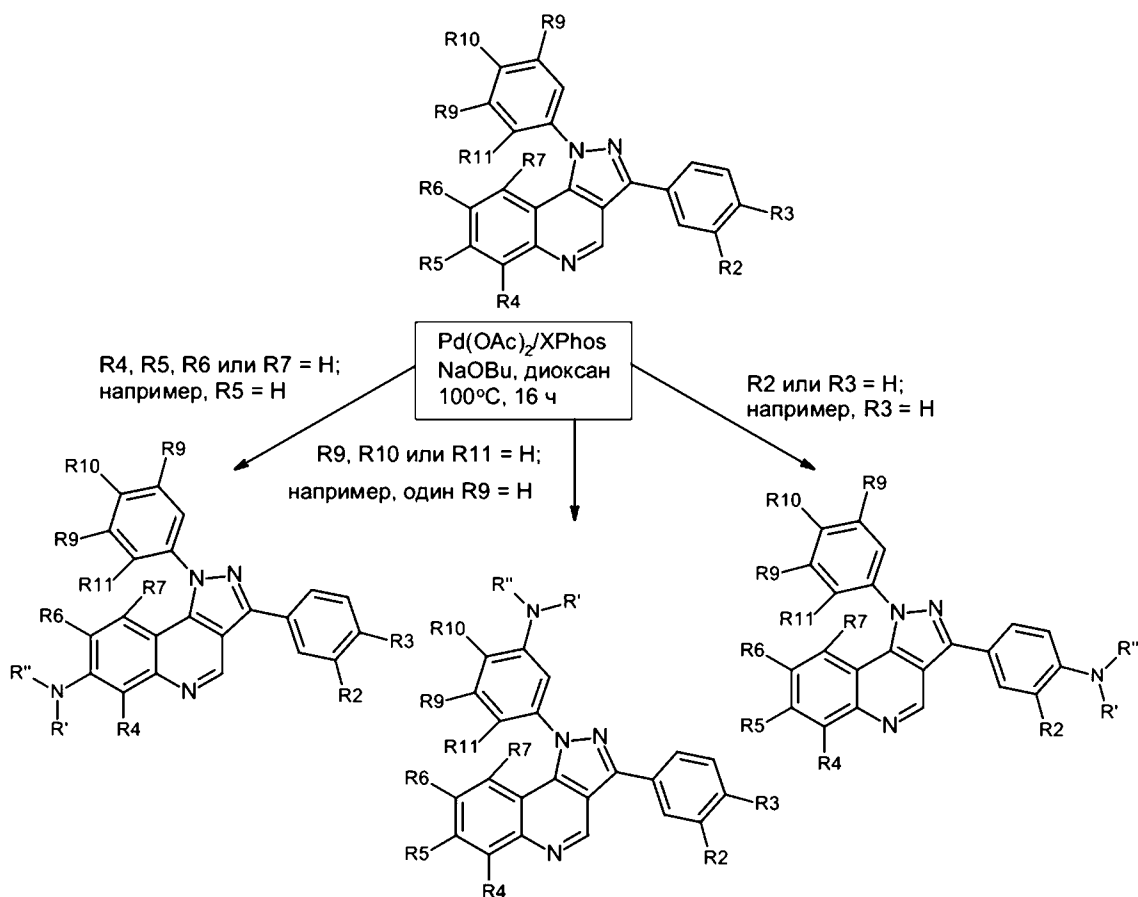
[0123](г) синтез замещенного 1,3-дифенилпиразоло[4,3-с]хинолина



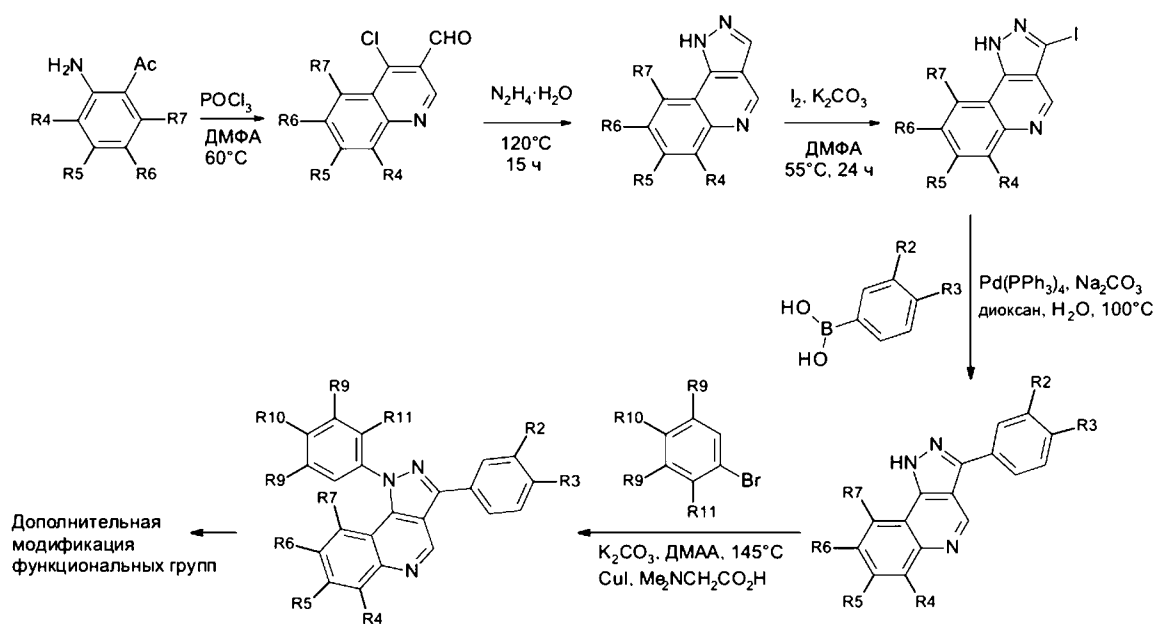
и затем;

[0124](д) синтез замещенного 1,3-дифенилпиразоло[4,3-С]хинолина путем дополнительной модификации функциональных групп, например, замещения галогена (амином, арилированием с помощью борной кислоты и т.д.), или путем этерификации, гидролиза, окисления или преобразования соответствующих функциональных групп.

[0125]В качестве примера такой модификации, не имеющего ограничительного характера, можно привести замещение галогена в любом ароматическом кольце системы:

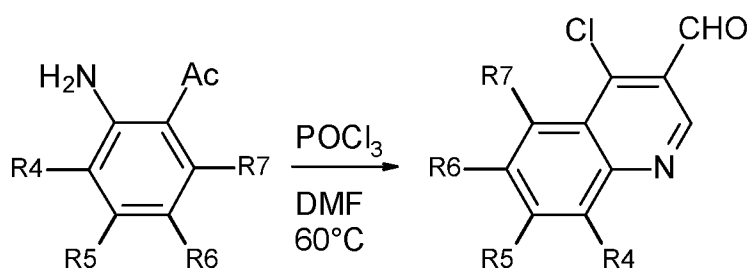


[0126] ОБЩАЯ ПРОЦЕДУРА Б

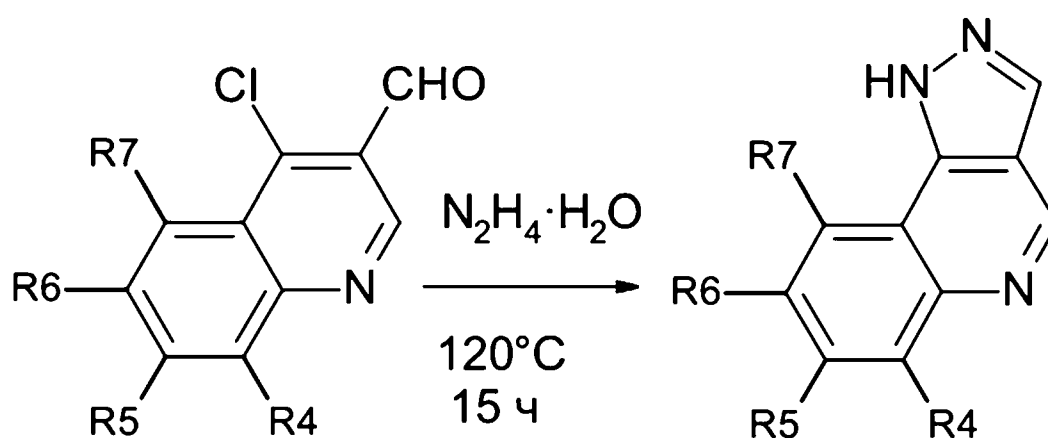


[0127] Метод синтеза соединения Формулы I в соответствии с Общей процедурой Б, который включает в себя:

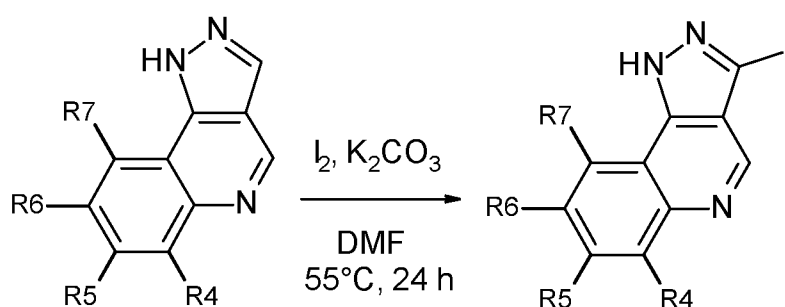
[0128](а) синтез замещенного 4-хлорхинолин-3-карбальдегида



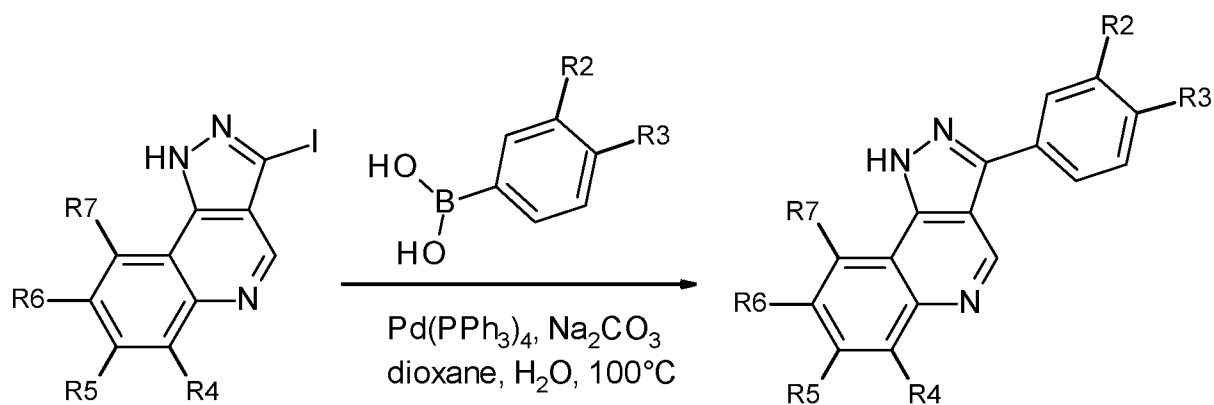
5 [0129](б) синтез замещенного 1Н-пиразоло[4,3-с]хинолина



[0130](в) синтез замещенного 3-йодо-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолина

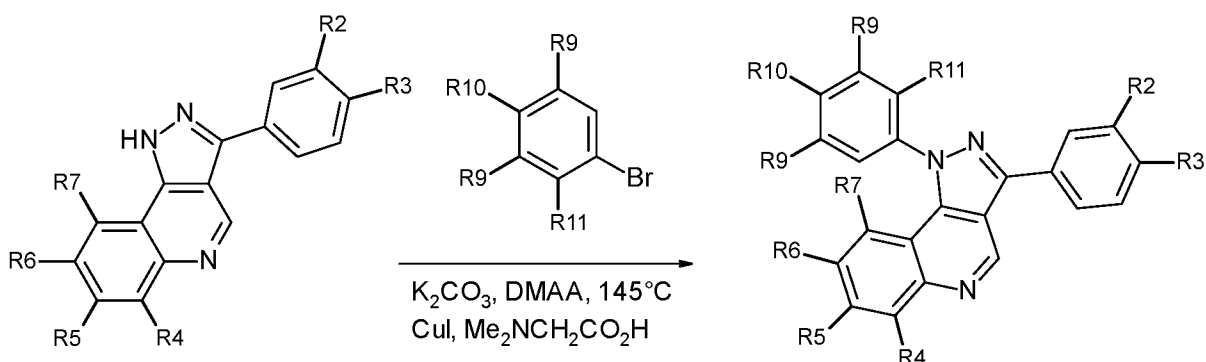


10 [0131](г) синтез замещенного 3-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолина



и затем;

[0132](д) синтез замещенного 1,3-дифенилпиразоло[4,3-с]хинолина



5

;

[0133](е) синтез замещенного 1,3-дифенилпиразоло[4,3-с]хинолина путем дополнительной модификации функциональных групп, например, замещения галогена (амином, арилированием с помощью борной кислоты и т.д.), или путем этерификации, гидролиза, окисления или преобразования соответствующих функциональных групп.

10 Способы использования раскрытых соединений

[0134]К другому объекту изобретения относится способ лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией гемопоэтической прогенитор киназы 1 (НРК1). Данный способ заключается во введении пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанных с модуляцией НРК1, эффективного количества композиций и соединений Формулы (I).

15

[0135]К другому объекту настоящего изобретения относится способ ингибирования гемопоэтической прогенитор киназы 1 (НРК1). Способ заключается во введении пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения Формулы (I).

[0136]К другому объекту настоящего изобретения относится способ лечения, профилактики, подавления развития или устранения заболевания или расстройства у пациента, связанного с ингибированием гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1), включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения Формулы (I). В одном варианте осуществления заболеванием может являться в том числе онкологическое заболевание.

5
10 **[0137]**К другому объекту настоящего изобретения относится использование ингибитора гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1) для приготовления лекарственного средства, используемого для лечения, профилактики, подавления развития или устранения заболевания или состояния, опосредованного НРК1, в котором лекарственное средство содержит соединение Формулы (I).

[0138]К другому объекту настоящего изобретения относится способ производства лекарственного средства для лечения, профилактики, подавления развития или устранения заболевания или состояния, опосредованного киназой НРК1, в котором лекарственное средство содержит соединение Формулы (I).

[0139]К другому объекту настоящего изобретения относится соединение Формулы (I) для использования в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с ингибированием гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1).

20 **[0140]**К другому объекту настоящего изобретения относится использование соединения Формулы (I) при лечении заболевания, связанного с ингибированием гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1).

[0141]К другому объекту настоящего изобретения относится способ лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3). Способ заключается во введении пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройств, связанных с модуляцией FLT3, эффективного количества композиций и соединений Формулы (I).

[0142]К другому объекту настоящего изобретения относится способ ингибирования гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3). Способ заключается во введении пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения Формулы (I).

30 **[0143]**К другому объекту настоящего изобретения относится способ лечения, профилактики, подавления развития или устранения заболевания или расстройства у пациента, связанного с ингибированием гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3),

закрывающийся во введении пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения Формулы (I).

5 [0144]К другому объекту настоящего изобретения относится использование ингибитора гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) для приготовления лекарственного средства, используемого для лечения, профилактики, подавления развития или устранения заболевания или состояния, опосредованного FLT3, в котором лекарственное средство содержит соединение Формулы (I).

10 [0145]К другому объекту настоящего изобретения относится способ изготовления лекарственного средства для лечения, профилактики, подавления развития или устранения заболевания или состояния, опосредованного геном FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3), в котором лекарственное средство содержит соединение Формулы (I).

15 [0146]К другому объекту настоящего изобретения относится соединение Формулы (I) для использования в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с ингибированием гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3).

[0147]К другому объекту настоящего изобретения относится использование соединения Формулы (I) при лечении заболевания, связанного с ингибированием гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3).

20 [0148]В некоторых вариантах осуществления FMS-подобный ген тирозинкиназы 3 (FLT3) является мутантным геном FLT3.

[0149]К другому объекту настоящего изобретения относится способ лечения онкологического заболевания. Способ заключается во введении пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения Формулы (I).

25 [0150]К другому объекту настоящего изобретения относится способ лечения или профилактики развития онкологического заболевания. Способ заключается во введении пациенту, нуждающемуся в лечении или профилактике, эффективного количества соединения Формулы (I).

30 [0151]В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к использованию ингибитора гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1) для приготовления лекарственного средства, используемого для лечения, профилактики, подавления развития или устранения онкологического заболевания или связанного с ним расстройства.

[0152] В некоторых вариантах осуществления заболевание, расстройство или состояние выбирают из онкологического заболевания, аутоиммунного заболевания, ВГВ, ВИЧ и/или гиперпролиферативного заболевания.

5 **[0153]** В некоторых вариантах осуществления болезнью, расстройством или состоянием является онкологическое заболевание.

[0154] В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание выбирают из рака мочевого пузыря, рака костей, рака мозга, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака толстой кишки, колоректального рака, рака пищевода, фибросаркомы, рака желудка, рака желудочно-кишечного тракта, рака головы, позвоночника и шеи, саркомы Капоши, рака почек, лейкемии, рака печени, лимфомы, меланомы, множественной миеломы, рака поджелудочной железы, рака полового члена, рака герминогенных яичек, карциномы тимомы, карциномы тимуса, рака легких, рака яичников, рака предстательной железы, лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ),
10 хронического лимфоцитарного лейкоза/малой лимфоцитарной лимфомы (ХЛЛ/МЛЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ).

[0155] В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание выбирают из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, лимфомы Ходжкина,
20 карциномы Меркеля, мезотелиомы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака легких, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточной карциномы, мелкоклеточного рака легкого, переходноклеточной карциномы и уротелиального рака. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание обозначает плотную опухоль.

25 **[0156]** В некоторых вариантах осуществления болезнью, расстройством или состоянием является аутоиммунное заболевание.

[0157] В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание выбирают из хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), астмы, бронхита, волчанки, дерматомиозита, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, псориаза, болезни сухого
30 глаза, сахарного диабета I типа и связанных с ним осложнений, атопической экземы (атопического дерматита), тиреоидита (тиреодита Хашимото и аутоиммунного тиреоидита), контактного дерматита и экзематозного дерматита, воспалительного

заболевания кишечника, интерферопатии, атеросклероза и бокового амиотрофического склероза.

[0158] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание кишечника выбирают из болезни Крона и язвенного колита.

5 **[0159]** В некоторых вариантах осуществления болезнью, расстройством или состоянием является вирусная инфекция.

[0160] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом, выбранным из аденовируса человека, цитомегаловируса человека, вируса герпеса, ассоциированного с саркомой Капоши, вируса гепатита А (ВГА), вируса гепатита В (ВГВ), вируса гепатита С (ВГС), вируса Эпштейна-Барр, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), ХПС-ассоциированных хантавирусов, вируса Син-Номбре, ротавируса, эховируса, вируса ящура, вируса Коксаки, вируса Западного Нила, вируса Эбола, вируса реки Росс, вируса папилломы человека и коронавируса.

15 **[0161]** В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом гепатита В (ВГВ).

[0162] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

20 **[0163]** В некоторых вариантах осуществления болезнью, расстройством или состоянием является контроль мужской фертильности.

[0164] В некоторых вариантах осуществления заболеванием, расстройством или состоянием является доброкачественная гиперплазия.

[0165] В некоторых вариантах осуществления доброкачественную гиперплазию выбирают из доброкачественной гиперплазии предстательной железы и доброкачественной гиперплазии молочной железы.

25 **[0166]** В некоторых вариантах осуществления заболеванием, расстройством или состоянием является сепсис.

[0167] В некоторых вариантах осуществления заболеванием, расстройством или состоянием является сосудистое заболевание.

30 **[0168]** В некоторых вариантах осуществления сосудистое заболевание выбирают из эритромелалгии, заболевания периферических артерий, стеноза почечной артерии, болезни Бюргера, болезни Рейно, диссеминированного внутрисосудистого свертывания и цереброваскулярной болезни.

[0169]В некоторых вариантах осуществления заболеванием, расстройством или состоянием является атеросклеротическое расстройство.

[0170]В некоторых вариантах атеросклеротическую болезнь выбирают из инфаркта миокарда и инсульта.

5 [0171]В некоторых вариантах осуществления болезнью, расстройством или состоянием является нейродегенеративное расстройство.

[0172]В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное расстройство выбирают из болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, лобно-височной деменции (ЛВД), кортикобазальной дегенерации (КБД), прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), деменции с тельцами Леви, старческого слабоумия с преобладанием клубка, болезни Пика (БП), заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, бокового амиотрофического склероза (БАС), других заболеваний двигательных нейронов, болезни Гуама, фронтотемпоральной деменции и паркинсонизма 17 хромосомы, болезни Литико-Бодига, рассеянного склероза, черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и болезни Паркинсона.

[0173]К другому объекту изобретения относятся фармацевтические композиции, содержащие соединение Формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтический приемлемый носитель может также включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

20 [0174]Описанные в настоящем документе соединения могут быть введены в эффективных количествах для лечения или профилактики расстройства и/или профилактики его развития у субъектов.

[0175]Введение описанных соединений может быть осуществлено любым способом введения терапевтических средств. К таким способам относятся системное или местное введение: пероральное, назальное, парентеральное, трансдермальное, подкожное, вагинальное, буккальное, ректальное или применение мази на кожу.

[0176]В зависимости от предполагаемого способа введения описанные композиции могут быть в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме (например, инъекционные препараты, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы замедленного действия, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии и т.п.), иногда в виде лекарственной формы с однократной дозировкой в соответствии со сложившейся фармацевтической практикой. Кроме того, они могут также вводиться внутривенно (как болюсно, так и инфузионно), внутривентриально, подкожно или

внутримышечно – всеми теми способами, которые хорошо известны специалистам в области фармацевтики.

[0177] Показательными примерами фармацевтических композиций являются таблетки и желатиновые капсулы, содержащие раскрытое в настоящем документе соединение и фармацевтически приемлемый носитель, например: а) разбавитель: очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбий жир (ЭПК/ДГК), их сложные эфиры или триглицериды или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; б) скользящее вещество: диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; для таблеток; в) связующее вещество: силикат алюминия магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбонат магния, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как акация, трагакант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, при желании; г) разрыхлитель: крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль, а также шипучие смеси; д) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; е) эмульгатор или диспергирующее вещество, такой как твин-80, лабразол, ГПМЦ, ДОСН, капроил 909, лабрафак, лабрафил, ресеол, транскутол, carmul MCM, carmul PG-12, carptex 355, gelucire, витамин Е (токоферол) или другой приемлемый эмульгатор; и/или ж) вещество, усиливающее всасывание соединения, такое как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, ПЭГ400, ПЭГ200.

[0178] Жидкие композиции, особенно инъекционные, могут быть приготовлены путем растворения, диспергирования и т.д. Например, описанное соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, физиологический раствор, водная декстроза, глицерин, этанол и т.п., чтобы таким образом образовать инъекционный изотонический раствор или суспензию. Для растворения описанных соединений могут быть использованы белки, такие как альбумин, частицы хиломикрона или сывороточные белки.

[0179] Описанные соединения могут быть также получены в виде суппозитория, который может быть приготовлен из жировых эмульсий или суспензий; в качестве носителя могут быть использованы полиалкиленгликоли (например, пропиленгликоль).

5 [0180] Описанные соединения также могут вводиться в виде липосомных систем доставки, таких как малые одноламеллярные везикулы, большие одноламеллярные везикулы и мультламеллярные везикулы. Липосомы могут образовываться из различных фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. В некоторых вариантах осуществления пленка из липидных компонентов гидратируется водным раствором препарата до образования липидного
10 слоя, инкапсулирующего препарат, в соответствии с описанием, содержащимся в Заявке на получение патенте США № 5262564, который включен в настоящий документ в полном объеме путем отсылки.

[0181] Описанные соединения также могут быть доставлены с помощью моноклональных антител, выступающих в качестве индивидуальных носителей, с
15 которыми описанные соединения объединяются в пары. Описанные соединения также могут быть объединены в пары с растворимыми полимерами, выступающими в качестве носителей таргетных препаратов. К таким полимерам можно отнести поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиласпанамидефенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный
20 пальмитоиловыми остатками. Кроме того, описанные соединения могут быть объединены в пары с классом биоразлагаемых полимеров, используемых для достижения контролируемого высвобождения препарата, например, полимолочной кислотой, полиэпсилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацеталиями, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и
25 сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей. В одном варианте осуществления описанные соединения не связаны ковалентно с полимером, например, полимером поликарбоневой кислоты или полиакрилатом. Парентеральное инъекционное введение обычно применяется для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Инъекционные препараты могут быть
30 приготовлены в обычном виде: либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в твердых формах, которые могут быть растворены в жидкости перед инъекцией.

[0182] К другому объекту изобретения относятся фармацевтические композиции, содержащие соединение Формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

- Фармацевтический приемлемый носитель может также включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может также включать дополнительный фармацевтически активное вещество. В некоторых вариантах осуществления
- 5 дополнительное терапевтическое вещество выбирают из ингибитора контрольных точек иммунного ответа, клеточной терапии и цитокиновой терапии.
- [0183]** В некоторых вариантах осуществления антитело к контрольной точке иммунного ответа выбирают из антитела к PD-1, антитела к PD-L1, антитела к PD-L2, антитела к CTLA-4, антитела к TIM3, антитела к LAG3 и антитела к TIGIT.
- 10 **[0184]** В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек иммунного ответа является антитело к PD-1.
- [0185]** В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек иммунного ответа является антитело к PD-L1.
- [0186]** В некоторых вариантах осуществления клеточной терапией является
- 15 противораковая вакцина.
- [0187]** В некоторых вариантах осуществления противораковую вакцину выбирают из противоопухолевой вакцины или вакцины на основе неоантигенов.
- [0188]** Клеточная терапия обычно включает в себя извлечение из крови или опухоли иммунных клеток пациента с онкологическим заболеванием. Специфичные в
- 20 отношении опухоли иммунные клетки активируются, выращиваются и возвращаются в организм пациента с онкологическим заболеванием, а в организме такие иммунные клетки усиливают его иммунный ответ против рака.
- [0189]** В некоторых вариантах осуществления иммунные клетки отбираются из естественных клеток-киллеров, лимфокин-активированных клеток-киллеров,
- 25 цитотоксических Т-клеток и дендритных клеток.
- [0190]** В некоторых вариантах осуществления противораковая вакцина основана на естественных клетках-киллерах.
- [0191]** В некоторых вариантах осуществления противораковая вакцина основана на клетках-киллерах, активируемых лимфокинами.
- 30 **[0192]** В некоторых вариантах осуществления противораковая вакцина основана на цитотоксических Т-клетках.
- [0193]** В некоторых вариантах осуществления противораковая вакцина основана на дендритных клетках.

- 5 [0194] В некоторых вариантах осуществления клеточную терапию выбирают из терапии CAR-T-клетками (например, химерных антигенных рецепторов T-клеток, которые представляют собой T-клетки, предназначенные для таргетирования специфических антиген), терапии TIL-клетками (например, введение опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов) и генной терапии TCR.
- [0195] В некоторых вариантах осуществления цитокиновой терапией является терапия интерлейкином-2.
- [0196] В некоторых вариантах осуществления цитокиновой терапией является терапия интерфероном-альфа.
- 10 [0197] Композиции могут быть приготовлены в соответствии со стандартными методами смешивания, гранулирования или нанесения покрытий, и настоящие фармацевтические композиции могут содержать примерно от 0,1% до 99%, от 5% до 90% или от 1% до 20% описанного соединения по весу или объему.
- [0198] Режим дозирования с использованием описанного соединения выбирают исходя из различных факторов, среди которых выделяют тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния; способ введения; функцию почек или печени пациента; и конкретное используемое соединение. Врач или ветеринар среднего уровня квалификации может легко определить и назначить эффективное количество препарата, необходимое для профилактики развития заболевания, борьбы с заболеванием или
- 15 20 остановки прогрессирования заболевания.
- [0199] Эффективные дозировки описанных соединений при использовании в указанных целях колеблются примерно от 0,5 мг до 5000 мг в зависимости от количества, которое необходимо для лечения заболевания. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать около 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500
- 25 или 5000 мг описанного соединения или находиться в определенном диапазоне указанного количества. В одном варианте осуществления композиции имеют форму таблетки, на которую можно нанести риску.
- [0200] В некоторых вариантах осуществления использование метода подавления роста или пролиферации раковых клеток у субъекта, нуждающегося в лечении, также
- 30 включает введение одного или нескольких дополнительных терапевтических веществ, выбранных из группы, состоящей из: агонистов индуцируемого T-клеточного костимулятора (ICOS), цитотоксических антител, блокирующих антиген T-лимфоцитов 4 (CTLA-4), ингибиторов PD1 и/или PD-L1, ингибиторов кластера дифференцировки 47

(CD47), агонистов OX40, агонистов GITR, агонистов CD27, агонистов CD28, агонистов CD40, агонистов CD137, агонистов толл-подобных рецепторов 8 (TLR8), ингибиторов иммуноглобулина Т-клеток и муцинового домена-3 (TIM-3), ингибиторов активации генов лимфоцитов 3 (LAG-3), ингибиторов CEACAM1, Т-клеточного иммунорецептора с ингибиторами доменов Ig и ITIM (TIGIT), V-доменных иммуноглобулин-(Ig)-содержащих ингибиторов активации Т-клеток (VISTA), ингибиторов антикиллерных IgG-подобных рецепторов (KIR), агонистов STING, ингибиторов хемокиновых рецепторов С-Х-С типа 4 (CXCR-4), ингибиторов В7-Н3, ингибиторов CD73, ингибирующей РНК, белков слияния IL2/15/17, ингибиторов MKNK1/2, ингибиторов JAK, ингибиторов PI3K или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных веществ или их комбинации.

[0201] В некоторых вариантах осуществления использование способа подавления роста или пролиферации раковых клеток у субъекта, нуждающегося в лечении, также включает введение одного или нескольких дополнительных терапевтических веществ, выбранных из группы, состоящей из: ритуксана, доксорубина, гемцитабина, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, PDR001, TSR-001, атезолизумаба, дурвалумаба, авелумаба, пидилизумаба, TSR-042, BMS-986016, руксолитиниба, N-(цианометил)-4-[2-(4-морфолиноанилинило)пиримидин-4-ил]бензамида, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235, GDC-0980, вортманнина, LY294002, TGR1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI145, IPI-443, GSK2636771 MLN1117, BAY 10824391, бупарлизиба, BYL719, RG7604, , WX037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)пропил)-5-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-она, (S)-2-(((9H-пурин-6-ил)амино)этил)-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-она, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-yl)амино)этил)-3-(2,6-дифторфенил)хиназолин-4(3H)-она, (S)-4-амино-6-(((1-(5-хлор-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, ипилимумаба или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных веществ или их комбинации.

30

ПРИМЕРЫ

[0202] Раскрытие сущности изобретения также сопровождается следующими примерами и схемами синтеза, которые не должны рассматриваться в качестве исчерпывающего

перечня примеров и схем, описанных в настоящем документе. Следует подчеркнуть, что примеры приведены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и что они не подразумевают какого-либо ограничения объема раскрытия. Также следует заметить, что можно дополнительно перечислить другие варианты осуществления, модификации и их эквиваленты, которые могут быть предложены специалистами в данной области, не отступая при этом от сущности настоящего раскрытия сущности изобретения и/или области применения заявленного изобретения.

[0203] Сокращения

АсОН	Уксусная кислота
АсОК	Ацетат калия
Анг.	Безводный
АТФ	Аденозинтрифосфат
шир.	Широкий
Акв.	Водный
БСА	Бычий сывороточный альбумин
КМ	Колоночная хроматография (например, силикагель)
КДИ	1,1'-карбонилдиимидазол
ДХМ	Дихлорметан
ДМАА	1,3-диметиламин
ДМФА	N,N-диметилформаид
ДМФА-ДМА	N,N-диметилформаид диметилацеталь
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДТТ	Дитиотрейтол
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
ФХ	Флэш-хроматография
ч	Час
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография (жидкостная хроматография высокого давления)
<i>i</i> -PrOAc	Изопропилацетат
ВЭЖХ-МС	Жидкостная хроматография – масс-спектрометрия

м	Мультиплет
М	Моль
ОБМ	Нативный основной белок миелина свиньи
MeOH	Метанол
МГц	Мегагерц
Мин	Минута
МС	Молекулярные сита или масс-спектрокопия
МТБЭ	Метил- <i>t</i> -бутиловый эфир
БСИ	<i>N</i> -бромсукцинимид
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
СЯЭО	Спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера
ПЭГ	Полиэтиленгликоль
Ph ₂ O	Дифениловый эфир (дифенилоксид)
КТ	Комнатная температура
<i>t</i> -BuONa	Трет-бутоксид натрия
ТФУК	Трифторуксусная кислота
трис-НСl	Трис(гидроксиметил)аминометана гидрохлорид
XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

[0204] Чистота и идентификационные характеристики всех синтезированных соединений были подтверждены путем проведения анализа методом ЖХ-МС, выполненного с использованием хроматографа Shimadzu Analytical 10Avp, оснащенного масс-детекторами PE SCIEX API 165, испарительными детекторами светорассеяния Sedex 75 и УФ-детекторами Shimadzu (254 и 215). Разделение достигали с использованием колонки C18 100 × 4,6 мм, 5,0 мкм, с размером пор 100 Å, вода-ацетонитрил+0,1 ТФУК, градиент от 5 до 87 в течение 10 мин.

[0205] Препаративную очистку методом ВЭЖХ проводили на приборе Shimadzu, оснащенный детектором SPD-10Avp и коллектором фракций FRC-10A. Разделение достигали с использованием колонки YMC-Pack ODS-AQ 250×20 мм, S-10 мкм, 12 нм, градиентный раствор А – раствор Б (А: 1000 мл H₂O-226 мкл ТФУК; Б: 1000 мл CH₃CN-226 мкл ТФУК).

[0206] В Таблице 1 представлены примеры соединений, синтезированных в рамках настоящего изобретения, а также результаты анализа МС и идентификационные номера каждого соединения в качестве справочного материала.

[0207] Таблица 1. Примеры соединений и аналитические данные

Соединение №	Наименование ИЮПАК	Расчет МС [МН+]	Значение МС [МН+]
1.1	1-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин	506.29	506
1.2	4-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}морфолин	465.22	465
1.3	1-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-4-метилпиперазин	478.26	478
1.4	1-{3-[8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин	508.27	508
1.5	1-{3-[8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]фенил}-4-метилпиперазин	480.24	480
1.7	1-{3-[8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-4-метилфенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин	522.29	522
1.8	1-{3-[8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-4-метилфенил}-4-метилпиперазин	494.26	494
1.10	1-{3-[3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-4-метилфенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин	520.31	520

1.11	1-{3-[3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-4-метилфенил}-4-метилпиперазин	492.28	492
1.13	1-{3-[3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин	506.29	506
1.14	1-{3-[1-(2,3-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин	506.29	506
1.15	4-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}морфолин	465.22	465
1.16	1-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-4-метилпиперазин	478.26	478
1.17	1-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин	506.29	506
1.18	N-[3-(диметиламино)пропил]-4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-N-метиланилин	494.29	494
1.19	4-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}пиридин	457.20	457
1.20	4-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}морфолин	435.22	435
1.21	1-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-4-метилпиперазин	448.25	448
1.22	1-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}пиперазин	434.23	434
1.23	4-(4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)морфолин	407.18	407

1.24	(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)диметиламин	497.26	497
1.25	4-(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин	539.27	539
1.26	4-(3-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}пропил)морфолин	553.28	553
1.27	3-(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин	394.16	394
1.28	3-(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин	366.12	366
1.29	3-(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин	424.17	424
1.30	3-(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин	396.13	396
1.31	7-[3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	437.20	437
1.32	6-[3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	437.20	437
1.33	5-[3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол	423.18	423
1.34	7-[3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	467.21	467
1.35	6-[3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	467.21	467

1.36	5-[3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол	453.19	453
1.37	7-[3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	467.21	467
1.38	6-[3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	467.21	467
1.39	5-[3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол	453.19	453
1.40	4-{2-[3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]этил}морфолин	449.22	449
1.41	1-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}пиперазин	464.25	464
1.42	N-[3-(диметиламино)пропил]-3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-N-метиланилин	494.29	494
1.43	4-(2-{5-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин	539.27	539
1.44	(2-{5-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)диметиламин	497.26	497
1.45	(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)диметиламин	467.24	467
1.46	4-(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин	509.26	509

1.47	4-(2-{5-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин	509.26	509
1.48	(2-{5-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)диметиламин	467.24	467
1.49	[2-(2-метокси-4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенокси)этил]диметиламин	439.21	439
1.50	4-[2-(2-метокси-4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенокси)этил]морфолин	481.22	481
1.51	[2-(2-метокси-4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенокси)этил]диметиламин	469.22	469
1.52	4-[2-(2-метокси-4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенокси)этил]морфолин	511.23	511
1.53	4-[2-(2-метокси-5-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенокси)этил]морфолин	481.22	481
1.54	[2-(2-метокси-5-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенокси)этил]диметиламин	439.21	439
1.55	4-[2-(2-метокси-5-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенокси)этил]морфолин	511.23	511
1.56	[2-(2-метокси-5-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенокси)этил]диметиламин	469.22	469
1.57	4-(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин	523.27	523
1.58	4-(2-{4-[1-(2,4-диметилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин	523.27	523

1.59	4-(2-{4-[1-(2,3-диметилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифеноксис}этил)морфолин	523.27	523
1.60	4-(2-{4-[1-(2,5-диметилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифеноксис}этил)морфолин	523.27	523
1.61	4-(2-{4-[1-(3-хлор-2-метилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифеноксис}этил)морфолин	543.22	543
1.62	4-(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-(трифторметокси)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифеноксис}этил)морфолин	593.24	593
1.63	4-(2-хлор-4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)морфолин	441.15	441
1.64	1-(2-хлор-4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)пиперазин	440.16	440
1.65	1-(2-хлор-4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)-4-метилпиперазин	454.18	454
1.66	4-(2-хлор-4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)морфолин	471.16	471
1.67	1-(2-хлор-4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)пиперазин	470.17	470
1.68	1-(2-хлор-4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)-4-метилпиперазин	484.19	484
1.69	4-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}морфолин	469.18	469
1.70	1-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}пиперазин	468.20	468
1.71	1-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-4-метилпиперазин	482.21	482

1.72	4-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}морфолин	499.19	499
1.73	1-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}пиперазин	498.21	498
1.74	1-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-4-метилпиперазин	512.22	512
1.75	4-(4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)морфолин	437.20	437
1.76	1-(4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)-4-метилпиперазин	450.23	450
1.77	1-(4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)пиперазин	406.20	406
1.78	1-{3-[3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]фенил}-4-метилпиперазин	478.26	478

Промежуточные продукты

5 [0208]В Таблице 2 представлены примеры промежуточных продуктов, синтезированных в рамках настоящего изобретения и используемых для получения соединений, описанных в изобретении, а также результаты анализа МС и идентификационные номера каждого соединения в качестве справочного материала.

[0209]Таблица 2. Примеры промежуточных продуктов, используемых для приготовления соединения.

№ соединения	Наименование ИЮПАК	Расчет МС [МН+]	Значение МС [МН+]
П12	3-(1,3-бензодиоксол-5-карбонил)-6-метокси-1Н-хинолин-4-он	324.09	324
П16	4-хлор-6-(трифторметокси)хинолин-3-карбальдегид	276.00	276

[0210]В Таблице 3 представлены примеры промежуточных продуктов, синтезированных в рамках настоящего изобретения и используемых для получения соединений, описанных в изобретении, а также результаты анализа МС и идентификационные номера каждого соединения в качестве справочного материала.

5 [0211]Таблица 3. Примеры промежуточных продуктов, используемых для приготовления соединения.

№ соединения	Наименование ИЮПАК	Расчет МС [МН+]	Значение МС [МН+]
П18	8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин	200.08	200
П19	6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин	200.08	200

10 [0212]В Таблице 4 представлены примеры промежуточных продуктов, синтезированных в рамках настоящего изобретения и используемых для получения соединений, описанных в изобретении, а также результаты анализа МС и идентификационные номера каждого соединения в качестве справочного материала.

[0213]Таблица 4. Примеры промежуточных продуктов, используемых для приготовления соединения.

№ соединения	Наименование ИЮПАК	Расчет МС [МН+]	Значение МС [МН+]
П20	3-йодо-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин	295.97	296
П21	3-йодо-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин	325.98	326
П22	3-йодо-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин	325.98	326

15 [0214]В Таблице 5 представлены примеры промежуточных продуктов, синтезированных в рамках настоящего изобретения и используемых для получения соединений, описанных в изобретении, а также результаты анализа МС и идентификационные номера каждого соединения в качестве справочного материала.

20 [0215]Таблица 5. Примеры промежуточных продуктов, используемых для приготовления соединения.

№ соединения	Наименование ИЮПАК	Расчет МС [МН+]	Значение МС [МН+]
П23	3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин	306.12	306
П24	3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин	336.13	336
П25	3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин	336.13	336

[0216] В Таблице 6 представлены примеры промежуточных продуктов, синтезированных в рамках настоящего изобретения и используемых для получения соединений, описанных в изобретении, а также результаты анализа МС и идентификационные номера каждого соединения в качестве справочного материала.

[0217] Таблица 6. Примеры промежуточных продуктов, используемых для приготовления соединения.

№ соединения	Наименование ИЮПАК	Расчет МС [МН+]	Значение МС [МН+]
1.6 П03	1-(5-хлор-2-метилфенил)-8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин	430.13	430
1.9 П04	1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин	428.15	428
П38	4-[1-(3-хлор-2-метилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол	430.13	430

[0218] В Таблице 7 представлены примеры промежуточных продуктов, синтезированных в рамках настоящего изобретения и используемых для получения соединений, описанных в изобретении, а также результаты анализа МС и идентификационные номера каждого соединения в качестве справочного материала.

[0219] Таблица 7. Примеры промежуточных продуктов, используемых для приготовления соединения.

№ соединения	Наименование ИЮПАК	Расчет МС [МН+]	Значение МС [МН+]
1.12 П05	1-(3-бромфенил)-3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин	458.09	458
1.79	1-(3-бромфенил)-8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин	460.07	460
П02	1-(3-бромфенил)-8-метокси-3-(3-метоксифенил)пиразоло[4,3-с]хинолин	460.07	460

5 **[0220]** В Таблице 8 представлены примеры промежуточных продуктов, синтезированных в рамках настоящего изобретения и используемых для получения соединений, описанных в изобретении, а также результаты анализа МС и идентификационные номера каждого соединения в качестве справочного материала.

[0221] Таблица 8. Примеры промежуточных продуктов, используемых для приготовления соединения.

№ соединения	Наименование ИЮПАК	Расчет МС [МН+]	Значение МС [МН+]
П06	3-(3-бромфенил)-1-(2,3-диметилфенил)-8-метокси-пиразоло[4,3-с]хинолин	458.09	458
П01	3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-пиразоло[4,3-с]хинолин	458.09	458
П40	3-(4-бром-3-хлор-фенил)-1-фенил-пиразоло[4,3-с]хинолин	434.01	434
П41	3-(4-бром-3-хлор-фенил)-8-метокси-1-фенил-пиразоло[4,3-с]хинолин	464.02	464
П42	3-(4-бром-3-хлор-фенил)-1-(3,4-диметилфенил)пиразоло[4,3-с]хинолин	462.04	462

П43	3-(4-бром-3-хлор-фенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-пиразоло[4,3-с]хинолин	492.05	492
------------	---	--------	-----

[0222]В Таблице 9 представлены примеры промежуточных продуктов, синтезированных в рамках настоящего изобретения и используемых для получения соединений, описанных в изобретении, а также результаты анализа МС и идентификационные номера каждого соединения в качестве справочного материала.

[0223]Таблица 9. Примеры промежуточных продуктов, используемых для приготовления соединения.

№ соединения	Наименование ИЮПАК	Расчет МС [МН+]	Значение МС [МН+]
П10	4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол	426.18	426
П28	4-[1-(3,4-диметилфенил)пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол	396.17	396
П30	2-метокси-4-(1-фенилпиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил)фенол	368.14	368
П31	2-метокси-4-(8-метокси-1-фенил-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил)фенол	398.15	398
П34	4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метил-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол	410.19	410
П35	4-[1-(2,4-диметилфенил)-8-метил-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол	410.19	410
П36	4-[1-(2,3-диметилфенил)-8-метил-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол	410.19	410
П37	4-[1-(2,5-диметилфенил)-8-метил-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол	410.19	410
П39	4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-(трифторметокси)пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол	480.15	480

[0224] В Таблице 10 представлены примеры промежуточных продуктов, синтезированных в рамках настоящего изобретения и используемых для получения соединений, описанных в изобретении, а также результаты анализа МС и идентификационные номера каждого соединения в качестве справочного материала.

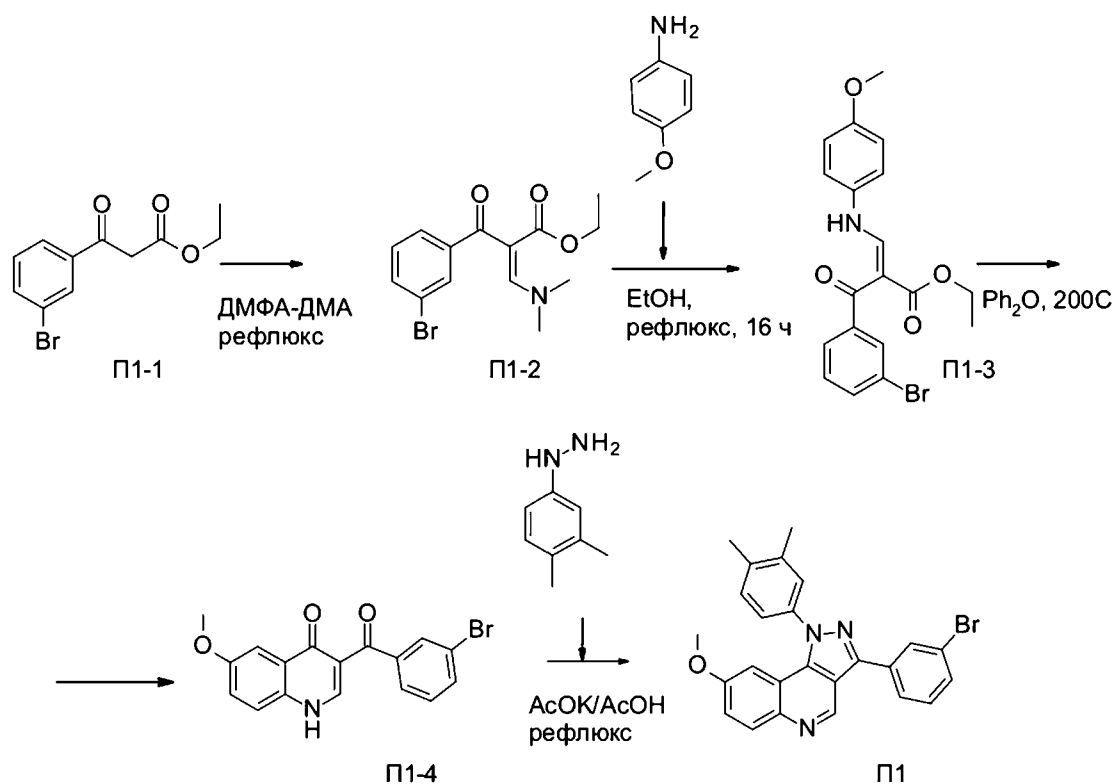
5 [0225] Таблица 10. Примеры промежуточных продуктов, используемых для приготовления соединения.

№ соединения	Наименование ИЮПАК	Расчет МС [МН+]	Значение МС [МН+]
П27	5-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол	426.18	426
П29	5-[1-(3,4-диметилфенил)пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол	396.17	396
П32	2-метокси-5-(1-фенилпиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил)фенол	368.14	368
П33	2-метокси-5-(8-метокси-1-фенил-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил)фенол	398.15	398

Общие методы синтеза и примеры получения соединения.

Получение промежуточных продуктов.

10 [0226] Способ получения 1: 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-пиразоло[4,3-с]хинолин



5 [0227] Смесь этил-3-(3-бромфенил)-3-оксопропаноата (П1-1) (6,0 г, 22 ммоль) и ДМФА-ДМА (13,2 г, 110 ммоль) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч, затем концентрировали при пониженном давлении и получали 7,25 г (100%) этил-2-[(3-бромфенил)карбонил]-3-(диметиламино)проп-2-еноата (П1-2), который использовали для следующей стадии без очистки.

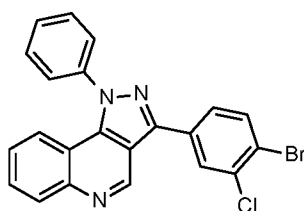
10 [0228] Смесь этил-2-[(3-бромфенил)карбонил]-3-(диметиламино)проп-2-еноата (П1-2) (6,4 г, 119 ммоль), *para*-анизидина (2,9 г, 23 ммоль) и безводного EtOH (100 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали силикагелевому КХ элюированию смесью гексана и EtOAc (10:1) и получали 7,0 г (88%) этил-2-[(3-бромфенил)карбонил]-3-[(4-метоксифенил)амино]проп-2-еноата (П1-3) в виде смеси Z- и E-изомеров.

15 [0229] Этил-2-[(3-бромфенил)карбонил]-3-[(4-метоксифенил)амино]проп-2-еноат (P1-3) (3,00 г, 7,42 ммоль) добавляли к Ph₂O (50 мл), который перемешивали при температуре 200°C. Полученный раствор перемешивали при температуре 200-230°C в течение 30 мин, охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в гексан (200 мл).

Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали гексаном и получали 0,50 г (19%) 3-[(3-бромфенил)карбонил]-6-метоксихинолина-4(1H)-она (П1-4) в виде твердого вещества коричневого цвета.

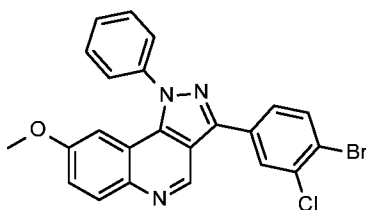
- 5 **[0230]** Смесь 3-[(3-бромфенил)карбонил]-6-метоксихинолин-4(1H)-она (П1-4) (0,50 г, 1,40 ммоль), 3,4-диметилфенилгидразина гидрохлорида (0,29 г, 1,68 ммоль), АсОК (0,165 г, 1,68 ммоль) и АсОН (10 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 7 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и очищали путем перекристаллизации с
- 10 АсОН (10 мл) с последующей промывкой Et₂O и получением 0,35 г (55%) 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П1) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6): 9,55 (с, 1H), 8,23-8,15 (м, 3H), 7,75-7,73 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 5H), 6,87 (с, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

- 15 **[0231] Способ получения 2:** 3-(4-бром-3-хлорфенил)-1-фенил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (П40)



- Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 1*, с использованием этил-3-(4-бром-3-хлорфенил)-3-оксопропаноата вместо этил-3-(3-бромфенил)-3-оксопропаноата, а также с использованием фенилгидразина гидрохлорида вместо 3,4-диметилфенилгидразина гидрохлорида. Полученную
- 20 субстанцию анализировали методом ЖХ-МС: [МН⁺] 434, 435.

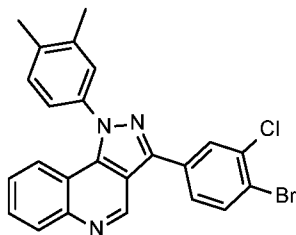
- [0232] Способ получения 3:** 3-(4-бром-3-хлорфенил)-8-метокси-1-фенил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (П41)



25

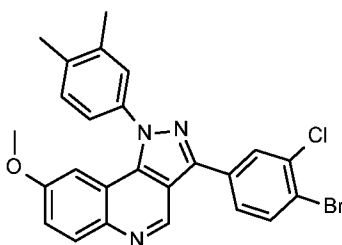
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 1*, с использованием этил-3-(4-бром-3-хлорфенил)-3-оксопропаноата вместо этил-3-(3-бромфенил)-3-оксопропаноата, а также с использованием фенилгидразина гидрохлорида вместо 3,4-диметилфенилгидразина гидрохлорида. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

[0233] Способ получения 4: 3-(4-бром-3-хлорфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (**П42**)



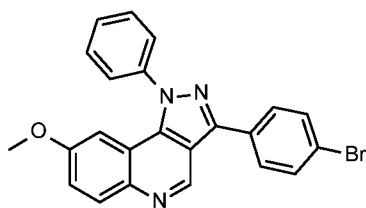
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 1*, с использованием этил-3-(4-бром-3-хлорфенил)-3-оксопропаноата вместо этил-3-(3-бромфенил)-3-оксопропаноата, а также с использованием анилина вместо *пара*-анилидина. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

[0234] Способ получения 5: 3-(4-бром-3-хлорфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (**П43**)



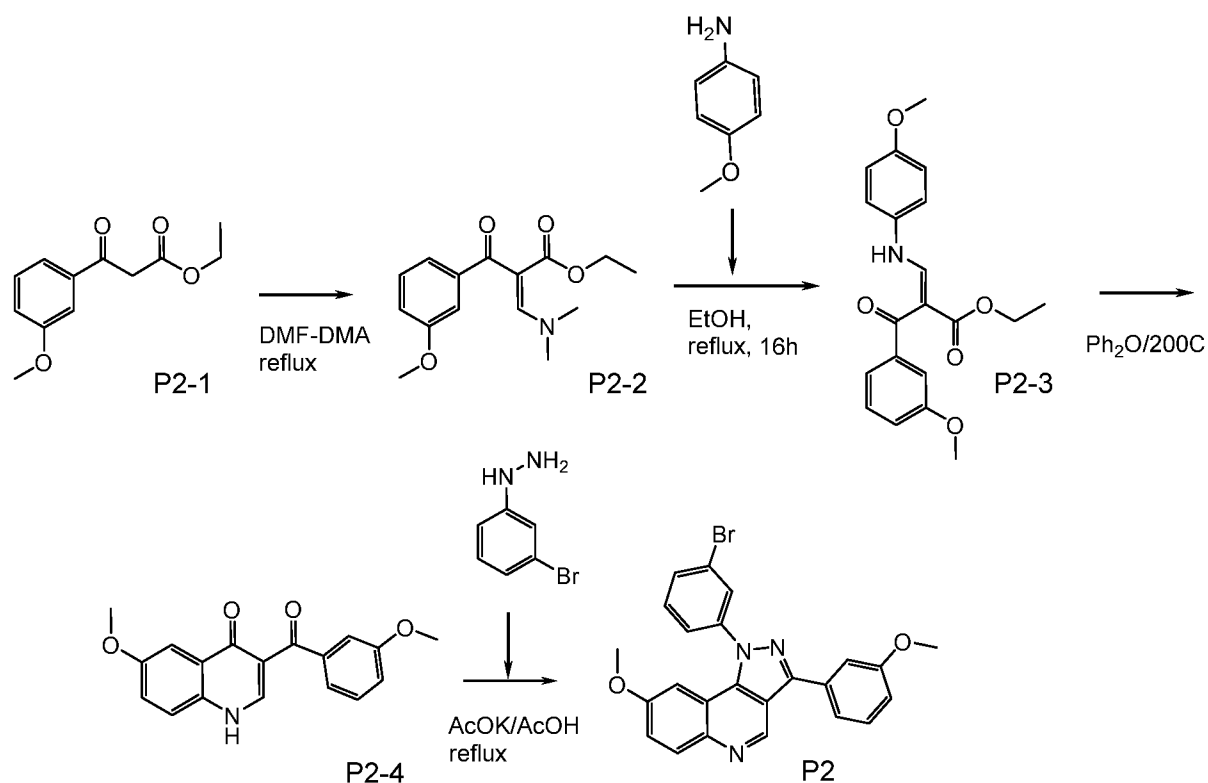
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 1*, с использованием этил-3-(4-бром-3-хлорфенил)-3-оксопропаноата вместо этил-3-(3-бромфенил)-3-оксопропаноата, а также с использованием фенилгидразина гидрохлорида вместо 3,4-диметилфенилгидразина гидрохлорида. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

[0235] Способ получения 6: 3-(4-бромфенил)-8-метокси-1-фенил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (**П44**)



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 1*, с использованием этил-3-(4-бромфенил)-3-оксопропаноата вместо этил-3-(3-бромфенил)-3-оксопропаноата, а также с использованием фенилгидразина гидрохлорида вместо 3,4-диметилфенилгидразина гидрохлорида. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

[0236] Способ получения 7: 1-(3-бромфенил)-8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (**П2, 1,79**)



10

[0237] Смесь этил-3-(3-метоксифенил)-3-оксопропаноата (П2-1) (51 г, 230 ммоль) и ДМФА-ДМА (136 г, 1,14 ммоль) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч, затем концентрировали при пониженном давлении и получали в сыром виде 62,0 г (97%) этил-3-(диметиламино)-2-[(3-метоксифенил)карбонил]проп-2-еноата (П2-2), который использовали для следующей стадии без очистки.

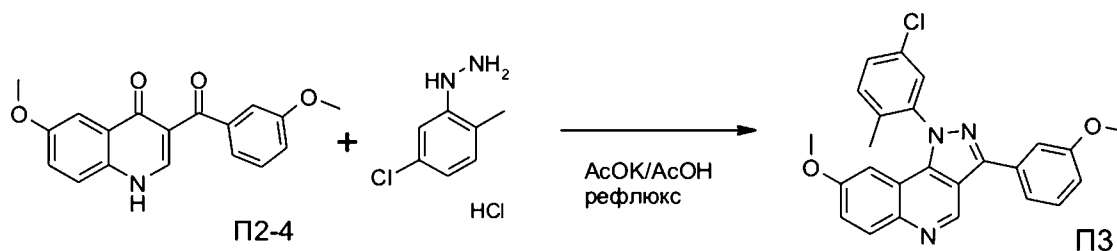
15

[0238] Смесь этил-3-(диметиламино)-2-[(3-метоксифенил)карбонил]проп-2-еноата (П2-2) (15 г, 55 ммоль), *пара*-анизидина (8,1 г, 65 ммоль) и безводного EtOH (100 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали силикагелевому КХ элюированию смесью гексана и EtOAc (10:1) и получали 14,0 г (73%) этил-(2*E*)-3-[(4-метоксифенил)амино]-2-[(3-метоксифенил)карбонил]проп-2-еноата (П2-3) в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров.

[0239] Этил-(2*E*)-3-[(4-метоксифенил)амино]-2-[(3-метоксифенил)карбонил]проп-2-еноат (П2-3) (14,0 г, 40 ммоль) добавляли к Ph₂O (50 мл), который перемешивали при температуре 200°C. Полученный раствор перемешивали при температуре 200-230°C в течение 30 мин, охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в гексан (200 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали гексаном и получали 5,70 г (44%) 6-метокси-3-[(3-метоксифенил)карбонил]хинолин-4(1*H*)-она (П2-4) в виде твердого вещества коричневого цвета.

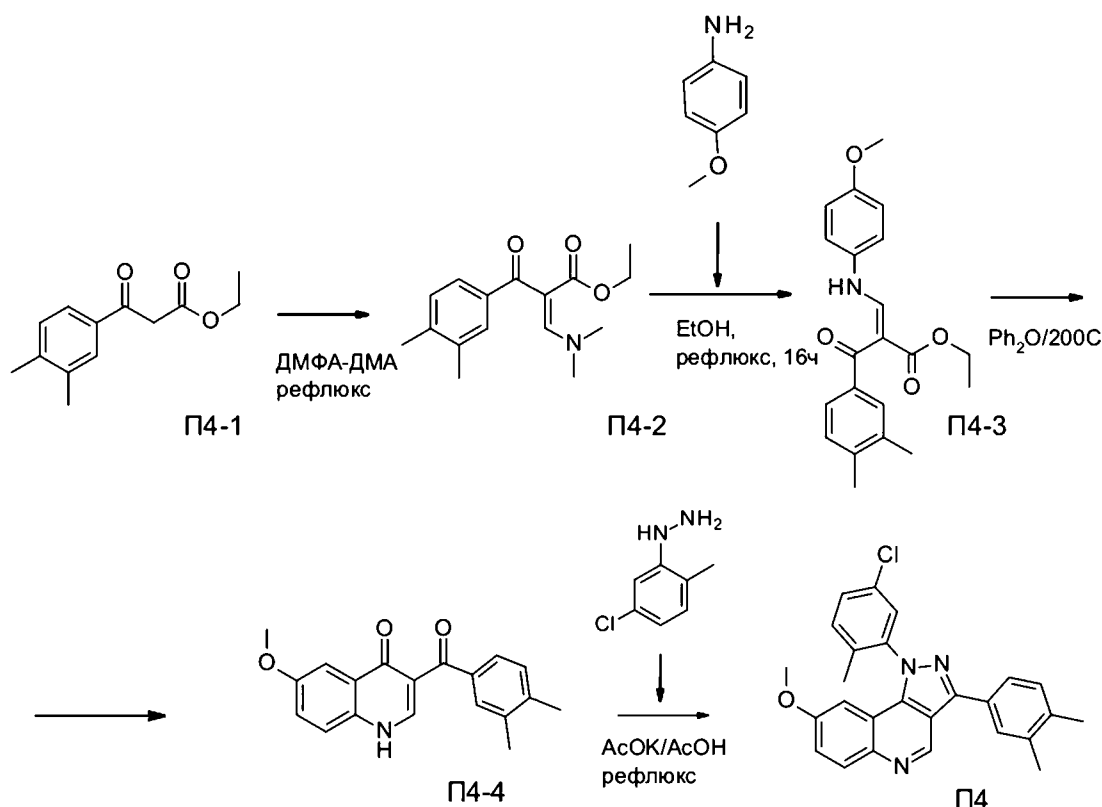
[0240] Смесь 6-метокси-3-[(3-метоксифенил)карбонил]хинолин-4(1*H*)-она (П2-4) (0,435 г, 1,43 ммоль), 3-бромфенилгидразин гидрохлорида (0,479 г, 2,15 ммоль), AcOK (0,210 г, 2,15 ммоль) и AcOH (10 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 7 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и очищали путем перекристаллизации с AcOH (10 мл) с последующей промывкой с помощью Et₂O и получением 0,20 г (31%) указанного в заголовке соединения П2 (1,79) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆): 9,42 (с, 1H), 8,14-8,12 (м, 2H), 7,93 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,87 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,72-7,67 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,52 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J=6,2 Гц, 1H), 6,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,60 (с, 3H).

[0241] Способ получения 8: 1-(5-хлор-2-метилфенил)-8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин (П3, 1.6)



[0242] Смесь 6-метокси-3-[(3-метоксифенил)карбонил]хинолин-4(1H)-она (П2-4) (0,30 г, 0,97 ммоль), 3-хлор-6-метилфенилгидразин гидрохлорида (0,243 г, 1,26 ммоль), AcOK (0,165 г, 1,68 ммоль) и AcOH (7 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 7 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и очищали путем перекристаллизации из AcOH (10 мл) с последующей промывкой с помощью Et₂O и получением 0,18 г (43%) указанного в заголовке соединения ПЗ (1,6) в виде твердого вещества светлороманового цвета. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆): 9,45 (с, 1H), 8,13 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,76 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,59-7,58 (м, 1H), 7,52 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,43 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,55 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 1,96 (с, 3H).

[0243] *Способ получения 9:* 1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пирозоло[4,3-с]хинолин (П4,1.9)



[0244] Смесь этил-3-(3,4-диметилфенил)-3-оксoproпаноата (П4-1) (12,1 г, 55 ммоль) и ДМФА-ДМА (33,0 г, 275 ммоль) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 8 часов, затем концентрировали при пониженном давлении и получали 15,0 г (99%) этил-3-(диметиламино)-2-[(3,4-диметилфенил)карбонил]проп-2-еноата (П4-2), который использовали для следующей стадии без очистки.

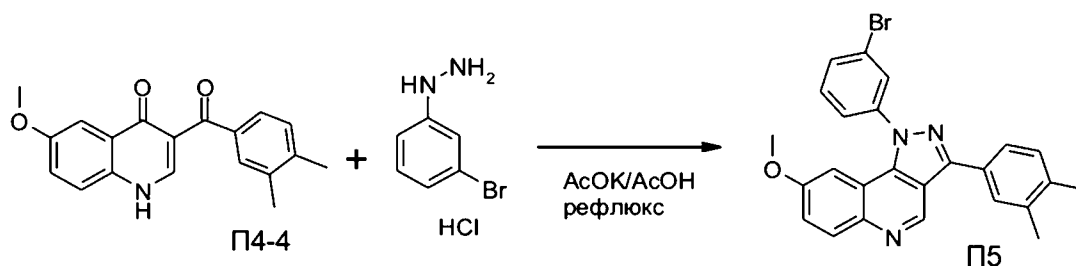
[0245] Смесь этил-3-(диметиламино)-2-[(3,4-диметилфенил)карбонил]проп-2-еноата (П4-2) (15 г, 55 ммоль), *para*-анизидина (8,1 г, 65 ммоль) и безводного EtOH (100 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали силикагелевому КХ элюированию смесью гексана и EtOAc (10:1) и получали 14,0 г (73%) этил-2-[(3,4-диметилфенил)карбонил]-3-[(4-метоксифенил)амино]проп-2-еноата (П4-3) в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров.

[0246] 2-[(3,4-диметилфенил)карбонил]-3-[(4-метоксифенил)амино]проп-2-еноат (П4-3) (14,0 г, 40 ммоль) добавляли к Ph₂O (50 мл), который перемешивали при температуре 200°C. Полученный раствор перемешивали при температуре 200-230°C в течение 30 мин, охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в гексан (200 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок

отфильтровывали и промывали гексаном и получали 5,70 г (44%) 3-[(3,4-диметилфенил)карбонил]-6-метоксихинолин-4(1H)-она (П4-4) в виде твердого вещества коричневого цвета.

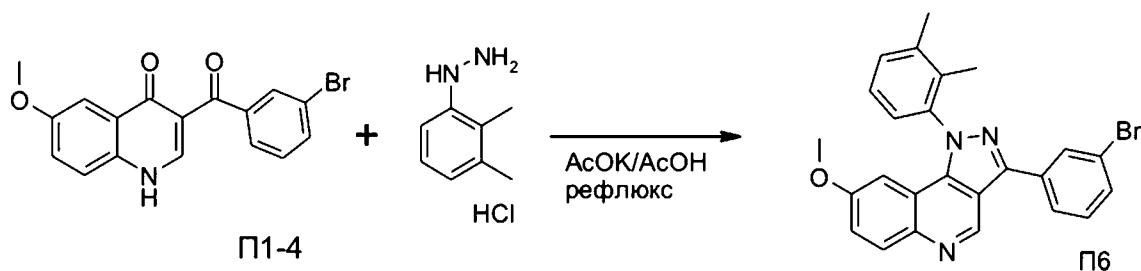
5 [0247] Смесь 3-[(3,4-диметилфенил)карбонил]-6-метоксихинолин-4(1H)-она (П4-4) (0,500 г, 1,63 ммоль), 3-хлор-6-метилфенилгидразин гидрохлорида (0,470 г, 2,44 ммоль), АсОК (0,24 г, 2,44 ммоль) и АсОН (7 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 7 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и очищали путем перекристаллизации из АсОН (10 мл) с последующей промывкой с помощью Et₂O и получением 0,35 г (55%)
10 указанного в заголовке соединения П4 в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

[0248] *Способ получения 10*: 1-(3-бромфенил)-3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пирозоло[4,3-с]хинолин (П5, 1.12)



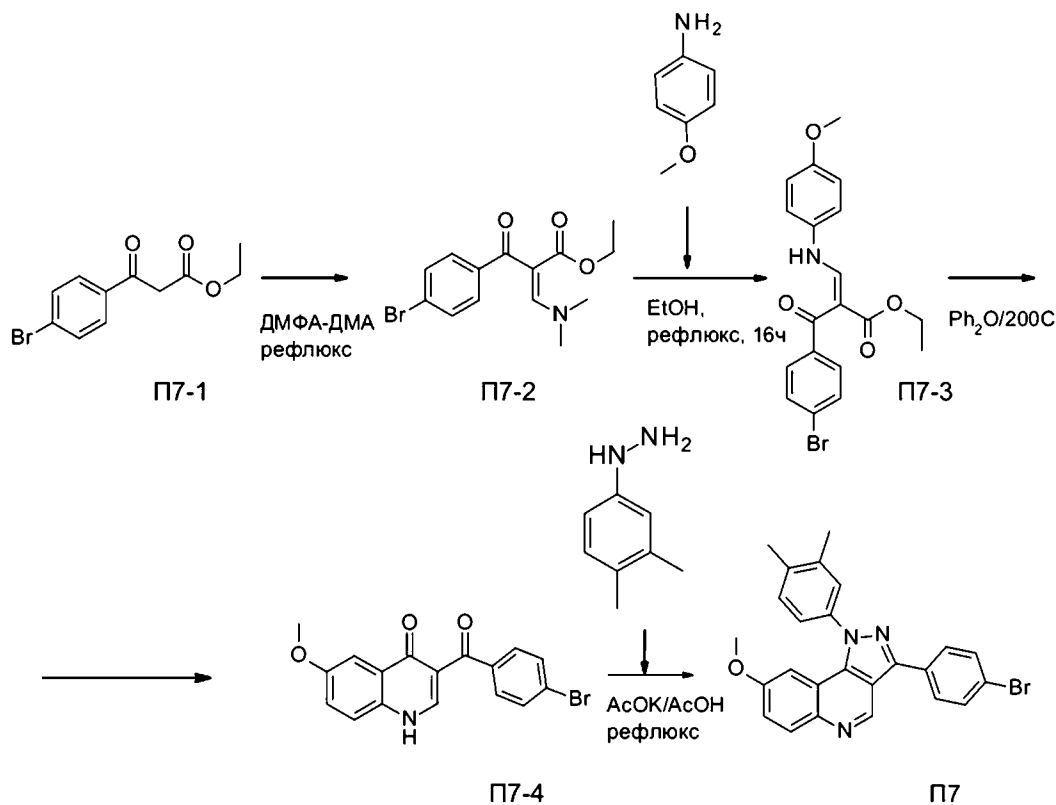
15 Смесь 3-[(3,4-диметилфенил)карбонил]-6-метоксихинолин-4(1H)-она (П4-4) (0,50 г, 1,63 ммоль), 3-бромфенилгидразин гидрохлорида (0,546 г, 2,44 ммоль), АсОК (0,24 г, 2,44 ммоль) и АсОН (7 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 7 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и очищали путем перекристаллизации из АсОН (10 мл) с
20 последующей промывкой с помощью Et₂O и получением 0,36 г (48%) указанного в заголовке соединения П5 в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆): 9,45 (с, 1H), 8,14-8,12 (м, 2H), 7,93-7,81 (м, 4H), 7,71-7,68 (м, 1H), 7,45-7,43 (м, 1H), 7,35-7,34 (м, 1H), 6,88-6,87 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

25 [0249] *Способ получения 11*: 3-(3-бромфенил)-1-(2,3-диметилфенил)-8-метокси-1H-пирозоло[4,3-с]хинолин (П6)

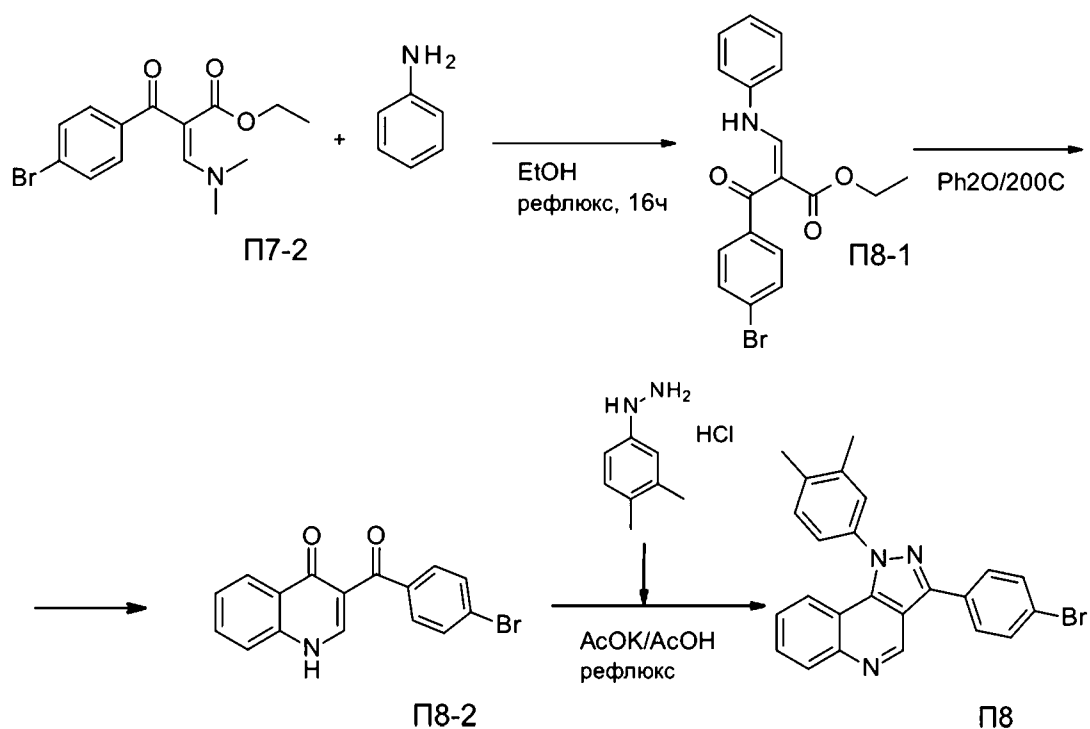


К смеси соединения 3-[(3-бромфенил)карбонил]-6-метоксихинолин-4(1H)-она (П1-4) (0,420 г, 1,18 ммоль) и 2,3-диметилфенилгидразина гидрохлорида (0,303 г, 1,76 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли AcOK (0,165 г, 1,76 ммоль) и перемешивали смесь при температуре 110°C в течение 7 ч. Затем смесь охлаждали до кт, а осадок отфильтровывали. Твердое вещество перекристаллизовывали из AcOH (10 мл), фильтровали и промывали с помощью Et₂O и получали 0,200 г сырого продукта с 60% содержанием П6. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

5 [0250] **Способ получения 12:** 3-(4-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (П7)



- 5 [0251] Смесь этил-3-(4-бромфенил)-3-оксопропаноата (П7-1) (5,2 г, 19 ммоль) и ДМФА-ДМА (13,2 г, 110 ммоль) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч, затем концентрировали при пониженном давлении и получали 6,20 г (99%) этил-2-[(4-бромфенил)карбонил]-3-(диметиламино)проп-2-еноата (П7-2), который использовали на следующей стадии без очистки.
- 10 [0252] Смесь этил-2-[(4-бромфенил)карбонил]-3-(диметиламино)проп-2-еноата (П7-2) (3 г, 9 ммоль), *para*-анизидина (1,35 г, 11 ммоль) и безводного EtOH (100 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали силикагелевому КХ элюированию смесью гексана и EtOAc (10:1) и получали 3,1 г (83%) этил-2-[(4-бромфенил)карбонил]-3-[(4-метоксифенил)амино]проп-2-еноата (П7-3) в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров.
- 15 [0253] Этил-2-[(4-бромфенил)карбонил]-3-[(4-метоксифенил)амино]проп-2-еноат (П7-3) (3,00 г, 7,42 ммоль) добавляли к Ph₂O (50 мл), который перемешивали при температуре 200°C. Полученный раствор перемешивали при температуре 200-230°C в течение 30 мин, охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в гексан (200 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали гексаном и получали 0,50 г (19%) 3-[(4-бромфенил)карбонил]-6-метоксихинолин-4(1H)-она (П7-4) в виде твердого вещества
- 20 коричневого цвета.
- 25 [0254] Смесь 3-[(4-бромфенил)карбонил]-6-метоксихинолин-4(1H)-она (П7-4) (0,50 г, 1,40 ммоль), 3,4-диметилфенилгидразина гидрохлорида (0,29 г, 1,68 ммоль), AcOK (0,165 г, 1,68 ммоль) и AcOH (10 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 7 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и очищали путем перекристаллизации из AcOH (10 мл) с последующей промывкой с помощью Et₂O и получением 0,35 г (55%) указанного в заголовке соединения П7 в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆): 9,79 (с, 1H), 8,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,64-7,61 (м, 2H), 7,54 (с, 2H), 6,87 (с, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,41
- 30 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).
- [0255] *Способ получения 13*: 3-(4-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (П8)



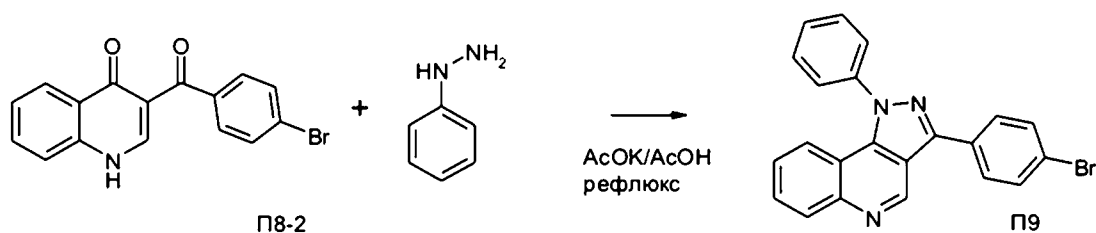
[0256] Смесь этил-3-(4-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П7-2, см. *Способ получения 12*) (3 г, 9 ммоль), анилина (1,04 г, 11 ммоль) и безводного EtOH (100 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали силикагелевому КХ элюированию смесью гексана и EtOAc (10:1) и получали 2,0 г (58%) этил-2-[(4-бромфенил)карбонил]-3-(фениламино)проп-2-еноата (П8-1) в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров.

[0257] Этил-2-[(4-бромфенил)карбонил]-3-(фениламино)проп-2-еноат (П8-1) (5,0 г, 13,3 ммоль) добавляли к Ph₂O (50 мл), который перемешивали при температуре 200°C. Полученный раствор перемешивали при температуре 200-230°C в течение 30 мин, охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в гексан (200 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали гексаном и получали 0,50 г (19%) 3-[(4-бромфенил)карбонил]хинолин-4(1H)-она (П8-2) в виде твердого вещества коричневого цвета.

[0258] Смесь 3-[(4-бромфенил)карбонил]хинолин-4(1H)-она (П8-2) (1,6 г, 4,8 ммоль), 3,4-диметилфенилгидразина гидрохлорида (0,73 г, 5,3 ммоль), AcOK (0,165 г, 1,68

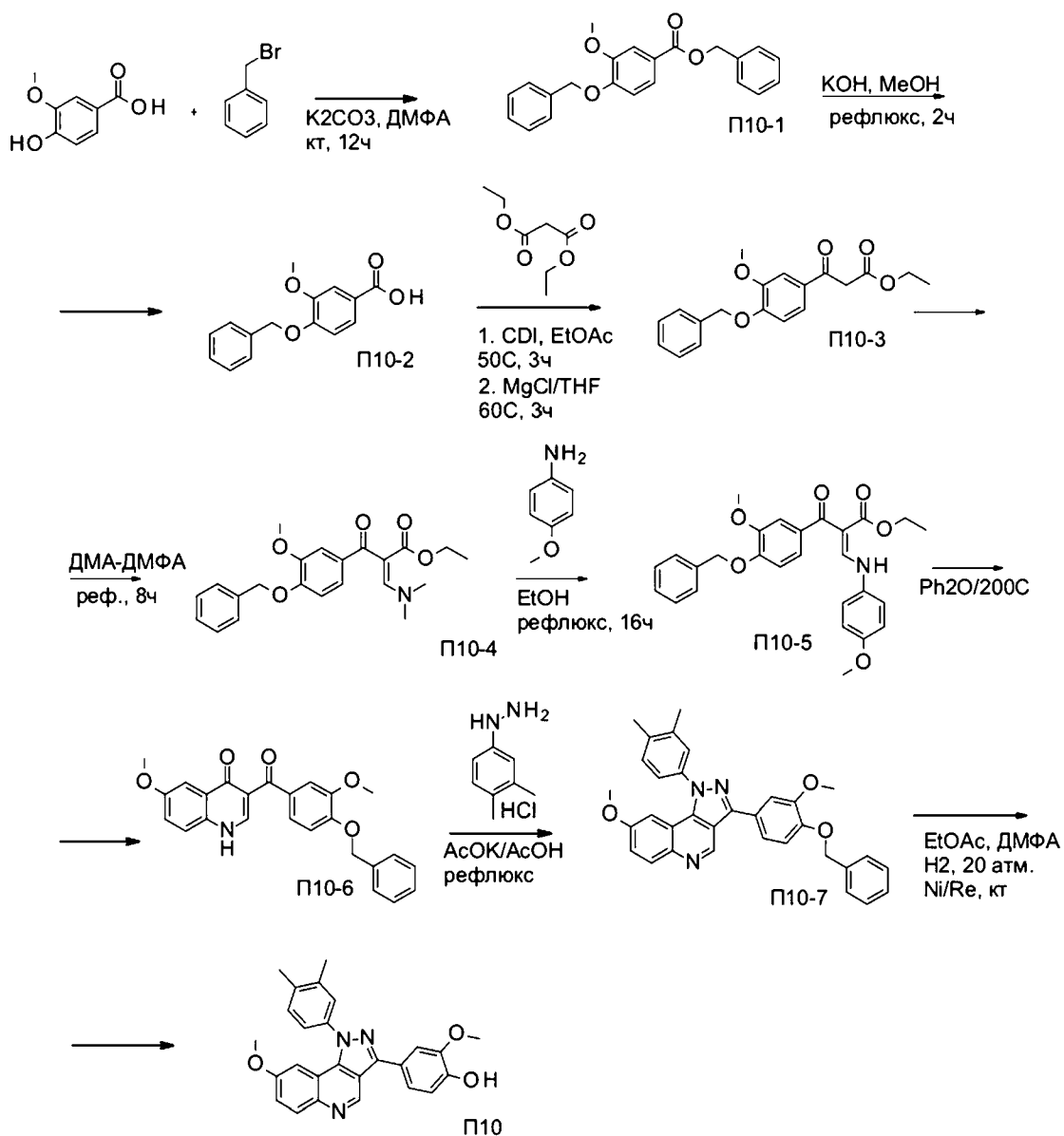
ммоль) и AcOH (10 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 7 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и очищали путем перекристаллизации из AcOH (10 мл) с последующей промывкой с помощью Et₂O и получением 0,4 г (19%) указанного в заголовке соединения П8 в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆): 9,63 (с, 1H), 8,20 (г, J=8Гц, 1H), 8,09-8,07 (д, J=8Гц, 2H), 7,80-7,75 (м, 3H), 7,56-7,49 (м, 3H), 7,47 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

[0259] Способ получения 14: 3-(4-бромфенил)-1-фенил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (П9)



10 Смесь 3-[(4-бромфенил)карбонил]хинолин-4(1H)-она (П8-2, см. *Способ получения 13*) (0,55 г, 1,17 ммоль), фенилгидразина гидрохлорида (0,36 г, 2,5 ммоль), AcOK (0,165 г, 1,68 ммоль) и AcOH (10 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 7 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и очищали путем перекристаллизации из AcOH (10 мл) с последующей промывкой с помощью Et₂O и получением 0,30 г (45%) указанного в заголовке соединения П9 в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆): 9,59 (с, 1H), 8,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,1 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,82-7,75 (м, 8H), 7,50-7,49 (м, 2H).

[0260] Способ получения 15: 4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол (П10)



[0261] Смесь 4-гидрокси-3-метоксибензойной кислоты (13,25 г, 78 ммоль), бензилбромид (33,7 г, 197 ммоль), K_2CO_3 (38,1 г, 276 ммоль) и ДМФА (75 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч, фильтровали через прокладку Celite и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (200 мл), образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили лиофилизацией и получали 27,2 г (99%) бензил4-(бензилокси)-3-метоксибензоата (П10-1), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆): 7,60 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,49 (с, 2H), 7,46-7,44 (м, 4H), 7,42-7,38 (м, 4H), 7,36-7,32 (м, 2H), 7,17 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 3,82 (с, 3H).

[0262] Смесь бензил4-(бензилокси)-3-метоксибензоата (П10-1) (27,2 г, 78 ммоль), КОН (6,5 г, 117 ммоль), MeOH (200 мл) и воды (15 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении до 2/3 исходного объема и подкисляли до pH = 1-2. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили лиофилизацией и получали 4-(бензилокси)-3-метоксибензойную кислоту (П10-2, 17,5 г, выход - 88%) в виде твердого вещества белого цвета. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6): 12,60 (с, 1H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47-7,45 (м, 3H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,14 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,81 (с, 3H).

[0263] Смесь 4-(бензилокси)-3-метоксибензойной кислоты (П10-2, 17,5 г, 68 ммоль), КДИ (12,1 г, 75 ммоль) и этилацетата (200 мл) перемешивали при температуре 50°C в течение 3 ч с образованием раствора имидазолида. Смесь MgCl₂ (25,8 г, 271 ммоль), калийной соли этилмалоната (23,0 г, 136 ммоль) и ТГФ (200 мл) перемешивали при температуре 60°C в течение 3 ч, а затем добавляли раствор имидазолида. Полученную смесь перемешивали и нагревали в течение ночи, охлаждали и обрабатывали 10% водным раствором HCl с растворением образовавшегося осадка. Органический слой отделяли, а водный слой извлекали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали силикагелевому КХ элюированию смесью гексана и EtOAc (10:1) и получали 14,7 г (66%) этил-3-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]-3-оксопропаноата (П10-3). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6): 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47-7,45 (м, 3H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,2 (с, 2H), 4,14-4,08 (м, 4H), 3,83 (с, 3H). 1,2-1,6 (т, 3H).

[0264] Смесь этил-3-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]-3-оксопропаноата (П10-3) (14,7 г, 45 ммоль) и ДМФА-ДМА (58,0 г, 675 ммоль) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч, затем концентрировали при пониженном давлении и получали 17,25 г (99%) этил-(2*Z*)-2-{[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]карбонил}-3-(диметиламино)проп-2-еноата (П10-4), который использовали для следующей стадии без очистки.

[0265] Смесь этил-2-{[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]карбонил}-3-(диметиламино)проп-2-еноата (П10-4) (16,13 г, 58 ммоль), *para*-анизидина (8,61 г, 70 ммоль) и безводного EtOH (100 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали силикагелевому КХ элюированию смесью гексана и EtOAc (10:1) и

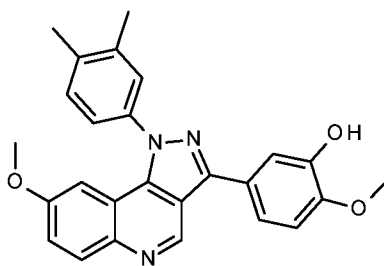
получали 14,8 г (72%) этил-(2*Z*)-2-{[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]карбонил}-3-[(4-метоксифенил)амино]проп-2-еноата (П10-5) в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров.

[0266] Этил-2-{[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]карбонил}-3-[(4-метоксифенил)амино]проп-2-еноат (П10-5, 7,00 г, 15,16 ммоль) добавляли к Ph₂O (100 мл), который перемешивали при температуре 200°C. Полученный раствор перемешивали при температуре 200-230°C в течение 30 мин, охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в гексан (200 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали гексаном и получали 2,50 г (40%) 3-{[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]карбонил}-6-метоксихинолин-4(1*H*)-она (П10-6).

[0267] Смесь 3-{[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]карбонил}-6-метоксихинолин-4(1*H*)-она (П10-6, 1,65 г, 3,98 ммоль), 3,4-диметилфенилгидразина гидрохлорида (0,82 г, 4,77 ммоль), АсОК (0,48 г, 4,77 ммоль) и АсОН (30 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 7 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и очищали путем перекристаллизации из АсОН с последующей промывкой с помощью Et₂O и получением 1,10 г (53%) 3-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-с]хинолина (П10-7). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6): 9,41 (с, 1*H*), 8,09 (д, J=9,0 Гц, 1*H*), 7,64 (дд, J₁=8,3 Гц, J₂=1,5 Гц, 1*H*), 7,59 (д, J=1,5 Гц, 1*H*), 7,55 (с, 1*H*), 7,51-7,38 (м, 8*H*), 7,24 (д, J=8,2 Гц, 1*H*), 6,86-6,85 (м, 1*H*), 5,19 (с, 2*H*), 3,90 (с, 3*H*), 3,53 (с, 3*H*), 2,40 (с, 3*H*), 2,36 (с, 3*H*).

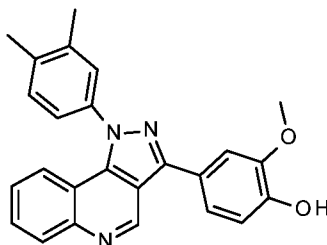
[0268] Смесь 3-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-с]хинолина (П10-7, 1,00 г, 1,93 ммоль), EtOAc (20 мл), ДМФА (4 мл) и Ni/Re (300 мг) гидрировали при температуре окружающей среды при 20 атм в течение 16 ч, фильтровали через прокладку Celite и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали путем перекристаллизации из ацетона и получали 0,51 г (62%) 4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенола (П10) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6): 9,73 (шир., 1*H*), 9,41 (с, 1*H*), 8,00 (шир., 1*H*), 7,51-7,36 (м, 6*H*), 6,99-6,90 (м, 2*H*), 3,87 (с, 3*H*), 3,50 (с, 3*H*), 2,37 (с, 3*H*), 2,34 (с, 3*H*).

[0269] Способ получения 16: 5-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол (П27)



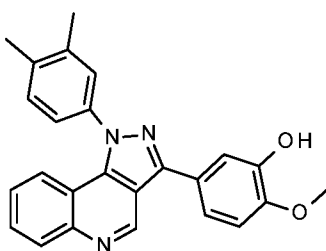
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 15*, с использованием 3-гидрокси-4-метоксибензойной кислоты вместо 4-гидрокси-3-метоксибензойной кислоты. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

5 **[0270]Способ получения 17:** 4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол (П28)



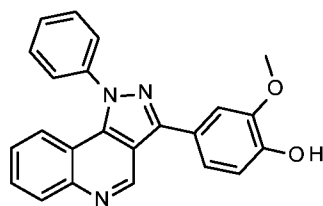
10 Соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в *Способе получения 15*, с использованием анилина вместо *пара*-анизидина. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

[0271]Способ получения 18: 5-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол (П29)



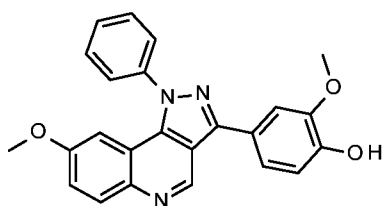
15 Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 15*, с использованием 3-гидрокси-4-метоксибензойной кислоты вместо 4-гидрокси-3-метоксибензойной кислоты и анилина вместо *пара*-анизидина. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

[0272]Способ получения 19: 2-метокси-4-(1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил)фенол (П30)



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 15*, с использованием фенилгидразина вместо 3,4-диметилфенилгидразина и анилина вместо *para*-анизида. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

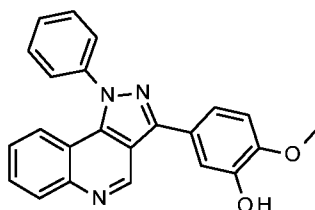
- 5 [0273] *Способ получения 20*: 2-метокси-4-(8-метокси-1-фенил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил)фенол (П31)



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 15*, с использованием фенилгидразина вместо 3,4-диметилфенилгидразина.

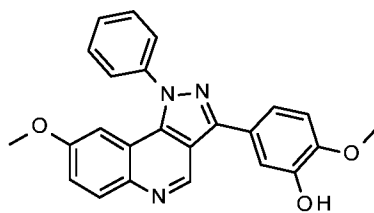
- 10 Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

[0274] *Способ получения 21*: 2-метокси-5-(1-фенил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил)фенол (П32)



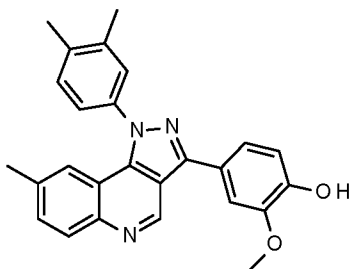
- 15 [0275] Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 15*, с использованием фенилгидразина вместо 3,4-диметилфенилгидразина, анилина вместо *para*-анизида и 3-гидрокси-4-метоксибензойной кислоты вместо 4-гидрокси-3-метоксибензойной кислоты. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

- 20 [0276] *Способ получения 22*: 2-метокси-5-(8-метокси-1-фенил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил)фенол (П33)



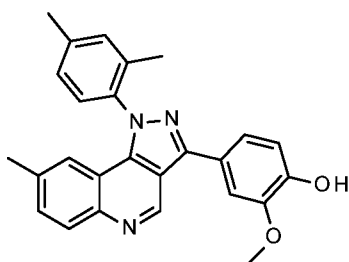
5 Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 15*, с использованием фенилгидразина вместо 3,4-диметилфенилгидразина и 3-гидрокси-4-метоксибензойной кислоты вместо 4-гидрокси-3-метоксибензойной кислоты. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

[0277]Способ получения 23: 4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол (ПЗ4)



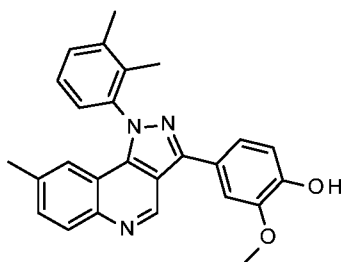
10 Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 15*, с использованием *para*-толуидина вместо *para*-анизидина. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

[0278]Способ получения 24: 4-[1-(2,4-диметилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол (ПЗ5)



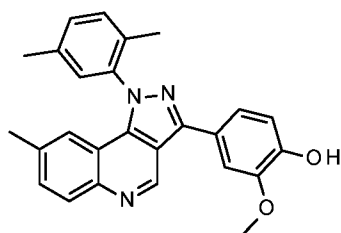
15 Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 15*, с использованием *para*-толуидина вместо *para*-анизидина и 2,4-диметилфенилгидразина вместо 3,4-диметилфенилгидразина. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

20 **[0279]Способ получения 25:** 4-[1-(2,3-диметилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол (ПЗ6)



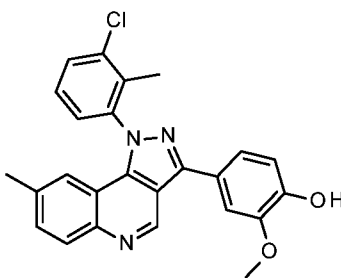
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способ получения 15*, с использованием *пара*-толуидина вместо *пара*-аниидина и 2,3-диметилфенилгидразина вместо 3,4-диметилфенилгидразина. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

[0280]Способ получения 26: 4-[1-(2,5-диметилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол (ПЗ7)



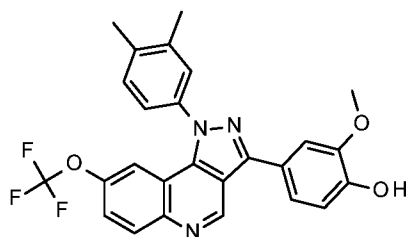
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 15*, с использованием *пара*-толуидина вместо *пара*-аниидина и 2,5-диметилфенилгидразина вместо 3,4-диметилфенилгидразина. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

[0281]Способ получения 27: 4-[1-(3-хлор-2-метилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол (ПЗ8)



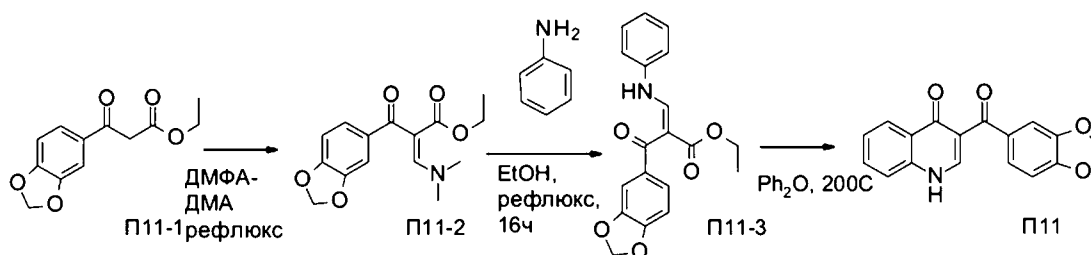
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 15*, с использованием *пара*-толуидина вместо *пара*-аниидина и 3-хлор-2-метилфенилгидразина вместо 3,4-диметилфенилгидразина. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

[0282] **Способ получения 28:** 4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-(трифторметокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол (ПЗ9)



Соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в **Способе**
5 **получения 15**, с использованием *пара*-трифторметоксианилина вместо *пара*-анилидина. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

[0283] **Способ получения 29:** 3-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)хинолин-4(1H)-он (П11)



10

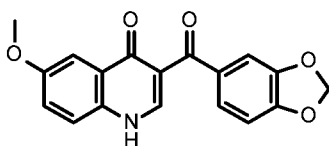
[0284] Смесь этил-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-оксoproпаноата (П11-1) (10 г, 42,3 ммоль) и ДМФА-ДМА (27,2 г, 228 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч и концентрировали при пониженном давлении и получали 12,32 г (97%) этил-2-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)-3-(диметиламино)проп-2-еноата (П11-2),
15 который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0285] Смесь этил-2-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)-3-(диметиламино)проп-2-еноата (П11-2) (10,0 г, 34,3 ммоль), анилина (3,50 г, 37,8 ммоль) и безводного EtOH (100 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали силикагелевому КХ
20 элюированию смесью гексана и EtOAc (10:1) и получали 8,15 г (70%) этил-2-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)-3-(фениламино)проп-2-еноата (П11-3) в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров.

[0286] Этил-2-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)-3-(фениламино)проп-2-еноат (5,0 г, 14,8 ммоль) добавляли к Ph₂O (50 мл), который перемешивали при температуре 200°C. Полученный раствор перемешивали при температуре 200-230°C в течение 30 мин, охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в гексан (100 мл).

5 Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали гексаном и получали 1,64 г (38%) 3-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)хинолин-4(1H)-она (П11).

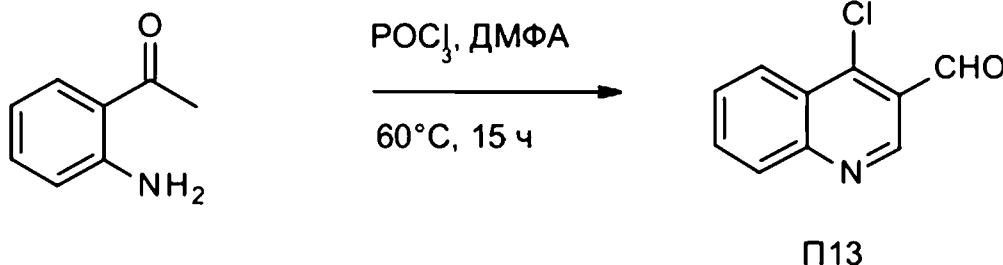
[0287] *Способ получения 30*: 3-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)-6-метоксихинолин-4(1H)-он (П12)



10

Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 29*, с использованием 4-метоксианилина вместо анилина. Полученную субстанцию анализировали методом ЖХ-МС.

[0288] *Способ получения 31*: 4-хлорхинолин-3-карбальдегид (П13)



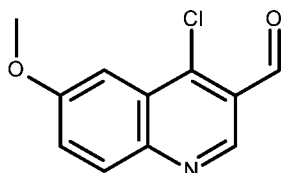
15

Реагент Вильсмайера готовили путем добавления по каплям POCl₃ (23 мл, 246 ммоль) в перемешанный в инертной атмосфере ДМФА (50 мл) при температуре -5 – 0°C с последующим перемешиванием смеси в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Затем в течение 30 мин к перемешиваемой смеси по каплям добавляли 1-(2-аминофенил)этанон (5,0 мл, 41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при температуре 60°C в течение 16 ч, охлаждали до температуры окружающей среды, вливали в активно перемешиваемую смесь дробленого льда (400 г) и воды (200 мл) и нейтрализовывали до pH 6-7 путем добавления по частям NaHCO₃. Осадок

20

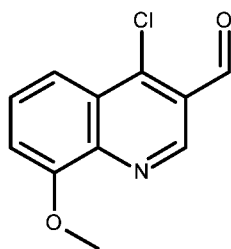
отфильтровывали, растворяли в CHCl_3 , промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали путем перекристаллизации смесью EtOAc и гептана (1:2) и получали 4,45 г (57%) 4-хлорхинолин-3-карбальдегида (П13). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10,55 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,41 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,04 (м, 1H), 7,88 (м, 1H).

[0289] Способ получения 32: 4-хлор-6-метоксихинолин-3-карбальдегид (П14)



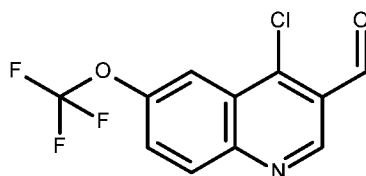
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 31*, с использованием 1-(2-амино-5-метоксифенил)этанона вместо 1-(2-аминофенил)этанона. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10,55 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,08 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 4,00 (с, 3H).

[0290] Способ получения 33: 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбальдегид (П15)



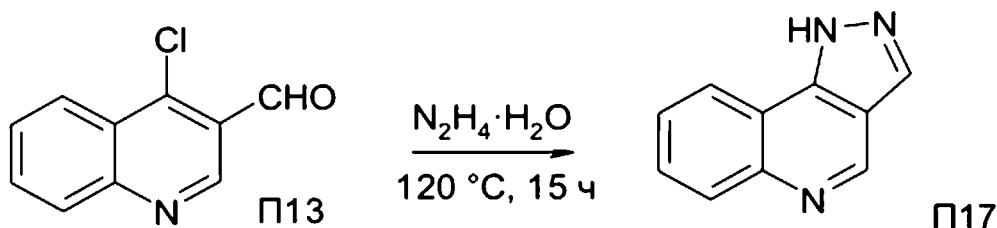
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 31*, с использованием 1-(2-амино-3-метоксифенил)этанона вместо 1-(2-аминофенил)этанона. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10,55 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 7,92 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,01 (с, 3H).

[0291] Способ получения 34: 4-хлор-6-(трифторметокси)хинолин-3-карбальдегид (П16)



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 31*, с использованием 1-[2-амино-5-(трифторметокси)фенил]этанона вместо 1-(2-аминофенил)этанона.

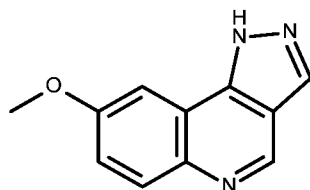
[0292] Способ получения 35: 1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П17)



Смесь 4-хлорхинолина-3-карбальдегида (П13, 4,0 г, 21 ммоль) и гидразина гидрата (40 мл) перемешивали и нагревали при температуре 120°С в течение 15 ч, охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в перемешанную холодную воду (250 мл).

- 5 Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, эфиром и сушили при температуре 60°С и получали 3,41 г (96%) 1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П17). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 14,33 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,42 (м, 2H), 8,12 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,74 (м, 2H).

[0293] **Способ получения 36:** 8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (П18)

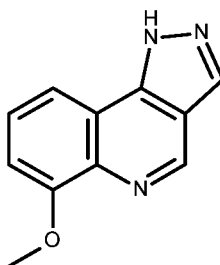


10

Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в **Способе получения 35**, с использованием 4-хлор-6-метоксихинолина-3-карбальдегида вместо 4-хлорхинолин-3-карбальдегида. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 14,11 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,03 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J_1 = 9,2$ Гц, $J_2 = 2,8$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

15

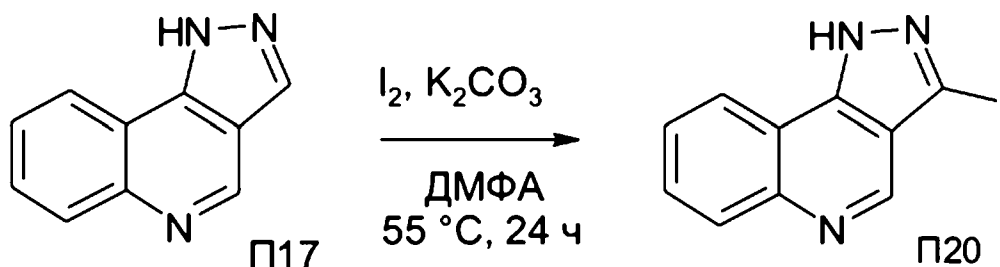
[0294] **Способ получения 37:** 6-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (П19)



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в **Способе получения 35**, с использованием 4-хлор-8-метоксихинолин-3-карбальдегида вместо 4-

хлорхинолин-3-карбальдегида. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*д6*): δ 14,25 (шир. с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,96 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H).

[0295] *Способ получения 38*: 3-йодо-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (П20)

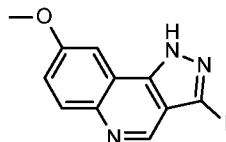


5

К перемешиваемой смеси 1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П17, см. *Способ получения 35*) (3,40 г, 20 ммоль) и K_2CO_3 (6,90 г, 50 ммоль) в ДМФА (200 мл) добавляли I_2 (10,15 г, 40 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 55°C в течение 18 ч и вливали в охлажденную льдом воду (300 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при температуре 60°C и получали 5,81 г (98%) 3-йодо-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П20). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*д6*): δ 14,75 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,41 (м, 1H), 8,15 (г, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,74 (м, 1H).

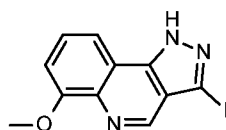
10

[0296] *Способ получения 39*: 3-йодо-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (П21)



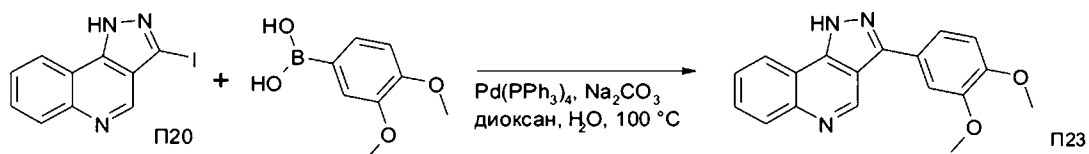
15 Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 38*, с использованием 8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П18) вместо 1H-пиразоло[4,3-с]хинолина. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*д6*): δ 14,57 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,05 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J_1 = 9,2$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

20 [0297] *Способ получения 40*: 3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (П22)



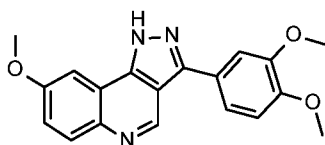
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 38*, с использованием 6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолина (П19) вместо 1Н-пиразоло[4,3-с]хинолина. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 14,69 (с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 7,93 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,66 (т, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,30 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 3,99 (с, 3Н).

5 **[0298]Способ получения 41:** 3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин (П23)



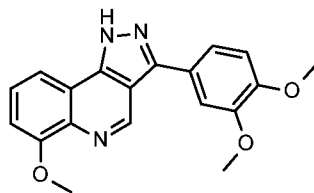
Смесь 3-йодо-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолина (П20, см. *Способ получения 38*) (5,31 г, 18 ммоль), 3,4-диметоксибороновой кислоты (3,93 г, 21,6 ммоль) и Na_2CO_3 (5,72 г, 54 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,04 г, 0,9 ммоль), диоксана (150 мл) и воды (30 мл) дегазировали, перемешивали в атмосфере Ar при температуре 100°C в течение 15 ч, охлаждали, разбавляли водой (450 мл) и экстрагировали с помощью *i*- PrOAc (3 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью МТБЭ, отфильтровывали и сушили при температуре 60°C и получали 3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин (П23). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 14,33 (с, 1Н), 9,49 (с, 1Н), 8,47 (м, 1Н), 8,15 (м, 1Н), 7,77 (м, 2Н), 7,66 (м, 1Н), 7,60 (м, 1Н), 7,47 (м, 1Н), 7,15 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 3,91 (с, 3Н), 3,85 (с, 3Н).

15 **[0299]Способ получения 42:** 3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин (П24)



20 Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Способе получения 41*, с использованием 3-йодо-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолина (П21) вместо 3-йодо-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолина. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 14,18 (с, 1Н), 9,34 (с, 1Н), 8,05 (д, $J = 9,2$ Гц, 1Н), 7,93 (д, $J = 2,8$ Гц, 1Н), 7,65 (дд, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 1,6$ Гц, 1Н), 7,59 (д, $J = 1,6$ Гц, 1Н), 7,41 (дд, $J_1 = 9,2$ Гц, $J_2 = 2,8$ Гц, 1Н), 7,14 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 3,97 (с, 3Н), 3,90 (с, 3Н), 3,85 (с, 3Н).

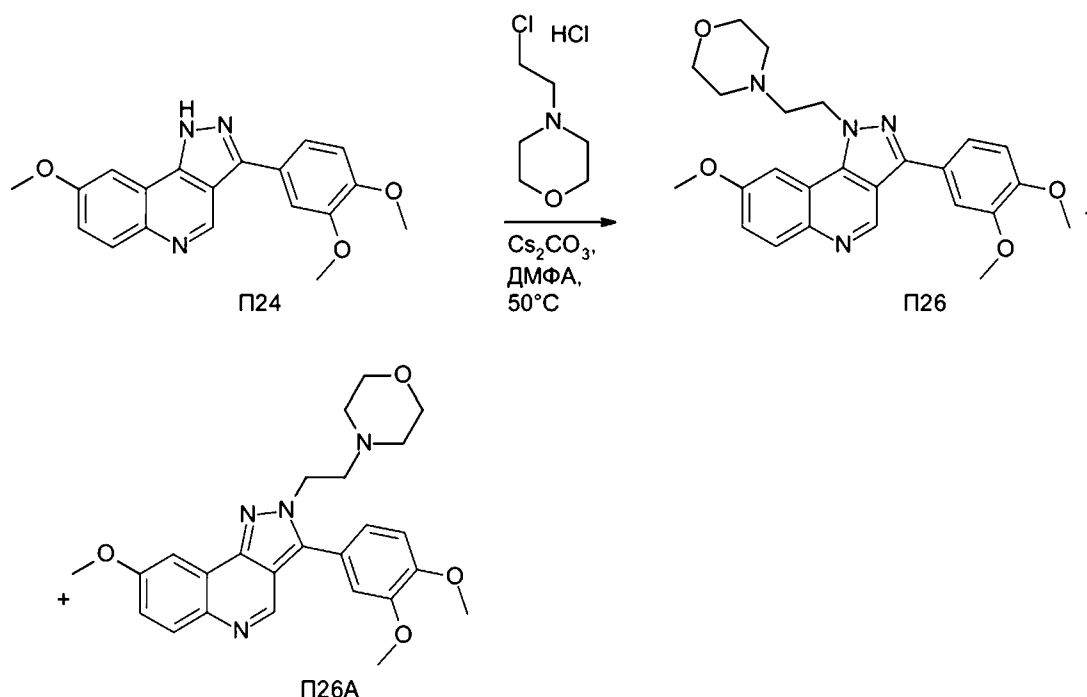
[0300] **Способ получения 43:** 3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (П25)



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в **Способе получения 41**, с использованием 3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П22) вместо 3-йодо-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 14,28 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,00 (г, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,28 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,85 (с, 3H).

Типичные примеры соединения

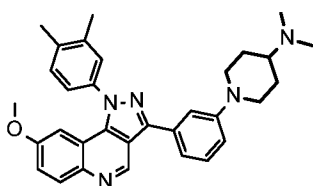
10 [0301] **Пример 1:** 3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-2-(2-морфолин-4-илэтил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,40) и 3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-2-(2-морфолин-4-илэтил)-2H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1.40a)



15 Смесь 3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П24) (198 мг, 0,59 ммоль), Cs_2CO_3 (385 мг, 1,18 ммоль), 4-(2-хлорэтил)морфолина гидрохлорида (110

мг, 0,59 ммоль) и ДМФА (2 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 ч, разбавляли EtOAc, промывали водой, рассолом и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке методом ВЭЖХ и получали 17 мг (6%) 3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-2-(2-морфолин-4-илэтил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолина (П26, 1.40) и 50 мг (19%) 3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-2-(2-морфолин-4-илэтил)-2Н-пиразоло[4,3-с]хинолина (П26А). Присваивание структур выполнялось с помощью ЯМР-спектроскопии 2D-NOESY. П26 (1,40): ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 9,29 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,58 (дд, *J*₁ = 8,0 Гц, *J*₂ = 1,6 Гц, 1H), 7,51 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,46 (дд, *J*₁ = 8,8 Гц, *J*₂ = 2,4 Гц, 1H), 7,14 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,03 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,53 (м, 4H), 2,91 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,51 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 449,5 [M + H]⁺. П26А: ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 8,84 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,76 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,31 (м, 3H), 7,23 (м, 1H), 4,58 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,43 (м, 4H), 2,89 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,25 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 449,5 [M + H]⁺.

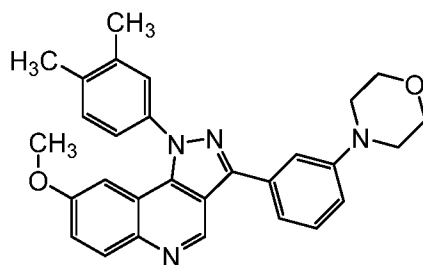
15 **[0302]Пример 2:** 1-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин (1.1).



Смесь 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолина (П1) (50,0 мг, 0,109 ммоль), 4-диметиламинопиперидина (21,0 мг, 0,163 ммоль), *t*-BuONa (21,0 мг, 0,218 ммоль), XPhos (5,1 мг, 0,011 ммоль), Pd(OAc)₂ (1,2 мг, 0,005 ммоль) и дегазированного диоксана (1 мл) в герметичной пробирке в инертной атмосфере перемешивали при температуре 100°C в течение ночи, охлаждали, фильтровали через прокладку Celite и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали силикагелевому ФХ элюированию смесью ДХМ и EtOAc (25-50%) и получали 17,0 мг (33%) 1-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин (1,1) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 9,37 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,59-7,57 (м, 2H), 7,50-7,39 (м, 4H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 1H), 6,97 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 3,98-3,94 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,22-3,11 (м, 1H), 2,92-2,86 (м, 2H), 2,75 (с, 6H), 2,43 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,29-2,25 (м, 2H), 1,97-1,88 (м, 2H).

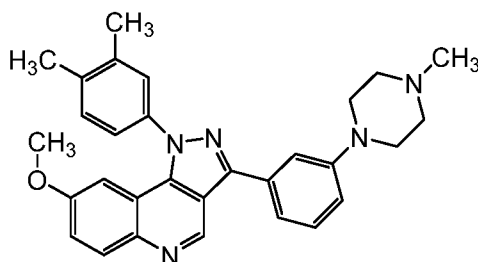
30

[0303]Пример 3: 1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-3-(3-морфолин-4-илфенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1.2).



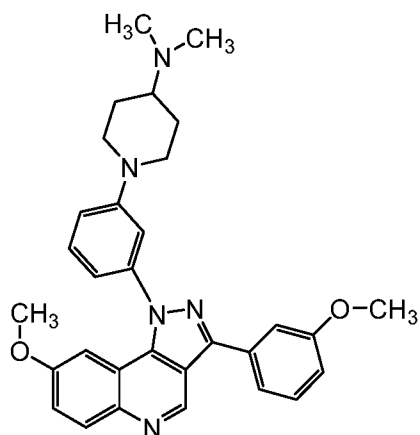
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 2*, с использованием морфолина вместо 4-диметиламино-пиперидина. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 9,39 (с, 1H), 8,19 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,59-7,39 (м, 6H), 7,35-7,32 (м, 1H), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,99-6,98 (м, 1H), 3,91-3,89 (м, 4H), 3,57 (с, 3H), 3,30-3,28 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

[0304]Пример 4: 1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1.3).



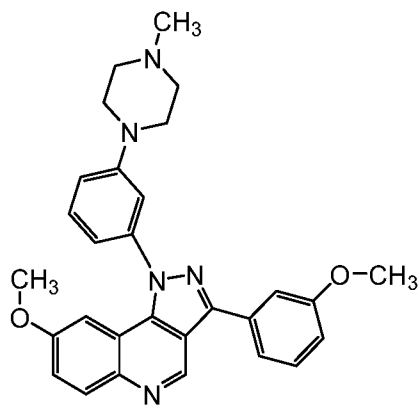
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 2*, с использованием N-метилпиперазина вместо 4-диметиламино-пиперидина. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 9,37 (с, 1H), 8,09 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,55-7,38 (м, 7H), 7,11-7,09 (м, 1H), 6,87 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,26-3,23 (м, 4H), 2,51-2,48 (м, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

[0305]Пример 5: 1-{3-[8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин (1.4).



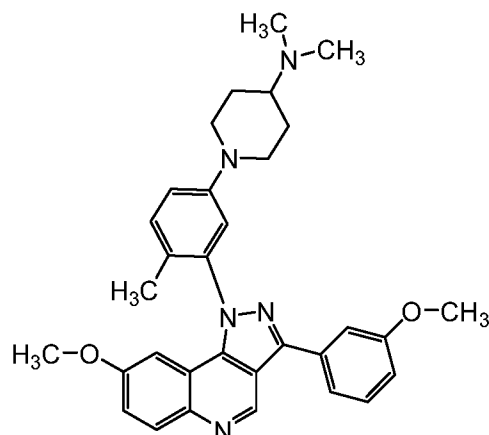
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в **Примере 2**, с использованием 1-(3-бромфенил)-8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1*H*-пиразоло[4,3-с]хинолина (П2) вместо 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-с]хинолина. Выход - 21%. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 9,41 (с, 1H), 8,10 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,53-7,51 (м, 3H), 7,40-7,38 (м, 1H), 7,27-7,25 (м, 2H), 7,10 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 6,92 (с, 1H), 3,95-3,87 (м, 4H), 3,55 (с, 3H), 3,35-3,28 (м, 2H), 2,80-2,74 (м, 2H), 2,51-2,48 (м, 6H), 2,00-1,94 (м, 2H), 1,66-1,60 (м, 2H).

[0306]Пример 6: 8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1*H*-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,5).



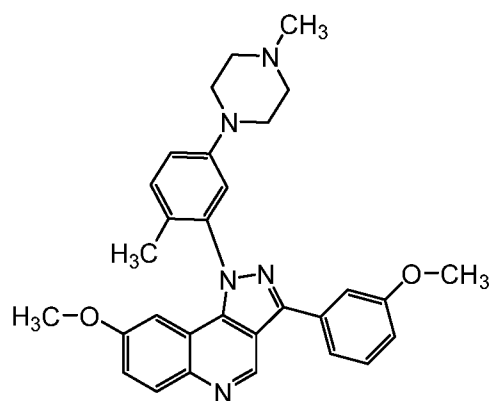
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в **Примере 2**, с использованием 1-(3-бромфенил)-8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1*H*-пиразоло[4,3-с]хинолина (П2) вместо 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-с]хинолина и 1-метилпиперазина вместо 4-диметиламино-пиперидина. Выход - 44%. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6): 9,42 (с, 1H), 8,08 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,56-7,59 (м, 3H), 7,42-7,38 (м, 1H), 7,28-7,26 (м, 2H), 7,12-7,08 (м, 2H), 6,92-6,91 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,31-3,22 (м, 7H), 2,27-2,20 (м, 4H).

[0307]Пример 7: 1-{3-[8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-4-метилфенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин (1.7)



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в **Примере 2**, с использованием ПЗ вместо П1 и 4-диметиламино-пиперидина. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): 9,45 (с, 1H), 8,08 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,51 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43-7,41 (м, 2H), 7,25-7,23 (м, 1H), 7,19-7,18 (м, 1H), 7,09-7,08 (м, 1H), 6,64-6,62 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,82-3,79 (м, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,31 (шир., 1H), 2,74-2,67 (м, 2H), 2,31-2,29 (шир., 6H), 1,86-1,81 (м, 5H), 1,56-1,57 (м, 2H).

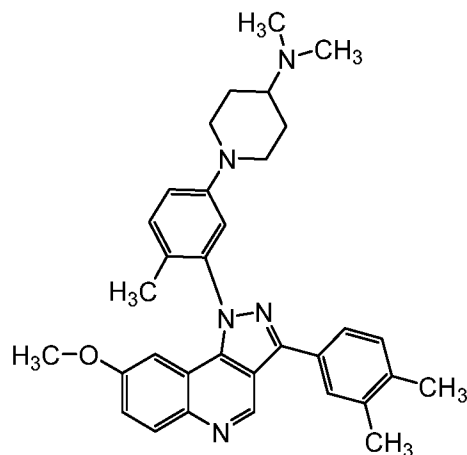
[0308]Пример 8: 8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1-[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,8)



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в **Примере 2**, с использованием 1-(5-хлор-2-метилфенил)-8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (ПЗ) вместо 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина и 1-метилпиперазина вместо 4-диметиламино-пиперидина. Выход - 18%. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): 9,45 (с, 1H), 8,08 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,51 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,43-7,38 (м, 2H), 7,24-7,18

(м, 2H), 7,10-7,07 (м, 1H), 6,64-6,63 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 3,19-3,15 (м, 2H), 2,44-2,41 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,82 (с, 3H).

[0309]Пример 9: 1-{3-[3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-4-метилфенил}-*N,N*-диметилпиперидин-4-амин (1.10).

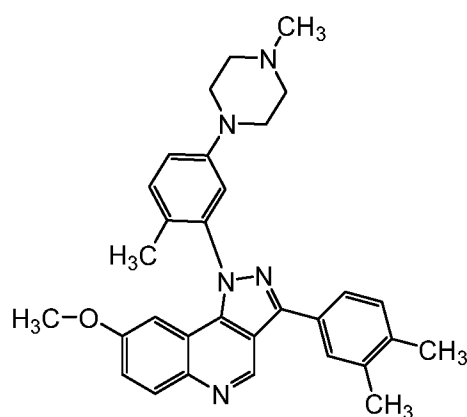


5

Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 2*, с использованием 1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-с]хинолина (П4) вместо 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-с]хинолина. Выход - 53%. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6): 9,45 (с, 1H), 8,08 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,8 1H), 7,42-7,34 (м, 3H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,19-7,18 (м, 1H), 6,64-6,62 (м, 1H), 3,84-3,79 (м, 2H), 3,50 (с, 3H), 2,75-2,68 (м, 2H), 2,36-2,32 (м, 9H), 1,91-1,80 (м, 5H), 1,59-1,50 (м, 2H).

10

[0310]Пример 10: 3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1-[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1*H*-пиразоло[4,3-с]хинолин (1.11).

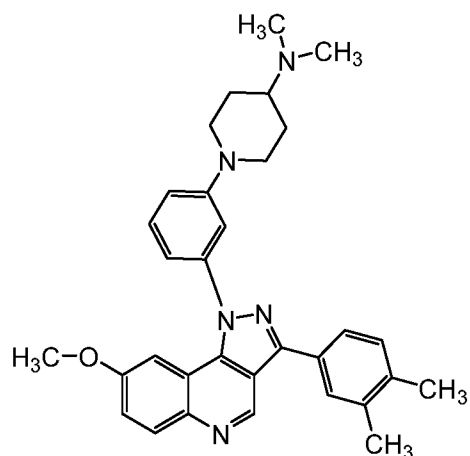


15

Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 2*, с использованием 1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-с]хинолина (П4) вместо 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-

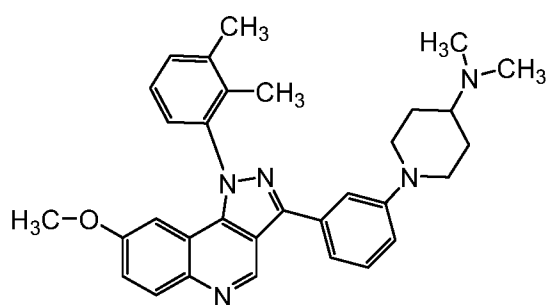
метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина и 1-метилпиперазина вместо 4-диметиламино-пиперидина. Выход - 41%. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6): 9,45 (с, 1H), 8,08 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,88-7,83 (м, 2H), 7,42-7,34 (м, 4H), 7,24 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,17-7,18 (м, 1H), 6,64-6,63 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,19-3,16 (м, 4H), 2,44-2,41 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,20-2,18 (м, 3H), 1,82 (с, 3H).

[0311]Пример 11: 1-{3-[3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-1-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин (1.13)



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 2*, с использованием 1-(3-бромфенил)-3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П5) вместо 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина.

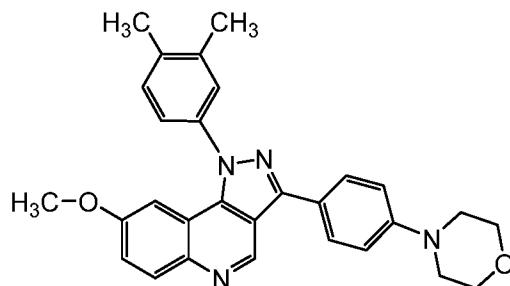
[0312]Пример 12: 1-{3-[1-(2,3-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин (1.14).



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 2*, с использованием 3-(3-бромфенил)-1-(2,3-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П6) вместо 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина. Выход - 12%. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,42 (с, 1H), 8,09 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,69 – 7,31 (м, 7H), 7,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 3,91

(м, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,77 (т, J = 12,1, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,00 (м, 2H), 1,81 (с, 3H), 1,64 (м, 2H).

[0313]Пример 13: 1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-3-(4-морфолин-4-илфенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,15)



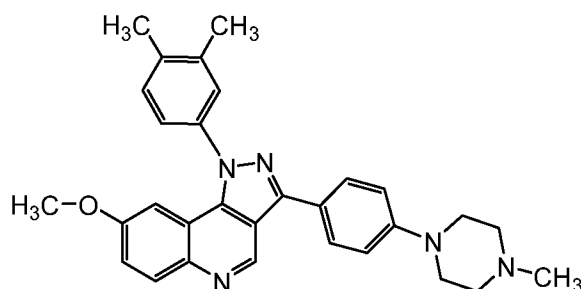
5

Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 2*, с использованием 3-(4-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (P7) вместо 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина и морфолина вместо 4-диметиламино-пиперидина.

10 Доходность 22%. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,39 (с, 1H), 8,18 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,09 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,01-6,96 (м, 1H), 3,96-3,89 (м, 4H), 3,58 (с, 3H), 3,34-3,26 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

[0314]Пример 14: 1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,16)

15



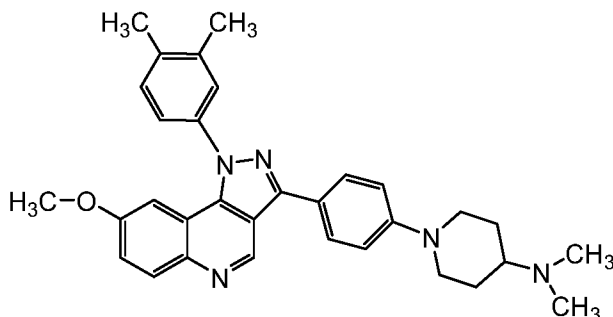
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 2*, с использованием 3-(4-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (P7) вместо 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина и 1-метилпиперазина вместо 4-диметиламино-пиперидина.

20

Выход - 29%. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,38 (с, 1H), 8,09 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,38 (дд, J₁ = 9,0 Гц, J₂ = 2,8 Гц, 1H), 7,12 (д,

J = 8,6 Гц, 2H), 7,86 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,29-3,20 (м, 4H), 2,53-2,44 (м, 4H), 2.40 (с, 3H), 2.36 (с, 3H), 2.24 (с, 3H).

[0315]Пример 15: 1-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин (1.17)



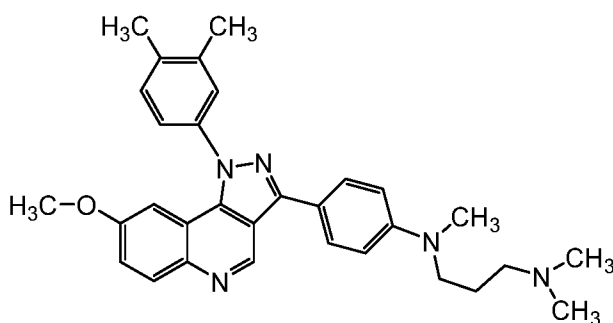
5

Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 2*, с использованием 3-(4-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П7) вместо 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина. Выход - 5%. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): 9,37 (с, 1H), 8,08 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,53-7,46 (м, 3H), 7,39 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,94-3,91 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,45-3,40 (м, 1H), 2,82-2,78 (м, 2H), 2,51-2,47 (м, 6H), 2.40 (с, 3H), 2.36 (с, 3H), 2.00-1.95 (м, 2H), 1.64-1.56 (м, 2H).

10

[0316]Пример 16: N-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-N,N',N',N'-триметилпропан-1,3-диамин (1,18)

15

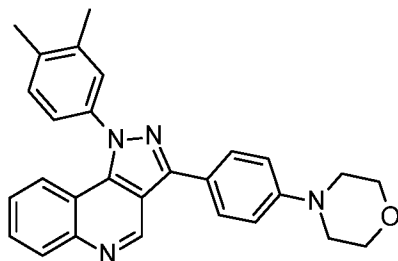


Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 2*, с использованием 3-(4-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П7) вместо 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина и N,N',N',N'-триметилпропан-1,3-диамина вместо 4-диметиламино-пиперидина. Выход - 17%. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): 9,37 (с, 1H), 8,08 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,53-7,46 (м, 3H), 7,38 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,89-

20

6,87 (м, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,45-3,42 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,23-2,21 (м, 5H), 1,74-1,68 (м, 2H).

[0317]Пример 17: 1-(3,4-диметилфенил)-3-(4-морфолин-4-илфенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,20)

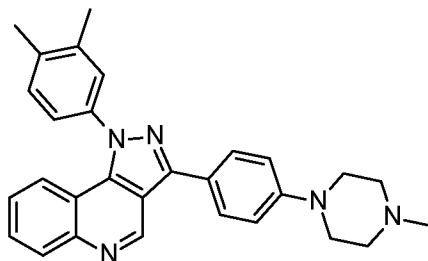


5

Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 2*, с использованием 3-(4-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П8) вместо 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина и морфолина вместо 4-диметиламино-пиперидина. Выход - 39%. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,51 (с, 1H), 8,28 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,71 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,43-7,36 (м, 3H), 7,09 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 3,97-3,87 (м, 4H), 3,35-3,25 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

10

[0318]Пример 18: 1-(3,4-диметилфенил)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,21)

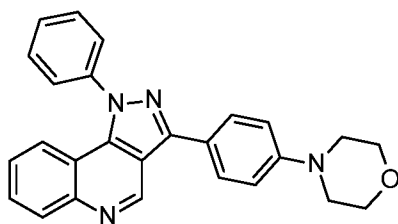


15

Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 2*, с использованием 3-(4-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П8) вместо 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина и 1-метилпиперазина вместо 4-диметиламино-пиперидина. Выход - 13%. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,50 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,71-7,64 (м, 2H), 7,45-7,36 (м, 4H), 7,11 (д, J=8,7 Гц, 2H), 3,39-3,36 (м, 4H), 2,67-2,65 (м, 4H), 2,44 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,38(с, 3H).

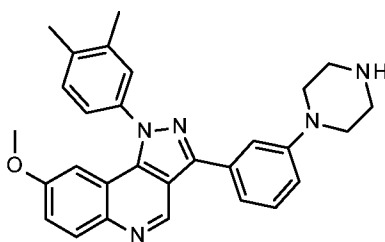
20

[0319]Пример 19: 3-(4-морфолин-4-илфенил)-1-фенил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,23)



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 2*, с использованием 3-(4-бромфенил)-1-фенил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (см. *Способ получения 14*) вместо 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина и морфолина вместо 4-диметиламино-пиперидина. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ : 9,52 (с, 1H), 8,25 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,72-7,60 (м, 7H), 7,40-7,36 (м, 1H), 7,10 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,93-3,91 (м, 4H), 3,30-3,25 (м, 4H).

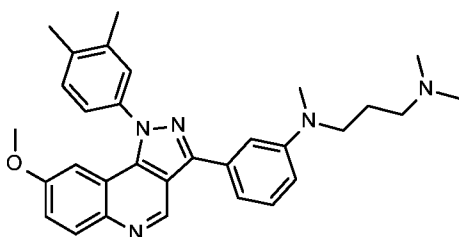
[0320]Пример 20: 1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-3-[3-(пиперазин-1-ил)фенил]-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,41)



10

Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 2*, с использованием пиперазина вместо 4-диметиламино-пиперидина.

[0321]Пример 21: *N*-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-*N,N',N',N'*-триметилпропан-1,3-диамин (1,42)

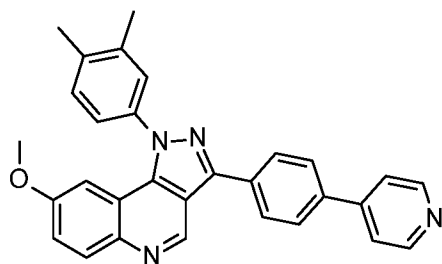


15

Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 2*, с использованием *N,N,N'*-триметилпропан-1,3-диамина вместо 4-диметиламино-пиперидина.

[0322]Пример 22: 1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-3-(4-пиридин-4-илфенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,19)

20

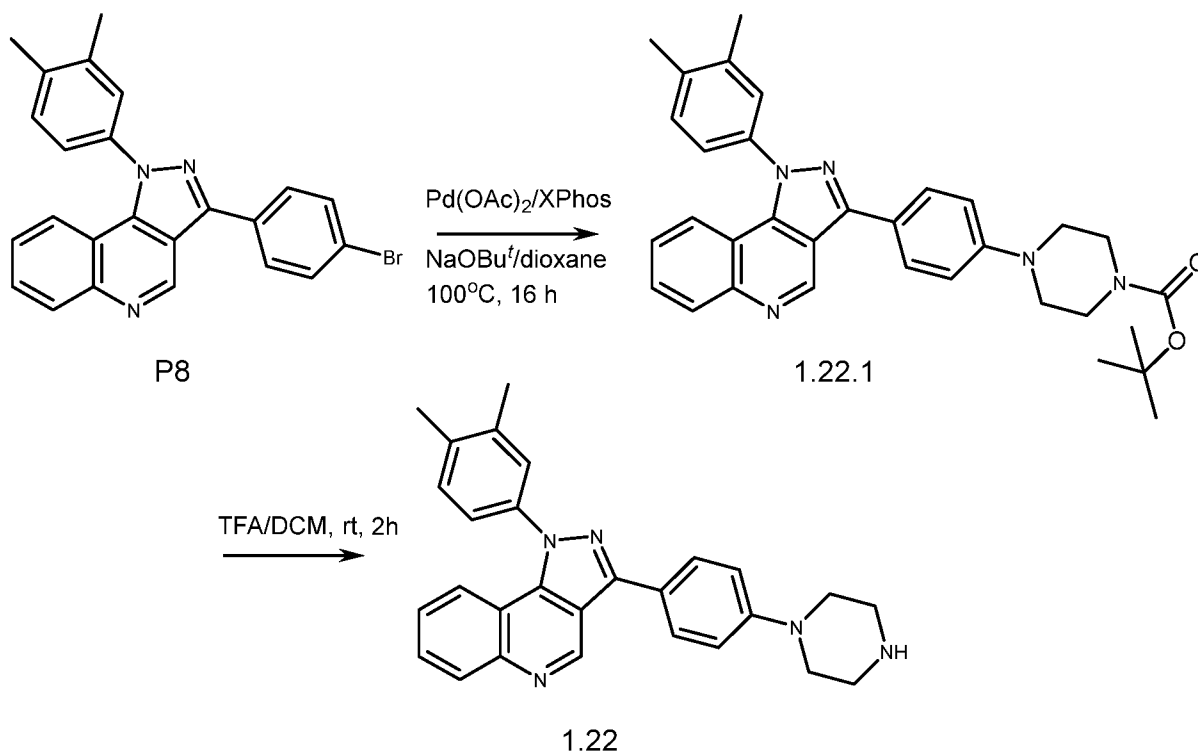


Дегазированную смесь 3-(4-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолина (П7, 140 мг, 0,305 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (45 мг, 0,366 ммоль), карбоната цезия (199 мг, 0,611 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (35 мг, 0,03 ммоль) и диоксана (5 мл) перемешивали и нагревали в герметичной пробирке при температуре 100°C в течение 12 ч, охлаждали, разбавляли EtOAc и фильтровали через прокладку Celite. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали силикагелевому КХ элюированию смесью ДХМ и EtOAc (9:1) и получали 100 мг (71%) указанного в заголовке соединения 1,19 в виде твердого вещества белого цвета. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆): 9,72 (с, 1H), 8,97 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 8,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,24-8,18 (м, 5H), 7,62 (с, 1H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,55-7,53 (м, 3H), 6,89 (д, J=2,8 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

[0323]Пример 23: 4-{[(1S)-2-гидрокси-1-фенилэтил]амино}-N-метил-2-[(2-метил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино]пиримидин-5-карбоксамид –

Соединение 44. Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в **Примере 19**, с использованием 4-{[(1S)-2-гидрокси-1-фенилэтил]амино}-2-[(2-метил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина-7-ил)амино]пиримидин-5-карбоновой кислоты вместо 4-{[(1S)-2-гидрокси-1-фенилэтил]амино}-2-{[3-метил-4-(метилсульфонил)фенил]амино}пиримидин-5-карбоновой кислоты и метиламина гидрохлорида вместо этиламина гидрохлорида.

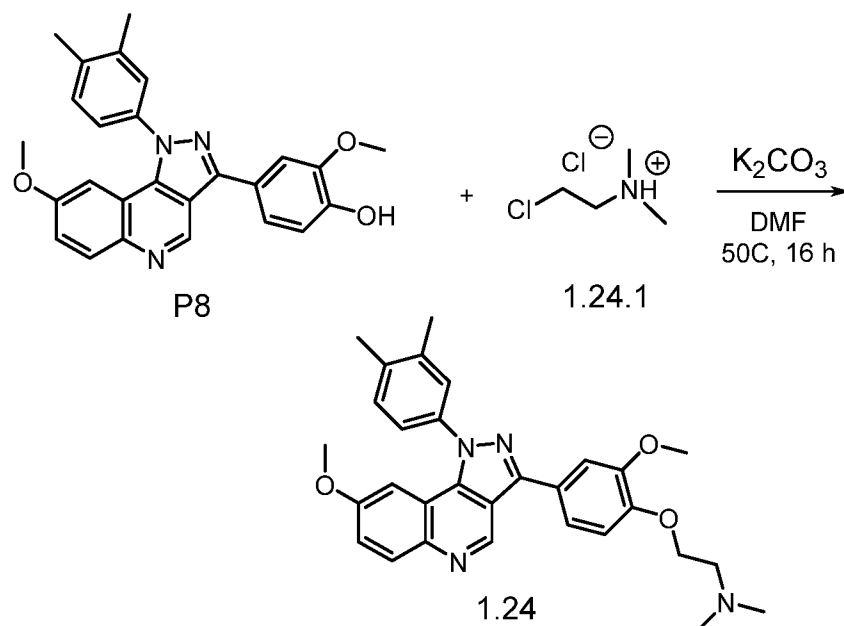
[0324]Пример 24: 1-(3,4-диметилфенил)-3-(4-пиперазин-1-илфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,22)



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 2*, с использованием 3-(4-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П8) вместо 3-(3-бромфенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина и трет-бутилпиперазина-1-карбоксилата вместо 4-диметиламинопиперидина. 40%-ный выход трет-бутил-4-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}пиперазин-1-карбоксилата (1.22.1).

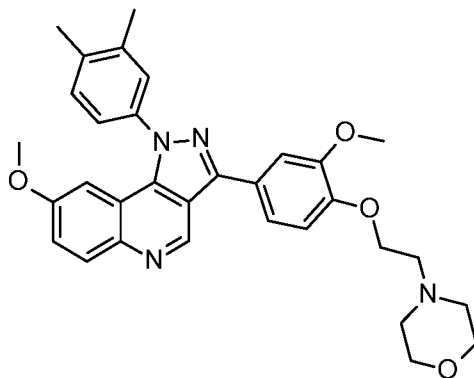
[0325] Смесь 1,22,1 (50,0 мг, 0,094 ммоль), ДХМ (1 мл) и ТФУК (0,3 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, разбавляли ДХМ (5 мл), промывали 10%-ным раствором NaHCO_3 , водой, сушили под Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали очистке методом ВЭЖХ, полученную соль ТФУК превращали в соль HCl путем обработки ее раствора в ДХМ с превышением 3М раствора HCl в диоксане с последующим разбавлением Et_2O . Образовавшийся осадок отделяли центрифугированием, дважды промывали Et_2O и высушивали и получали 12,0 мг (28%) указанного в заголовке соединения 1,22. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,91 (с, 1H), 9,51 (шир. с, 2H), 8,50 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,99 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 2H), 7,43-7,37,526 (с, 2H), 7,20 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 3,61-3,50 (м, 4H), 3,29-3,17 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

[0326]Пример 25: 2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}-*N,N*-диметилэтанамин (1.24)



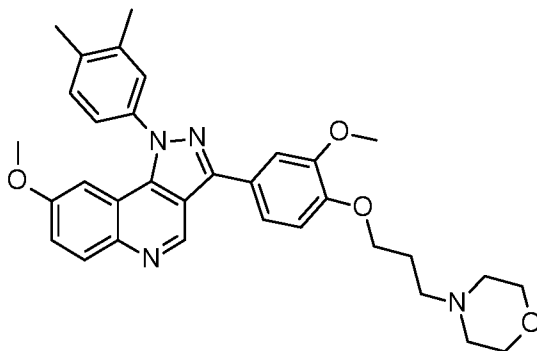
Смесь 4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенола (П10, 100 мг, 0,235 ммоль), K₂CO₃ (83 мг, 0,600 ммоль), (2-хлорэтил)диметиламина гидрохлорида (1.24.1) (44 мг, 0,305 ммоль) и ДМФА (1 мл) перемешивали при температуре 50°C в течение 16 ч, охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (10 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, Et₂O, сушили на воздухе при температуре 50°C и получали 48 мг (41%) указанного в заголовке соединения. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 9,41 (с, 1H), 8,17-8,02 (м, 1H), 7,69-7,34 (м, 6H), 7,25-7,13 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,22-4,05 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 2,78-2,60 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,24 (с, 6H).

[0327]Пример 26: 1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-3-[3-метокси-4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,25)



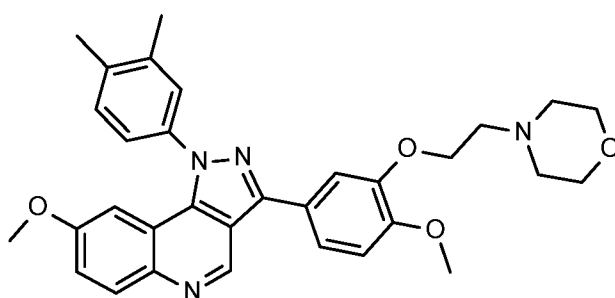
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в **Примере 25**, с использованием 4-(2-хлорэтил)морфолина гидрохлорида вместо (2-хлорэтил)диметиламина. Выход - 31%. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ : 9,41 (шир., 1H), 8,11-8,08 (м, 1H), 7,66-7,38 (м, 6H), 7,21-7,19 (м, 1H), 6,87-6,86 (м, 1H), 4,19-4,15 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,61-3,58 (м, 4H), 3,53 (с, 3H), 2,77-2,72 (м, 2H), 2,54-2,36 (м, 10H).

[0328]Пример 27: 1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-3-[3-метокси-4-(3-морфолин-4-илпропокси)фенил]-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,26)



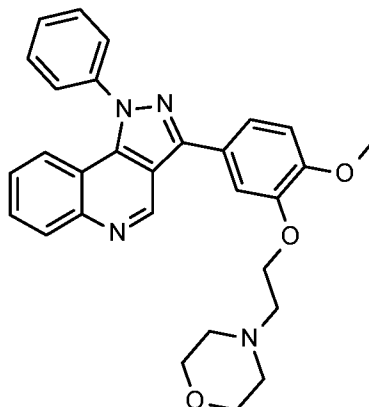
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в **Примере 25**, с использованием 4-(3-хлорпропил)морфолина гидрохлорида вместо (2-хлорэтил)диметиламина. Выход - 21%. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ : 9,41 (бр, 1H), 8,11-8,08 (м, 1H), 7,67-7,39 (м, 6H), 7,17-7,14 (м, 1H), 6,87-6,86 (м, 1H), 4,13-4,07 (м, 2H), 3,90-3,87 (м, 2H), 3,51-3,30 (м, 6H), 3,33-3,29 (м, 2H), 2,55-2,35 (м, 12H), 1,97-1,90 (м, 2H).

[0329]Пример 28: 1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-3-{4-метокси-3-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил}-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,43)



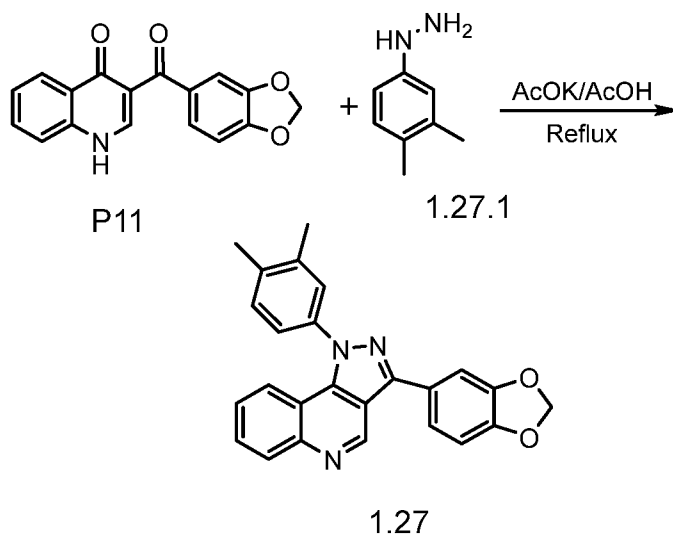
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в **Примере 25**, с использованием 5-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина-3-ил]-2-метоксифенола (П27) вместо П10 и 4-(2-хлорэтил)морфолина гидрохлорида вместо 1.24.1.

[0330]Пример 29: 3-{4-метокси-3-[2-(морфолин-4-ил)этокси]фенил}-1-фенил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1.53)



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 25*, с использованием 2-метокси-5-(1-фенил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина-3-ил)фенола (П32) вместо П10 и 4-(2-хлорэтил)морфолина гидрохлорида вместо 1.24.1.

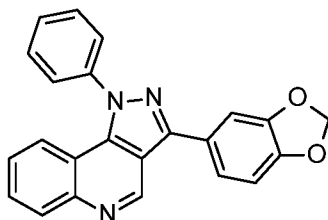
[0331]Пример 30: 3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-(3,4-диметилфенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,27)



Смесь 3-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)хинолин-4(1H)-она (П11, 0,50 г, 1,40 ммоль), 3,4-диметилфенилгидразина гидрохлорида (1,27,1) (0,295 г, 1,70 ммоль), AcOK (0,170 г, 1,70 ммоль) и AcOH (10 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 7 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и очищали путем перекристаллизации из AcOH (10 мл) с последующей промывкой Et₂O и получением 0,330 г (51%) указанного в заголовке соединения (1,27). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ: 9,52 (с, 1H), 8,18 (д, J = 9,1 Гц, 1H),

7,75 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (дд, J₁ = 8,1 Гц, J₂ = 1,7 Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 3H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,13 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,14 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

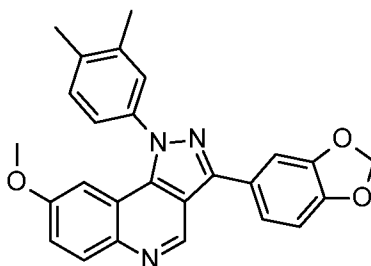
[0332]Пример 31: 3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-фенил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,28).



5

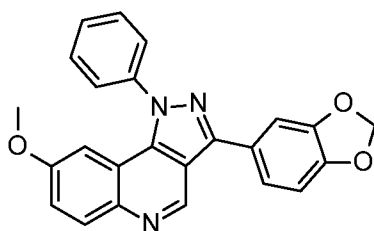
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 30*, с использованием фенилгидразина гидрохлорида вместо 1.27.1. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 9,37 (с, 1H), 8,09 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,78-7,71 (м, 6H), 7,64 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,49-7,48 (м, 2H), 7,13 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,13 (с, 2H).

10 **[0333]Пример 32:** 3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,29)



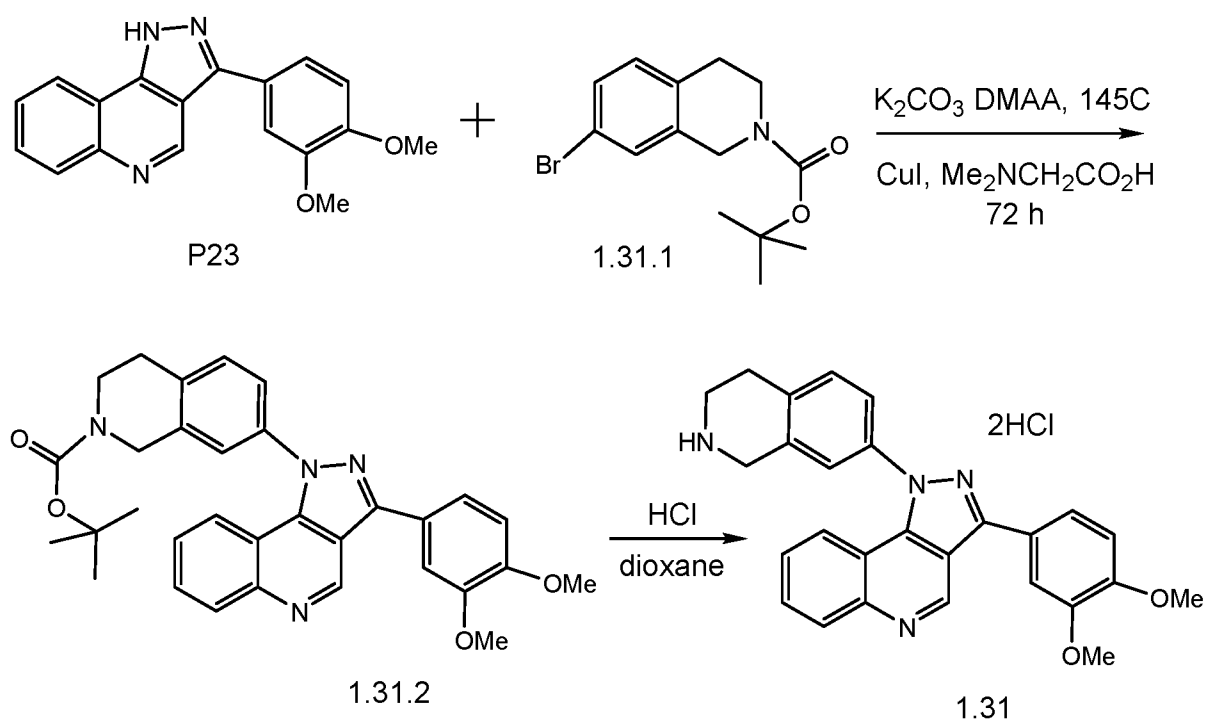
15 Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 30*, с использованием 3-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)-6-метоксихинолин-4(1H)-она (П12) вместо П11. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 9,37 (с, 1H), 8,09 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 7,47 (с, 2H), 7,39 (дд, J₁=8,8 Гц, J₂=1,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,89-6,85 (м, 1H), 6,13 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

20 **[0334]Пример 33:** 3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-8-метокси-1-фенил-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин (1,30)



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в **Примере 30**, с использованием 3-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил)-6-метоксихинолина-4(1H)-она (P12) вместо P11 и фенилгидразина гидрохлорида вместо 1.27.1. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 9,37 (с, 1H), 8,09 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,78-7,71 (м, 5H), 7,63 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,40 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,81-6,80 (м, 1H), 6,13 (с, 2H), 3,52 (с, 3H).

[0335]Пример 34: 3-(3,4-диметоксифенил)-1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин дигидрохлорид (1,31)



10

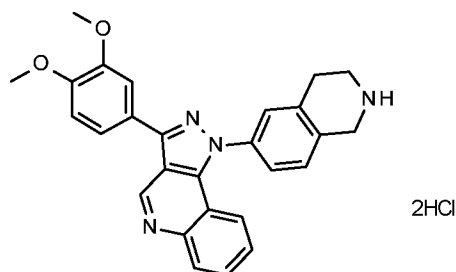
Смесь 3-(3,4-диметоксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (P23) (153 мг, 0,5 ммоль), *трет*-бутил-7-бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (1.31.1) (172 мг, 0,55 ммоль), K_2CO_3 (83 мг, 0,6 ммоль), CuI (10 мг, 0,05 ммоль), *N,N*-диметилглицина (11 мг, 0,1 ммоль) и ДМАА (2 мл) перемешивали в атмосфере Ar при температуре 145°C в течение 72 ч, охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли CHCl_3 , промывали 1%-ным раствором Na_2EDTA и концентрировали при пониженном

15

давлении. Остаток подвергали ВЭЖХ и получали 87 мг (33%) *трет*-бутил-7-(3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-3,4-дигидроизохинолина-2(1Н)-карбоксилата (1.31.2). ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 9,57 (с, 1Н), 8,19 (д, *J* = 8,4 Гц, 1Н), 7,77 (м, 1Н), 7,69 (дд, *J*₁ = 8,0 Гц, *J*₂ = 1,6 Гц, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 7,57 (м, 3Н), 7,51 (м, 2Н), 7,17 (д, *J* = 8,4 Гц, 1Н), 4,63 (с, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,86 (с, 3Н), 3,68 (м, 2Н), 2,98 (м, 2Н), 1,45 (с, 9Н). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 538 [МН]⁺.

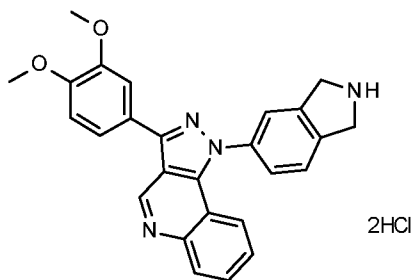
[0336] К раствору 1.31.2 (45 мг, 0,084 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 3N раствор HCl в диоксане (2 мл) и перемешивали смесь в течение 4 ч при температуре окружающей среды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили при пониженном давлении при температуре 50°C и получали 40 мг (78%) указанного в заголовке соединения 3-(3,4-диметоксифенил)-1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин дигидрохлорида (1,31). ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 9,93 (с, 1Н), 9,80 (шир. с, 2Н), 8,50 (д, *J* = 8,4 Гц, 1Н), 8,01 (т, *J* = 7,6 Гц, 1Н), 7,74 (м, 4Н), 7,59-7,66 (м, 3Н), 7,20 (д, *J* = 7,6 Гц, 1Н), 4,40 (м, 2Н), 3,90 (с, 3Н), 3,88 (с, 3Н), 3,49 (м, 2Н), 3,23 (т, *J* = 6,0 Гц, 2Н).

[0337]Пример 35: 3-(3,4-диметоксифенил)-1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин дигидрохлорид (1,32)

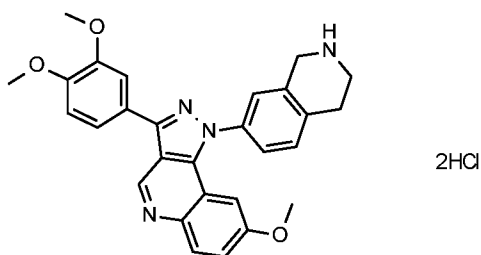


Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 34*, с использованием *трет*-бутил-6-бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата вместо 1.31.1. ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 9,94 (с, 1Н), 9,85 (шир. с, 2Н), 8,53 (г, *J*=8,4 Гц, 1Н), 8,02 (м, 1Н), 7,70-7,78 (м, 4Н), 7,60-7,65 (м, 3Н), 7,20 (д, *J*=8,4 Гц, 1Н), 4,47 (м, 2Н), 3,90 (с, 3Н), 3,88 (с, 3Н), 3,46 (м, 2Н), 3,18 (т, *J* = 6,0 Гц, 2Н).

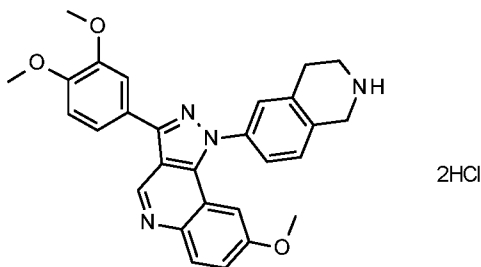
[0338]Пример 36: 1-(2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил)-3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин дигидрохлорид (1,33)



- Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в **Примере 34**, с использованием *трет*-бутил-5-бром-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилата вместо 1.31.1. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10,27 (шир. с, 2H), 9,93 (с, 1H), 8,49 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,00 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,83 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,77 (м, 2H), 7,71 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,20 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,69 (м, 4H), 3,90 (с, 3H), 3,88 (с, 3H).
[0339]Пример 37: 3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин дигидрохлорид (1,34)



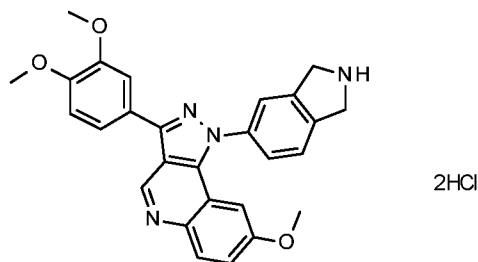
- Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в **Примере 34**, с использованием 3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П24) вместо П23. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 9,82 (шир. с, 2H), 9,80 (с, 1H), 8,43 (г, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,75 (м, 3H), 7,59-7,67 (м, 3H), 7,19 (г, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,87 (г, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,41 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,47 (м, 2H), 3,22 (м, 2H).
[0340]Пример 38: 3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин дигидрохлорид (1,35)



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в **Примере 34**, с использованием 3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П24)

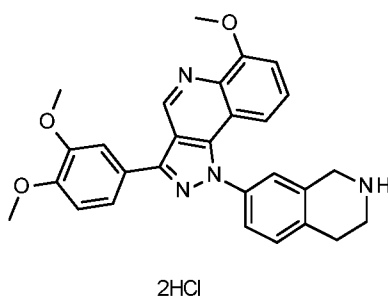
вместо П23 и *трет*-бутил-6-бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата вместо 1.31.1. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 9,90 (шир. с, 2H), 9,80 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,74 (м, 3H), 7,66 (дд, $J_1 = 9,2$ Гц, $J_2 = 2,4$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,46 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,45 (м, 2H), 3,18 (м, 2H).

[0341]Пример 39: 1-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин дигидрохлорид (1,36)



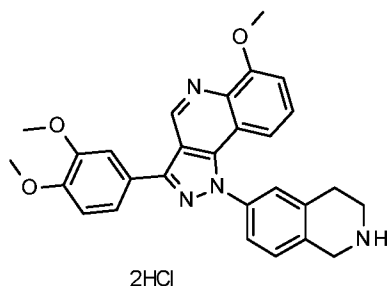
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 34*, с использованием 3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П24) вместо П23 и *трет*-бутил-5-бром-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилата вместо 1.31.1. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10,25 (шир. с, 2H), 9,79 (с, 1H), 8,41 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,84 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J_1 = 8,4$ Гц, $J_2 = 1,6$ Гц, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,59 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,68 (м, 4H), 3,89 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,60 (с, 3H).

[0342]Пример 40: 3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин дигидрохлорид (1,37)



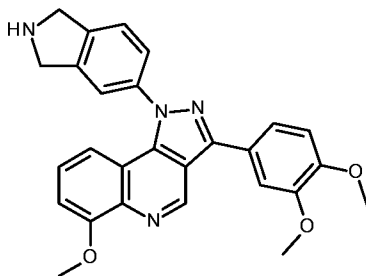
Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 34*, с использованием 3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П25) вместо П23. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 9,67 (брс, 2H), 9,60 (с, 1H), 7,70 (м, 3H), 7,57-7,66 (м, 3H), 7,53 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,40 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,49 (м, 2H), 3,22 (м, 2H).

[0343]Пример 41: 3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин дигидрохлорид (1,38)



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 34*, с использованием 3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П25) вместо П23 и *трет*-бутил-6-бром-3,4-дигидроизохинолина-2(1H)-карбоксилата вместо 1.31.1. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 9,90 (шир. с, 2H), 9,61 (с, 1H), 7,55-7,73 (м, 7H), 7,22 (г, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,16 (г, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,46 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,45 (м, 2H), 3,17 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H).

10 **[0344]Пример 42:** 1-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин дигидрохлорид (1.39)



Соединение синтезировали в соответствии с методом, описанным в *Примере 34*, с использованием 3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолина (П25) вместо П23 и *трет*-бутил-5-бром-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилата вместо 1.31.1. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10,32 (м, 2H), 9,61 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,75-7,81 (м, 2H), 7,73 (дд, $J_1 = 8,4$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J_1 = 8,4$ Гц, $J_2 = 0,8$ Гц, 1H), 4,68 (м, 4H), 4,13 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,88 (с, 3H).

20 **Биологические анализы**

[0345]Пример А. Первичный анализ для определения эффективности ингибирования ферментативной активности НРК1. Активность соединения определяли с использованием рекомбинантного белка НРК1 и субстрата ОБМ (оба:

Promega, кат. № V6398) в ферментативной реакции *in vitro*. Ферментативный метод, используемый для определения активности, представлял собой люминесцентный анализ с использованием микропланшетного фотометра ClarioStar Plus. Ферментативную реакцию проводили в аналитическом буфере (40 мМ TRIS-HCl pH 7,4-7,6, 20 мМ MgCl₂, 0,05 мМ ДТТ, 0,1 мг/мл БСА). Соединения дозировали на 384-луночном алмазном планшете (Axigen, кат. № P-384-120SQ-C-S) с использованием системы обработки жидкостей Biomek FX в 100-кратных растворах соединений в ДМСО. Двукратную смесь НРК1-ОБМ (конечная концентрация 0,64 нг/мкл НРК1 и 45 нг/мкл ОБМ) готовили в 1-кратном буфере для анализа и добавляли 5,5 мкл смеси в 384-луночную белую реакционную пластину с NBS (Corning, кат № 4513). Для отрицательного контроля использовали 5,5 мкл подложки ОБМ без НРК1 в 1-кратном буфере. Планшеты центрифугировали в течение 1 мин при 100 г. На следующем этапе соединения добавляли в реакционную пластину с помощью станции Biomek путем выполнения следующих шагов: 1 мкл 100-кратных соединений (в ДМСО) тщательно смешивали с 49 мкл 2-кратного 10 мкМ АТФ в аналитическом буфере, затем 5,5 мкл этой смеси добавляли в реакционную пластину, содержащую 5,5 мкл смеси НРК1-ОБМ. Планшеты центрифугировали в течение 1 мин при 100 г и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Потом добавляли 3 мкл реагента ADP-Glo (Promega, киназный анализ ADP-Glo™, кат. № V9102) на лунку. Планшеты инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли 6 мкл реагента для обнаружения киназ (Promega, киназный анализ ADP-Glo™, кат. № V9102) на лунку и измеряли люминесценцию с помощью микропланшетного фотометра. Далее % ингибирования использовали для вычисления значений IC₅₀. Значения Ki приведены в **таблице А**, где “А” соответствует значению Ki < 10,0 нМ, “Б” соответствует значению 10,0 нМ ≤ Ki < 20,0 нМ, “В” соответствует значению 20,0 нМ ≤ Ki < 50,0 нМ, а “Г” соответствует значению 50,0 нМ ≤ Ki.

[0346] Таблица А. Первичное ингибирование НРК1

Соединение №	НРК1 Ki
1.1	Б
1.3	Б
1.14	А
1.16	Б
1.17	Б
1.18	В

Соединение №	НРК1 Ki
1.21	Г
1.22	Г
1.24	Б
1.25	В
1.26	В
1.35	А
1.36	А

[0347] **Пример Б. Анализ на цитотоксичность MV4-11.** Значение CC_{50} определяли с помощью клеточных линий MV4-11 в питательной среде RPMI-1640 (PanEco кат. № С363). Соединения готовили с использованием 200-кратного исходного раствора с последовательным разбавлением в 100% ДМСО и получением 1-кратной конечной концентрации. Диспергируют 40 мкл в 384-луночных планшетах при концентрации 4000 клеток на лунку с помощью роботизированной лабораторной станции Biomek (Beckman). Перед добавлением соединений клетки инкубировали при температуре 37 °С. Планшет для разбавления готовили путем заливки 78 мкл соответствующей питательной среды с помощью роботизированной лабораторной станции Biomek (Beckman). Далее с помощью этой станции последовательно отбирали 2 мкл вещества и добавляли к 78 мкл питательной среды (40-кратное разбавление соединений). Оттуда брали 10 мкл и добавляли на планшеты к клеткам (5-кратное разбавление соединений). Планшеты инкубировали в течение 3 суток при температуре 37 °С. Через 3 дня в клетки добавляли 10 мкл CellTiter-Glo (Promega) и измеряли люминесценцию. Значения CC_{50} приведены в **таблице Б**, где “А” соответствует значению $CC_{50} < 50,0$ нМ, “Б” соответствует значению $50,0 \text{ нМ} \leq CC_{50} < 100,0$ нМ, “В” соответствует значению $100,0 \text{ нМ} \leq CC_{50} < 500,0$ нМ, а “Г” соответствует значению $500,0 \text{ нМ} \leq CC_{50}$.

[0348] **Таблица Б. MV4-11 Цитотоксичность**

Соединение №	MV4-11, CC_{50}
1.1	Г
1.3	В
1.14	Г
1.16	Б
1.17	Б
1.18	В
1.21	В
1.22	В
1.24	А

Соединение №	MV4-11, CC ₅₀
1.25	В
1.26	Б

[0349]Пример В. Анализ цитотоксичности MOLM-13. Анализ проводили в соответствии с методом, описанным в публикации . A. Elgamal et al. *J. Hematol. Oncol.* 2020, 13, 8 (<https://doi.org/10.1186/s13045-019-0821-7>). Значения CC₅₀ приведены в

5 Таблице В, где “А” соответствует значению CC₅₀ < 500,0 нМ, “Б” соответствует значению 500,0 нМ ≤ CC₅₀ < 1000,0 нМ, “В” соответствует значению 1000,0 нМ ≤ CC₅₀ < 5000,0 нМ, а “Г” соответствует значению 5000,0 нМ ≤ CC₅₀.

[0350]Таблица В. Цитотоксичность MOLM-13

Соединение №	MOLM-13, CC ₅₀
1.1	В
1.3	Г
1.16	А
1.18	Г
1.21	В
1.22	В
1.24	А
1.25	В
1.26	Б

10 [0351]Пример Г. Ингибирующая активность и цитотоксичность FLT3. Этот анализ использовался для определения эффективности ингибирования ферментативной активности FLT3. Соответствующее биохимическое ингибирование ферментативной активности FLT3 дикого типа, FLT3 D835Y и FLT3 ВТД измеряли с помощью рекомбинантных белковых конструкций киназных доменов посредством анализа киназы FLT3 на основе активности, направленного на скрининг соединений и профилирование с помощью радиометрического киназного анализа HotSpot™ (Reaction Biology). Пептидный субстрат [EAIYAARFAKKK]. Соединения растворяли до 10 мМ в ДМСО. Соединения тестировали в 10-дозовом режиме IC₅₀ с 3-кратным серийным разбавлением и при этом начинали с 0,3 мкМ. Контрольное соединение, ставроспорин, 15 тестировали в 10-дозовом режиме IC₅₀ с 4-кратным последовательным разбавлением и при этом начинали с 20 мкМ. Альтернативные контрольные соединения тестировали в 10-дозовом режиме IC₅₀ с 3-кратным серийным разбавлением и при этом начинали с 20

мкМ. Реакции проводили при концентрации АТФ, равной 1 мкМ. Расчетные значения K_i определяли по представленной ниже формуле, которая применима для конкурентных ингибиторов АТФ: $K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_m)$. Значения K_i приведены в **таблице Г**, где “А” соответствует значению $K_i < 0,5$ нМ, “Б” соответствует значению $0,5 \text{ нМ} \leq K_i < 2,0$ нМ, “В” соответствует значению $2,0 \text{ нМ} \leq K_i < 5,0$ нМ, а “Г” соответствует значению $5,0 \text{ нМ} \leq K_i$. В **таблице Д** показана цитотоксичность НЕК293.

[0352] Таблица Г. FLT3 ингибирующая активность замещенных 1Н-пиразоло [4,3-с] хинолинов формулы I(A-G).

Соединение №	K _i , нМ		
	FLT3 (дикого типа)	FLT3 (D835Y)	FLT3 (ВТД)
Гилтеретиниб	6.3*	12.98*	2*
1.31	А	А	Б
1.32	Б	Б	Г
1.33	Б	А	В
1.34	А	А	А
1.35	А	А	Б
1.36	А	А	Б

*- Данные взяты из публикации CN111646978(A)

10 **[0353] Таблица Д.** Цитотоксичность НЕК293. Значения CC_{50} приведены в **таблице Д**, где “А” соответствует значению $CC_{50} < 10,0$ мкМ, “Б” соответствует значению $10,0 \text{ нМ} \leq CC_{50} < 50,0$ мкМ, а “В” соответствует значению $50,0 \text{ мкМ} \leq CC_{50}$.

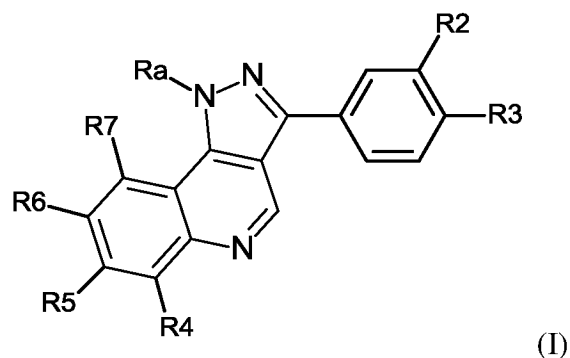
Соединение №	НЕК293, CC_{50}
1.31	А
1.32	Б
1.33	В
1.35	А
1.36	А

Эквиваленты

15 **[0354]** Специалисты, обладающие навыками в данной области техники, смогут распознать или выявить путем проведения самых рутинных экспериментов многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Предполагается, что такие эквиваленты будут включены в приведенные ниже пункты формулы изобретения.

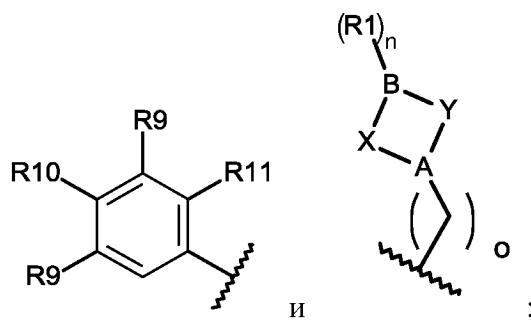
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, энантиомер, стереоизомер или таутомер

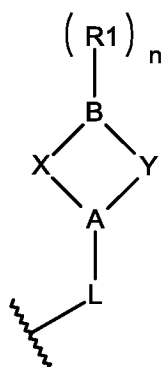
где:



R_a выбирают из

каждый R_1 выбирают независимо друг от друга из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкила), и $-N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

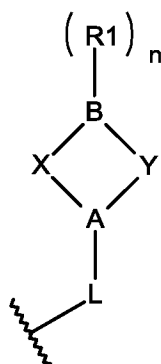
R_2 выбирают из H, галогена, C_{1-6} алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$ алкила)-, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mO$ -, гетероциклила, гетероциклил $(CH_2)_mO$ -, гетероарила, $-W$ -



X- R_1 и

, где R_2 необязательно замещен 1-6 группами R_8 ;

R_3 выбирают из H, галогена, C_{1-6} алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$ алкила)-, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mO$ -, гетероциклила, гетероциклил $(CH_2)_mO$ -, гетероарила, $-W$ -

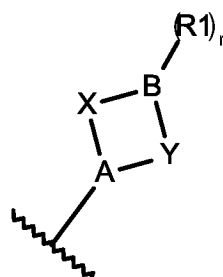


$X-R_1$ и $Y-R_2$, где R_3 необязательно замещен 1-6 группами R_8 ;

или R_2 и R_3 вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу $-K-X-M$;

каждый R_4 , R_5 , R_6 или R_7 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, $-CN$, C_{1-4} алкила, $-OH$, $-OR_8$, $-OCF_3$, $-COOR_8$, $-CONH_2$, $-CONHR_8$, $-CON(R_8)_2$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHR_8$, и $-SO_2N(R_8)_2$;

R_8 выбирают из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-8} циклоалкила; каждый R_9 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H,



галогена, C_{1-6} алкила, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкила или группы $-W$;

R_{10} выбирают из H, галогена, $-C_{1-6}$ алкила, $-OH$ или $-OC_{1-6}$ алкила;

или любой из R_9 и R_{10} вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу $-X-N(R_{12})-Y$;

R_{11} выбирают из H, галогена, $-C_{1-6}$ алкила, $-OH$ и $-OC_{1-6}$ алкила;

R_{12} выбирают из H или C_{1-6} алкила;

X в каждом случае независимо друг от друга выбирают из $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ и $-(CH_2)_3-$;

;

Y в каждом случае независимо друг от друга выбирают из $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ и $-(CH_2)_3-$;

;

A в каждом случае независимо друг от друга выбирают из CH или N;

B в каждом случае независимо друг от друга выбирают из CH, CH_2 , N, NH и O;

L в каждом случае независимо друг от друга выбирают из ординарной связи, -
(CH₂)_m-, -O(CH₂)_m- и -NH(CH₂)_m-;

W выбирают из O, S, NH и N(C₁₋₆алкила);

каждый K и M независимо друг от друга выбирают из O, S, SO, SO₂, CO, NH и NR₈;

m в каждом случае независимо друг от друга выбирают из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

n в каждом случае независимо друг от друга выбирают из 0 и 1;

o в каждом случае независимо друг от друга выбирают из 1, 2 и 3;

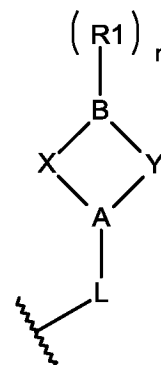
где:

арил представляет собой циклические ароматические углеводородные группы, которые имеют от 1 до 3 ароматических колец, сплавленных или соединенных друг с другом ординарной связью;

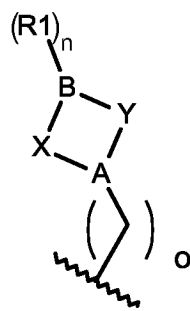
гетероарил представляет собой одновалентный моноциклический или полициклический ароматический радикал из 5-24 кольцевых атомов, содержащий один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O, S, P, Se или B, а остальные кольцевые атомы - C;

гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-10-членную моноциклическую, 7-12-членную бициклическую (сочлененные кольца, мостиковые кольца или спирокольца) или 11-14-членную трициклическую кольцевую систему (сочлененные кольца, мостиковые кольца или спирокольца), состоящую из одного или нескольких гетероатомов, независимо друг от друга выбранных из O, N, S, P, Se или B;

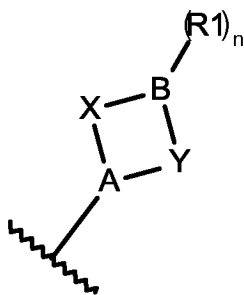
при условии, что соединение содержит по крайней мере одну из групп, выбранных из: R₂ или R₃ выбирают из (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mN(C₁₋₄алкил)-, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mO-,



гетероциклила, гетероциклил(CH₂)_mO-, гетероарила, -W-X-R₁ или ; или R₂ и R₃ вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами,

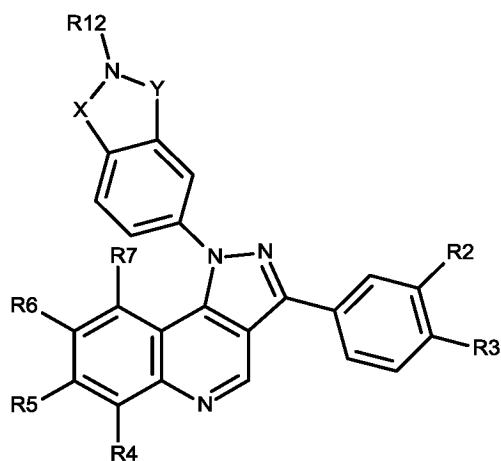


образуют группу -K-X-M-; или R_a равно ; или R_9 и R_{10} вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу -X-N(R_{12})-



Y-; или R_9 равно .

2. Соединение по пункту 1, по которому соединение имеет формулу I-A:



(I-A)

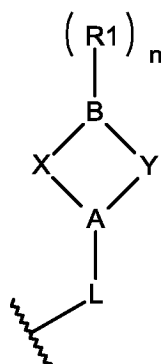
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, энантиомер, стереоизомер или таутомер,

где:

X выбирают из $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ и $-(\text{CH}_2)_3-$;

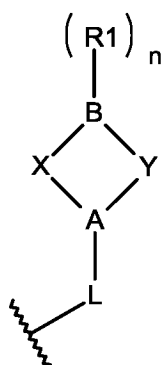
Y выбирают из $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ и $-(\text{CH}_2)_3-$;

R_2 выбирают из H, галогенов, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$ алкила)-, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mO$ -, гетероциклила, гетероциклил $(CH_2)_mO$ -, гетероарила, $-W$ -



X-R1 и $(R_2)_n$, где R_2 необязательно замещен 1-6 группами R_8 ;

R_3 выбирают из H, галогена, $-C_{1-6}$ алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$ алкила)-, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mO$ -, гетероциклил, гетероциклил $(CH_2)_mO$ -, гетероарила, $-W$ -



X-R1 или группы $(R_3)_n$, в которой каждый R_3 необязательно замещен 1-6 группами R_8 ;

или R_2 и R_3 вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу $-K-X-M$;

каждый R_4 , R_5 , R_6 и R_7 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, $-CN$, $-C_{1-4}$ алкила, $-OR_8$, $-OCF_3$, $-COOR_8$, $-CONH_2$, $-CONHR_8$, $-CON(R_8)_2$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHR_8$, $-SO_2N(R_8)_2$;

R_8 выбирают из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-8} циклоалкила;

$R_{12} = H$ или C_{1-6} алкил;

K и M независимо друг от друга выбирают из O, S, SO, SO_2 , CO, NH, NR_8 ;

A = CH или N;

B = CH, CH_2 , N, NH или O;

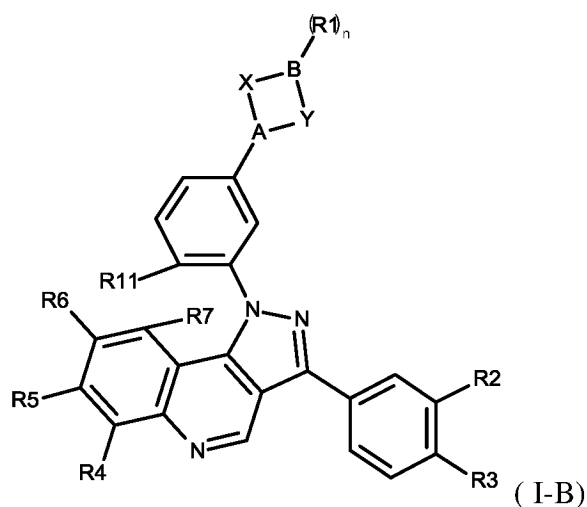
W = O, S, NH или $N(C_{1-6}$ алкил);

L = ординарная связь или $-OCH_2CH_2-$;

m – целое число, выбранное из следующих чисел: 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

n = 0 или 1.

3. Соединение по пункту 1, по которому соединение имеет формулу I-B:



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, энантиомер, стереоизомер или таутомер,

где:

A = CH или N;

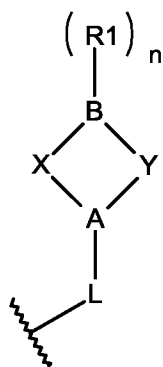
B = CH, CH₂, N, NH или O;

X = -CH₂-, -(CH₂)₂-, или -(CH₂)₃-;

Y = -CH₂-, -(CH₂)₂-, или -(CH₂)₃-;

R₁ выбирают из C₁₋₆алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкила) и -N(C₁₋₆алкила)₂;

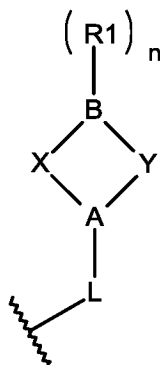
R₂ выбирают из H, галогена, -C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mN(C₁₋₄алкила)-, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mO-, гетероциклила, гетероциклил(CH₂)_mO-, гетероарила, -W-



X-R₁ и

, при этом каждый R₂ необязательно замещен 1-6 группами R₈;

R₃ выбирают из H, галогена, -C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mN(C₁₋₄алкила)-, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mO-, гетероциклила, гетероциклил(CH₂)_mO-, гетероарила, -W-



X-R₁ и , при этом каждый R₃ необязательно замещен 1-6 группами R₈;

или R₂ и R₃ вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу -K-X-M-;

каждый R₄, R₅, R₆, и R₇ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, -CN, C₁₋₄алкила, -OR₈, -OCF₃, -COOR₈, -CONH₂, -CONHR₈, -CON(R₈)₂, -SO₂OH, -SO₂NHR₈ и -SO₂N(R₈)₂;

R₈ выбирают из алкила C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₃₋₈ циклоалкила;

R₁₁ выбирают из H, галогена, OH, C₁₋₆алкила и -OC₁₋₆алкила;

K и M независимо друг от друга выбирают из O, S, SO, SO₂, CO, NH и NR₈;

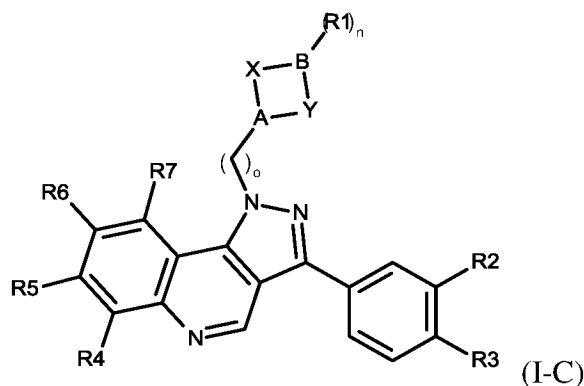
W = O, S, NH или N(C₁₋₆алкил);

L = ординарная связь или -OCH₂CH₂-;

m – целое число, выбранное из следующих чисел: 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

и n = 0 и 1.

4. Соединение по пункту 1, по которому соединение имеет формулу I-C:



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, энантиомер, стереоизомер или таутомер,

где:

A = CH или N;

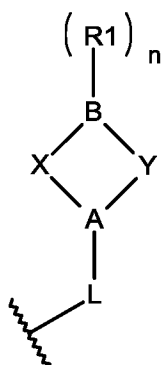
B = CH, CH₂, N, NH или O;

X = -CH₂-, -(CH₂)₂-, или -(CH₂)₃-;

Y = -CH₂-, -(CH₂)₂-, или -(CH₂)₃-;

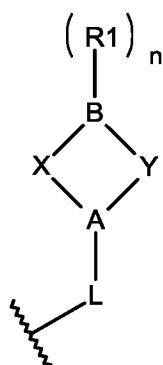
R₁ выбирают из C₁₋₆алкила, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкила) и -N(C₁₋₆алкила)₂;

R₂ выбирают из H, галогена, C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mN(C₁₋₄алкила)-, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mO-, гетероциклила, гетероциклил(CH₂)_mO-, гетероарила, -W-



X-R₁ и , где R₂ необязательно замещен 1-6 группами R₈;

R₃ выбирают из H, галогена, C₁₋₆алкила, -OC₁₋₆алкила, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mN(C₁₋₄алкила)-, (C₁₋₄алкил)₂N(CH₂)_mO-, гетероциклила, гетероциклил(CH₂)_mO-, гетероарила, -W-



X-R₁ и , где R₃ необязательно замещен 1-6 группами R₈;

или R₂ и R₃ вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу -K-X-M-;

каждый R₄, R₅, R₆, и R₇ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, -CN, C₁₋₄алкила, -OR₈, -OCF₃, -COOR₈, -CONH₂, -CONHR₈, -CON(R₈)₂, -SO₂OH, -SO₂NHR₈ и -SO₂N(R₈)₂;

R₈ выбирают из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₃₋₈ циклоалкила;

K и M независимо друг от друга выбирают из O, S, SO, SO₂, CO, NH и NR₈;

W = O, S, NH или N(C₁₋₆алкил);

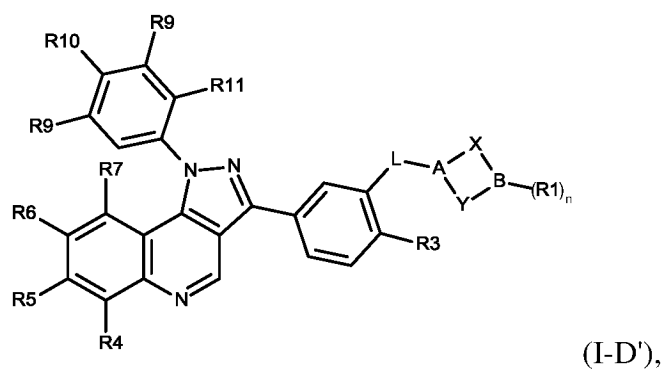
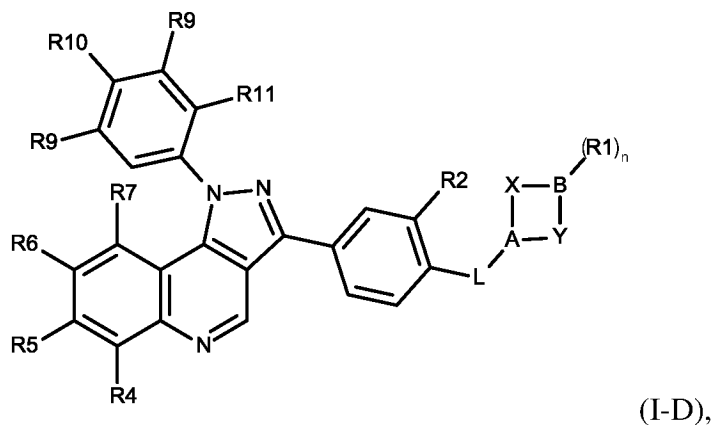
L = ординарная связь или -OCH₂CH₂-;

m – целое число, выбранное из следующих чисел: 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

n = 0 и 1;

и o = 1, 2 и 3.

5. Соединение по пункту 1, по которому соединение имеет формулу I-D или I-D':



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, энантиомер, стереоизомер или таутомер,

где:

A = CH или N;

B = CH, CH₂, N, NH или O;

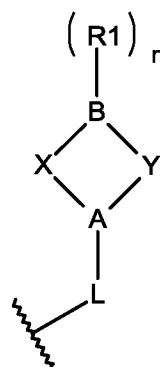
L = ординарная связь или -OCH₂CH₂-;

X выбирают из -CH₂-, -(CH₂)₂- и -(CH₂)₃-;

Y выбирают из -CH₂-, -(CH₂)₂- и -(CH₂)₃-;

каждый R₁ независимо друг от друга выбирают из C₁₋₆алкила, -NH(C₁₋₆алкила) и -N(C₁₋₆алкила)₂;

каждый R_2 и R_3 независимо друг от друга выбирают из H, галогена, C_{1-6} алкила, $-OC_{1-6}$ алкила, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$ алкила)-, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mO$ -, гетероциклила,



гетероциклил $(CH_2)_mO$ -, гетероарила, $-W-X-R_1$ и ;

где R_2 и R_3 каждый необязательно замещены 1-6 группами R_8 ;

каждый R_4, R_5, R_6 и R_7 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, $-CN$, C_{1-4} алкила, $-OR_8$, $-OCF_3$, $-COOR_8$, $-CONH_2$, $-CONHR_8$, $-CON(R_8)_2$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHR_8$, $-SO_2N(R_8)_2$;

R_8 выбирают из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-8} циклоалкила;

R_9 выбирают из H, галогена, C_{1-6} алкила, $-OH$ и $-OC_{1-6}$ алкила;

R_{10} выбирают из H, галогена, OH , C_{1-6} алкила и $-OC_{1-6}$ алкила;

или любой из R_9 и R_{10} вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу $-X-N(R_{12})-Y-$;

R_{11} выбирают из H, галогена, OH , C_{1-6} алкила и $-OC_{1-6}$ алкила;

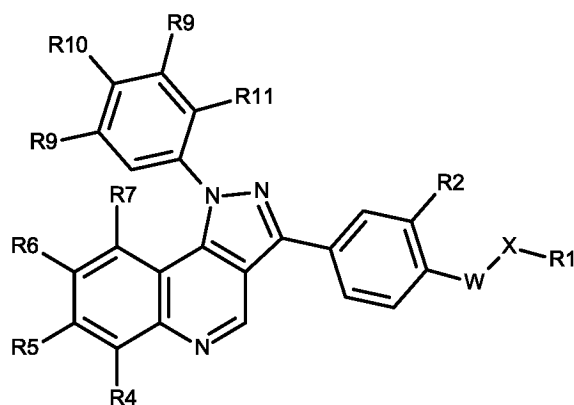
$R_{12} = H$ или C_{1-6} алкил;

$W = O, S, NH$ или $N(C_{1-6}$ алкил);

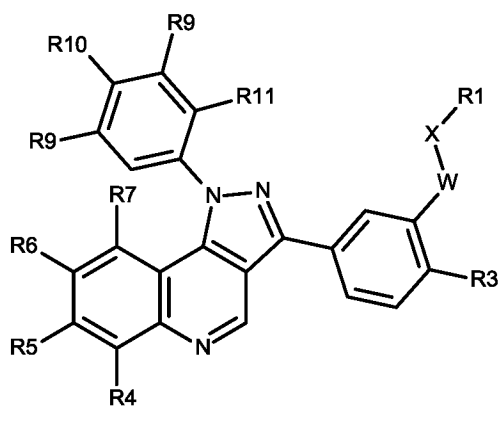
m – целое число, выбранное из следующих чисел: 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

$n = 0$ или 1.

6. Соединение по пункту 1, по которому соединение имеет формулу I-E или I-E':



(I-E),



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, энантиомер, стереоизомер или таутомер,

где:

R_1 выбирают из C_{1-6} алкила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкила) и $-N(C_{1-6}$ алкила) $_2$;

каждый R_2 и R_3 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, $-OC_{1-6}$ алкила, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$ алкила)-, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N(CH_2)_mO$ -, гетероциклила, гетероциклил $(CH_2)_mO$ - и гетероарила;

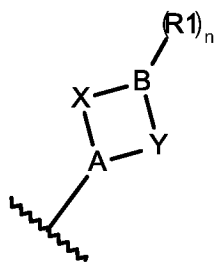
где R_2 и R_3 каждый необязательно замещен 1-6 группами R_8 ;

$W = O, S, NH$ или $N(C_{1-6}$ алкил);

каждый R_4, R_5, R_6 и R_7 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, $-CN$, C_{1-4} алкил, $-OH$, $-OR_8$, $-OCF_3$, $-COOR_8$, $-CONH_2$, $-CONHR_8$, $-CON(R_8)_2$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHR_8$ и $-SO_2N(R_8)_2$;

R_8 выбирают из алкила C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-8} циклоалкила;

каждый R_9 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H,



галогена, C_{1-6} алкила, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкила и ;

R_{10} выбирают из H, галогена, $-OH$, C_{1-6} алкил и $-OC_{1-6}$ алкил;

или каждый R_9 и R_{10} вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу $-X-N(R_{12})-Y-$;

$R_{11} = H$, галоген, OH , C_{1-6} алкил или $-OC_{1-6}$ алкил;

$R_{12} = H$ или C_{1-6} алкил;

$A = CH$ или N ;

B = CH, CH₂, N, NH или O;

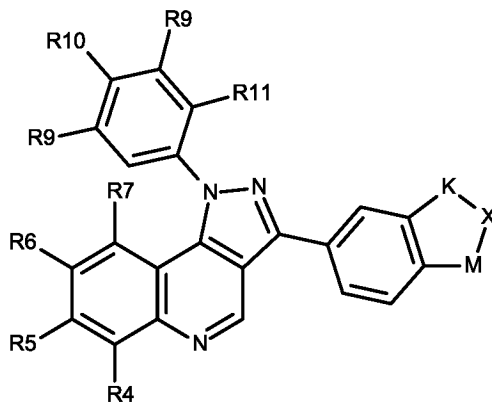
X = -CH₂- or -(CH₂)₂- или -(CH₂)₃-;

Y = -CH₂- or -(CH₂)₂- или -(CH₂)₃-;

m – целое число, выбранное из следующих чисел: 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

n = 0 или 1.

7. Соединение по пункту 1, по которому соединение имеет формулу I-F:



(I-F),

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, энантиомер, стереоизомер или таутомер,

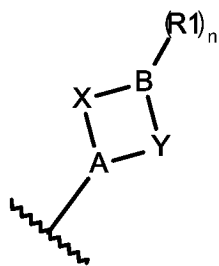
где:

каждый K и M независимо друг от друга выбирают из O, S, SO, SO₂, CO, NH и NR₈;

каждый R₄, R₅, R₆ и R₇ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, -CN, C₁₋₄алкила, -OR₈, -OCF₃, -COOR₈, -CONH₂, -CONHR₈, -CON(R₈)₂, -SO₂OH, -SO₂NHR₈ и -SO₂N(R₈)₂;

R₈ выбирают из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и C₃₋₈ циклоалкила;

каждый R₉ независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H,



галогена, C₁₋₆алкила, -OH, -OC₁₋₆алкила и

R₁₀ независимо друг от друга выбирают из H, галогена, OH, C₁₋₆алкила и -OC₁₋₆алкила;

или каждый R₉ и R₁₀ вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу -X-N(R₁₂)-Y-;

R₁₁ выбирают из H, галогена, OH, C₁₋₆алкила и -OC₁₋₆алкила;

$R_{12} = \text{H}$ или C_{1-6} алкил;

$A = \text{CH}$ или N ;

$B = \text{CH}, \text{CH}_2, \text{N}, \text{NH}$ или O ;

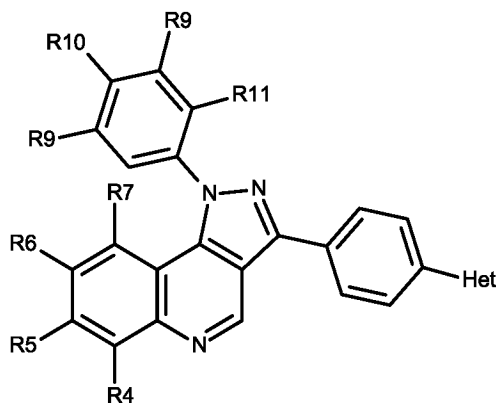
$X = -\text{CH}_2-$ или $-(\text{CH}_2)_2-$ или $-(\text{CH}_2)_3-$;

$Y = -\text{CH}_2-$ или $-(\text{CH}_2)_2-$ или $-(\text{CH}_2)_3-$;

m – целое число, выбранное из следующих чисел: 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

$n = 0$ или 1.

8. Соединение по пункту 1, по которому соединение имеет формулу I-G:



(I-G),

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, энантиомер, стереоизомер или таутомер,

где:

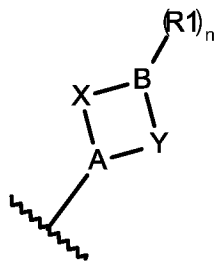
Het означает гетероцикл или гетероарил;

где Het необязательно замещен 1-6 группами R_8 ;

каждый R_4, R_5, R_6 и R_7 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H, галогена, $-\text{CN}$, C_{1-4} алкила, $-\text{OR}_8$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{COOR}_8$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}_8$, $-\text{CON}(\text{R}_8)_2$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}_8$ и $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_8)_2$;

R_8 выбирают из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-8} циклоалкила;

каждый R_9 независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из H,



галогена, C_{1-6} алкила, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ алкила и ;

R_1 выбирают из C_{1-6} алкила, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкила) и $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкила) $_2$;

R_{10} выбирают из H, галогена, OH, C_{1-6} алкила и $-\text{OC}_{1-6}$ алкила;

или каждый R_9 и R_{10} вместе с атомами, с которыми они связаны, и любыми промежуточными атомами образуют группу $-X-N(R_{12})-Y-$;

R_{11} выбирают из H, галогена, OH, C_{1-6} алкила и $-OC_{1-6}$ алкила;

$R_{12} = H$ или C_{1-6} алкил;

A = CH или N;

B = CH, CH_2 , N, NH или O;

X = $-CH_2-$ или $-(CH_2)_2-$ или $-(CH_2)_3-$;

Y = $-CH_2-$ или $-(CH_2)_2-$ или $-(CH_2)_3-$;

n = 0 или 1.

9. Соединение, выбранное из следующей группы:

1-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;

4-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}морфолин;

1-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-4-метилпиперазин;

1-{3-[8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;

1-{3-[8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]фенил}-4-метилпиперазин;

1-{3-[8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-4-метилфенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;

1-{3-[8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-4-метилфенил}-4-метилпиперазин;

1-{3-[3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-4-метилфенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;

1-{3-[3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-4-метилфенил}-4-метилпиперазин;

1-{3-[3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;

1-{3-[1-(2,3-диметилфенил)-8-метокси-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;

4-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}морфолин;

1-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-4-метилпиперазин;

1-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;

N-[3-(диметиламино)пропил]-4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-N-метиланилин;

4-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}пиридин;

4-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}морфолин;

1-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}-4-метилпиперазин;

1-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}пиперазин;

4-(4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенил)морфолин;

(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)диметиламин;

4-(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;

4-(3-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}пропил)морфолин;

3-(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;

3-(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;

3-(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;

3-(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолина;

7-[3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинлин;

6-[3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинлин;

5-[3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол;

7-[3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинлин;

6-[3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинлин;

5-[3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол;

7-[3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинлин;

6-[3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин;

5-[3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол;

4-{2-[3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]этил}морфолин;

1-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]фенил}пиперазин;

N-[3-(диметиламино)пропил]-3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-N-метиланилин;

4-(2-{5-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;

(2-{5-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)диметиламин;

(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)диметиламин;

4-(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;

4-(2-{5-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;

(2-{5-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)диметиламин;

[2-(2-метокси-4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил}фенокси)этил]диметиламин;

4-[2-(2-метокси-4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил}фенокси)этил]морфолин;

[2-(2-метокси-4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил}фенокси)этил]диметиламин;

4-[2-(2-метокси-4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил}фенокси)этил]морфолин;

4-[2-(2-метокси-5-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил}фенокси)этил]морфолин;

[2-(2-метокси-5-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил}фенокси)этил]диметиламин;

4-[2-(2-метокси-5-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил}фенокси)этил]морфолин;

[2-(2-метокси-5-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил}фенокси)этил]диметиламин;

4-(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;

4-(2-{4-[1-(2,4-диметилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;

4-(2-{4-[1-(2,3-диметилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;

4-(2-{4-[1-(2,5-диметилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;

4-(2-{4-[1-(3-хлор-2-метилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;

4-(2-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-(трифторметокси)-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]-2-метоксифенокси}этил)морфолин;

4-(2-хлор-4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил}фенил)морфолин;

1-(2-хлор-4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил}фенил)пиперазин;

1-(2-хлор-4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил}фенил)-4-метилпиперазин;

4-(2-хлор-4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил}фенил)морфолин;

1-(2-хлор-4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил}фенил)пиперазин;

1-(2-хлор-4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил}фенил)-4-метилпиперазин;

4-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]фенил}морфолин;

1-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]фенил}пиперазин;

1-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]фенил}-4-метилпиперазин;

4-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]фенил}морфолин;

1-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]фенил}пиперазин;

1-{2-хлор-4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]фенил}-4-метилпиперазин;

4-(4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил}фенил)морфолин;

1-(4-{8-метокси-1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил}фенил)-4-метилпиперазин;

1-(4-{1-фенил-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил}фенил)пиперазин;

1-{3-[3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-1-ил]фенил}-4-метилпиперазин;

или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или таутомер.

10. Соединение по пункту 1, выбранное из следующей группы:

1-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;

1-{3-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]фенил}-4-метилпиперазин;

1-{3-[1-(2,3-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;

1-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]фенил}-4-метилпиперазин;

1-{4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хиолин-3-ил]фенил}-N,N-диметилпиперидин-4-амин;

7-[3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинлин;

6-[3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинлин;

5-[3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол;

7-[3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинлин;

6-[3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинлин;

5-[3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или таутомер.

11. Соединение, выбранное из следующей группы:

3-(1,3-бензодиоксол-5-карбонил)-6-метокси-1Н-хинолин-4-он;

4-хлор-6-(трифторметокси)хинолин-3-карбальдегид;

8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;

6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;

3-йодо-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;

3-йодо-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;

3-йодо-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;

3-(3,4-диметоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;

3-(3,4-диметоксифенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;

3-(3,4-диметоксифенил)-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;

1-(5-хлор-2-метилфенил)-8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;

1-(5-хлор-2-метилфенил)-3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;

4-[1-(3-хлор-2-метилфенил)-8-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол;

1-(3-бромфенил)-3-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;

1-(3-бромфенил)-8-метокси-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[4,3-с]хинолин;

3-(3-бромфенил)-1-(2,3-диметилфенил)-8-метокси-пиразоло[4,3-с]хинолин;

3-(4-бром-3-хлор-фенил)-1-фенил-пиразоло[4,3-с]хинолин;

3-(4-бром-3-хлор-фенил)-8-метокси-1-фенил-пиразоло[4,3-с]хинолин;
3-(4-бром-3-хлор-фенил)-1-(3,4-диметилфенил)пиразоло[4,3-с]хинолин;
3-(4-бром-3-хлор-фенил)-1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-пиразоло[4,3-с]хинолин;
4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол;
4-[1-(3,4-диметилфенил)пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол;
2-метокси-4-(1-фенилпиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил)фенол;
2-метокси-4-(8-метокси-1-фенил-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил)фенол;
4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метил-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол;
4-[1-(2,4-диметилфенил)-8-метил-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол;
4-[1-(2,3-диметилфенил)-8-метил-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол;
4-[1-(2,5-диметилфенил)-8-метил-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол;
4-[1-(3,4-диметилфенил)-8-(трифторметокси)пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол;
5-[1-(3,4-диметилфенил)-8-метокси-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол;
5-[1-(3,4-диметилфенил)пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил]-2-метоксифенол;
2-метокси-5-(1-фенилпиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил)фенол;
2-метокси-5-(8-метокси-1-фенил-пиразоло[4,3-с]хинолин-3-ил)фенол,
используемые для приготовления соединения Формулы I.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или таутомер любого из пунктов 1-10 и фармацевтически приемлемый носитель.
13. Фармацевтическая композиция по пункту 12, содержащая дополнительное фармацевтически активное соединение.
14. Применение соединения по любому из пунктов 1-10 или фармацевтической композиции по пункту 12 или 13 для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с ингибированием гемопоэтической прогенитор киназы 1 (НРК1).
15. Применение соединения по любому из пунктов 1-10 или фармацевтической композиции по пункту 12 или 13 для лечения заболевания, расстройства или

- состояния, связанного с ингибированием гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3).
16. Применение соединения по любому из пунктов 1-10 или фармацевтической композиции по пункту 12 или 13 для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с ингибированием гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1) и расстройства или состояния, связанного с ингибированием гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3).
17. Способ ингибирования гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1), заключающийся во введении субъекту, нуждающемуся в лечении онкологического заболевания, соединения любого из пунктов 1-10 или фармацевтической композиции пункта 12 или 13.
18. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с ингибированием гемопозитической прогенитор киназы 1 (НРК1), заключающийся во введении субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения любого из пунктов 1-10 или фармацевтической композиции пункта 12 или 13.
19. Способ ингибирования FMS-подобного гена тирозинкиназы 3 (FLT3), заключающийся во введении субъекту, нуждающемуся в лечении онкологического заболевания, соединения любого из пунктов 1-10 или фармацевтической композиции пункта 12 или 13.
20. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с ингибированием гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3), заключающийся во введении субъекту, нуждающемуся в лечении, соединения любого из пунктов 1-10 или фармацевтической композиции пункта 12 или 13.
21. Способ по пункту 18, по которому заболевание, расстройство или состояние выбирают из онкологического заболевания, гиперпролиферативного заболевания или вирусной инфекции.

22. Способ по пункту 21, по которому заболевание, расстройство или состояние является онкологическим заболеванием, выбранным из рака мочевого пузыря, рака костей, рака мозга, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака толстой кишки, колоректального рака, рака пищевода, фибросаркомы, рака желудка, рака желудочно-кишечного тракта, рака головы, позвоночника и шеи, саркомы Капоши, рака почек, лейкемии, рака печени, лимфомы, меланомы, множественной миеломы, рака поджелудочной железы, рака полового члена, герминогенного рака яичка, карциномы тимомы, карциномы тимуса, рака легких, рака яичников, рака предстательной железы, лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) и хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов (ХЛЛ/ЛМЛ).
23. Способ по пункту 21, по которому заболевание, расстройство или состояние является инфекцией, вызванной вирусом, выбранным из аденовируса человека, цитомегаловируса человека, саркомы-ассоциированного вируса герпеса Капоши, вируса гепатита А (ВГА), вируса гепатита В (ВГВ), вируса гепатита С (ВГС), вируса Эпштейна-Барр, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), HPS-ассоциированных хантавирусов, вируса Син Номбре, ротавируса, эховируса, вируса ящура, вируса Коксаки, вируса Западного Нила, вируса Эбола, вируса реки Росс, вируса папилломы человека и коронавируса.
24. Способ по пункту 23, по которому вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом гепатита В (ВГВ).
25. Способ по пункту 23, по которому вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).
26. Способ по пункту 20, по которому заболевание, расстройство или состояние выбирают из онкологического заболевания, гиперпролиферативного заболевания.
27. Способ по пункту 26, по которому заболевание, расстройство или состояние является онкологическим заболеванием, выбранным из лейкемии.

28. Способ по пункту 27, по которому заболевание, расстройство или состояние является онкологическим заболеванием, выбранным из хронического миелолейкоза (ХМЛ) или рефрактерного острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).
29. Способ по любому из пунктов 14-27, по которому субъектом является млекопитающее.
30. Способ по пункту 29, по которому субъектом является человек.