

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039324

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.01.13

(21) Номер заявки
201992577

(22) Дата подачи заявки
2018.05.29

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 33/02 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(54) 5,6-КОНДЕНСИРОВАННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 62/513,211; 62/581,919

(32) 2017.05.31; 2017.11.06

(33) US

(43) 2020.03.31

(86) PCT/IB2018/053818

(87) WO 2018/220531 2018.12.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Йиричек Ян, Лерарио Изабель К.,
Лян Фан, Лю Сяодун, Мольтени
Валентина, Нэгл Адваит Суреш
(US), Нг Шуи Пирли (SG), Ратников
Максим, Смит Джеффри М., Се
Юнпин (US)

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

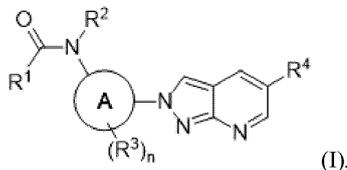
(56) WO-A1-2016193111

WO-A1-2015095477

WO-A1-2017025416

NOVINSON T. ET AL.: "NOVEL
HETEROCYCLIC NITROFURFURAL
HYDRAZONES. IN VIVO ANTITRYPANOSOMAL
ACTIVITY", JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,
vol. 19, no. 4, 1 January 1976 (1976-01-01), pages
512-516, XP002030876, ISSN: 0022-2623, DOI:
10.1021/JM00226A013 the whole document

(57) В изобретении представлены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



и пути их терапевтического применения. В изобретении дополнительно представлена фармацевтическая композиция.

B1

039324

039324

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 62/513211, поданной 31 мая 2017 г., и предварительной заявки на патент США № 62/581919, поданной 6 ноября 2017 г.; каждая из которых включена посредством ссылки в данный документ во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые обладают антипаразитарной активностью в отношении простейших класса кинетопластид.

Предпосылки изобретения

Лейшманиоз представляет собой заболевание, вызываемое паразитами, представляющими собой простейшие, которые относятся к роду *Leishmania*, и передаваемое при укусах некоторых видов moskitov. Существует четыре основных формы лейшманиоза. Кожный лейшманиоз является наиболее распространенной формой лейшманиоза. Висцеральный лейшманиоз - наиболее опасная форма, при которой паразиты мигрируют в жизненно важные органы, вызывается паразитом *Leishmania donovani* и является потенциально смертельным при отсутствии лечения. Он поражает до 12 млн людей по всему миру, при этом каждый год регистрируют 1,5-2 млн новых случаев. Частота возникновения висцеральной формы лейшманиоза по оценкам составляет 500000 новых случаев, и она является причиной 60000 смертей ежегодно.

Двумя основными средствами терапии висцерального лейшманиоза являются производные сурьмы стибоглюконат натрия (Pentostam[®]) и меглюмина антимонат (Glucantim[®]). Сتيبоглюконат натрия применяют в течение приблизительно 70 лет, и все более значимой проблемой является устойчивость к данному лекарственному средству. Кроме того, лечение является относительно длительным и болезненным и может обуславливать нежелательные побочные эффекты. На данный момент предпочтительным средством лечения является амфотерицин (AmBisome[®]). Другими альтернативными средствами лечения являются милтефосин (Impravido[®]) и паромомицин.

Амфотерицин (AmBisome) является дорогостоящим и предусматривает внутривенное введение. Паромомицин предусматривает внутримышечные инъекции в течение 3 недель; большую проблему представляет собой соблюдение режима лечения. Милтефосин является лекарственным средством, предназначенным для перорального применения, и было показано, что он является более эффективным и лучше переносимым, чем другие лекарственные средства. Однако существуют проблемы, связанные с применением милтефосина, которые обуславливаются его тератогенностью и фармакокинетикой. Было показано, что милтефосин намного более медленно выводится из организма, и его все еще можно было обнаружить через пять месяцев после окончания лечения. Присутствие субтерапевтических концентраций милтефосина в крови через более чем пять месяцев после лечения может способствовать отбору устойчивых паразитов; более того, необходимо пересматривать меры в отношении предотвращения тератогенных рисков милтефосина. В настоящее время нет вакцин, которые бы применяли в обычном порядке.

Болезнь Шагаса, также называемая американским трипаносомозом, представляет собой тропическое паразитарное заболевание, вызываемое простейшим класса жгутиковые *Trypanosoma cruzi*. *T. cruzi* обычно передается людям и другим млекопитающим кровососущими "поцелуйными клопами" из подсемейства *Triatominae* (семейство *Reduviida*). Ежегодно предположительно от 10 до 15 млн людей по всему миру инфицируются болезнью Шагаса, большинство из которых не знают, что они инфицированы. Ежегодно 14000 людей умирают вследствие заболевания. В Центральной и Южной Америке от болезни Шагаса умирает больше людей, чем от любого другого заболевания, вызванного паразитами, в том числе от малярии. По оценкам CDC в Соединенных Штатах Америки живет более 300000 человек, инфицированных *Trypanosoma cruzi*.

Симптомы болезни Шагаса изменяются в ходе протекания инфекции. На ранней, острой стадии симптомы являются слабовыраженными и обычно вызывают не более чем местное набухание в месте инфекции. Начальная острая фаза является восприимчивой к антипаразитарным средствам лечения с частотой выздоровления 60-90%. Через 4-8 недель у индивидуумов с активной инфекцией болезнь Шагаса переходит в хроническую фазу, которая является бессимптомной для 60-80% индивидуумов с хронической инфекцией в течение их жизни. Однако у оставшихся 20-40% инфицированных людей будут развиваться тяжело протекающие и иногда угрожающие жизни медицинские проблемы на протяжении их жизни.

Лечение болезни Шагаса сосредоточено на уничтожении паразита и на сдерживании признаков и симптомов. Доступными в настоящее время лекарственными средствами, которые применяют для лечения во время острой фазы болезни Шагаса, являются бензнидазол и нифуртимокс. После того как болезнь Шагаса переходит в хроническую фазу, лекарственные препараты перестают быть эффективными для излечения заболевания. Вместо этого лечение зависит от конкретных признаков и симптомов. Однако проблемы таких видов терапии, применяемых в настоящее время, включают их различные побочные эффекты, длительность лечения и необходимость в медицинском наблюдении во время лечения. Уже существует устойчивость к двум лекарственным средствам первой линии. Противогрибковое средство амфотерицин b было предложено в качестве лекарственного средства второй линии, но оно является до-

рогостоящим и относительно токсичным. Вакцины против болезни Шагаса не существует.

Африканский трипаносомоз человека (НАТ), также известный как африканская сонная болезнь, представляет собой трансмиссивное паразитарное заболевание, вызываемое простейшим *Trypanosoma brucei*. Существует два подвида, которые инфицируют людей: *T. b. gambiense* и *T. b. rhodesiense*, при этом первый является причиной более чем 95% известных случаев, и второй является причиной оставшихся известных случаев. Паразиты передаются людям через укусы мухи цеце (род *Glossina*), которая получила инфекцию от человека или от животных, являющихся переносчиками паразитов, патогенных для человека. Приблизительно 48000 людей умерло от сонной болезни в 2008 г. В результате усилий по предупреждению и ликвидации популяции мухи цеце общественные организации здравоохранения добились успеха в отношении контроля распространения заболевания; было зарегистрировано менее 10000 новых случаев в 2009 г. в соответствии с данными ВОЗ, что представляет собой значительное уменьшение по сравнению с предполагаемыми 300000 новых случаев в 1998 г.

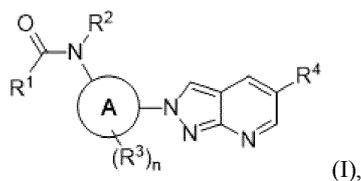
Симптомы африканского трипаносомоза возникают в две стадии. На первой стадии, известной как гемолимфатическая фаза, трипаносомы размножаются в подкожной ткани, крови и лимфе. Гемолимфатическая фаза характеризуется приступами лихорадки, головных болей, болей в суставах и зуда. На второй стадии, неврологической фазе, паразиты проходят через гематоэнцефалический барьер и инфицируют центральную нервную систему. На данной стадии появляются более очевидные признаки и симптомы заболевания (например, изменения поведения, спутанность, сенсорные нарушения и нарушенная координация). Нарушение цикла сна, из-за которого заболевание получило свое название, является важной особенностью второй стадии заболевания. Без лечения заболевание является неизбежно смертельным, при этом прогрессирующее психическое нарушение приводит к коме, системной органной недостаточности и смерти.

Для лечения сонной болезни зарегистрированы четыре лекарственных средства. Протокол зависит от стадии заболевания. В настоящее время стандартное лечение заболевания на первой стадии предусматривает внутривенное или внутримышечное введение пентамидина (в случае *T. b. gambiense*) или внутривенное введение сурамина (в случае *T. b. rhodesiense*). В настоящее время стандартное лечение заболевания на второй стадии предусматривает внутривенное введение меларсопрола или внутривенное введение меларсопрола в комбинации с пероральным введением нифуртимокса, внутривенным введением отдельно эфлорнитина или эфлорнитина в комбинации с нифуртимоксом. Все лекарственные средства обладают нежелательными или потенциально опасными побочными эффектами. Например, у 3-10% пациентов, которым вводили посредством инъекции меларсопрол (*Arsobal*[®]), развивалась реактивная энцефалопатия (конвульсии, прогрессирующая кома или психотические реакции), и 10-70% таких случаев приводят к смерти.

Таким образом, все еще остается необходимость в новых и лучших средствах лечения и средствах терапии для лейшманиоза, болезни Шагаса и НАТ.

Краткое описание изобретения

В определенных аспектах в данном документе представлено соединение формулы (I) или ее подформулы



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер;

где кольцо А представляет собой фенил или пиридинил;

R¹ выбран из

(a) C₁₋₆алкила, который не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₃₋₆циклоалкила;

(b) C₁₋₄алкокси, который не замещен или замещен C₁₋₄галогеналкилом;

(c) -NR^{5a}R^{5b}, где R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой водород, C₁₋₄алкил или C₁₋₄галогеналкил; или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца;

при этом 4-7-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкокси; или два заместителя при одном и том же или различных атомах кольца 4-7-членного гетероциклоалкила вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют спиро-, мостиковое или конденсированное кольцо В, присоединенное к 4-7-членному гетероциклоалкилу;

где кольцо В представляет собой C₃₋₆циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, в качестве атомов кольца;

или -NR^{5a}R^{5b} представляет собой -N(CD₃)₂;

(d) моноциклического C₃₋₆-циклоалкила, C₃₋₆-циклоалкенила или спиропентила; каждый из которых не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-галогеналкила и C₁₋₄-алкокси;

(e) фенила или 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца; каждый из которых не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-галогеналкила, ди-C₁₋₄-алкиламино-C₁₋₄-алкила, CD₃, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-гидроксиалкила, C₁₋₄-алкокси и C₃₋₆-циклоалкила;

R² и R⁷ независимо представляют собой водород или C₁₋₄-алкил;

R³ представляет собой водород или галоген, и

n равняется 0 или 1; и

R⁴ выбран из

(a) водорода;

(b) галогена;

(c) C₁₋₆-галогеналкила или C₁₋₆-алкила, который не замещен или замещен C₃₋₆-циклоалкилом;

(d) -NR^{6a}R^{6b}, где R^{6a} представляет собой водород или C₁₋₄-алкил; R^{6b} представляет собой водород, C₁₋₄-алкоксикарбонил, C₁₋₄-галогеналкил, C₃₋₆-циклоалкил или C₁₋₄-алкил, который не замещен или замещен C₁₋₄-алкокси; или

R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца;

при этом 4-7-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-галогеналкила, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, оксо, 1,1-диоксо, -C(O)-OR⁷ или 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; или два заместителя при одном и том же или различных атомах кольца 4-7-членного гетероциклоалкила вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют спиро-, мостиковое или конденсированное кольцо C, присоединенное к 4-7-членному гетероциклоалкилу;

где кольцо C выбрано из C₃₋₆-циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, в качестве атомов кольца; и при этом оно независимо не замещено или замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и оксо;

(e) C₃₋₆-циклоалкила;

(f) 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца; и при этом он не замещен или замещен -C(O)OR⁸ или -C(O)R⁸, где R⁸ представляет собой C₁₋₄-алкил, и фенил-C₁₋₄-алкил, который не замещен или замещен 1-2 заместителями, представляющими собой галоген; и

(g) 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца; который не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-гидроксиалкила и C₃₋₆-циклоалкила.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Соединения формулы (I) или ее подформулы в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли могут быть пригодными в качестве средства терапии для заболевания или состояния, при которых может наблюдаться благоприятный эффект в результате подавления роста и пролиферации паразитов класса кинетопластид. В одном аспекте в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или ее подформулы, его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер для применения при лечении, предупреждении, ингибировании, уменьшении интенсивности или устранении патологии и/или совокупности симптомов заболевания, вызванного паразитом класса кинетопластид.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлено применение соединения, выбранного из формулы (I) или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения у субъекта заболевания, вызываемого паразитом класса кинетопластид. Паразиты класса кинетопластид включают без ограничения паразитов рода *Leishmania*, например *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, *Leishmania major*; или паразитов рода *Trypanosoma*, например *Trypanosoma cruzi* и *Trypanosoma brucei*. Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут быть пригодными в лечении показания, выбранного из лейшманиоза, болезни Шагаса (также называемой американским трипаносомозом), более конкретно болезни Шагаса, вызванной простейшими *Trypanosoma cruzi*; и африканского трипаносомоза человека, более конкретно африканского трипаносомоза человека, вызванного простейшими *Trypanosoma brucei*.

Если не указано иное, термин "соединения по настоящему изобретению" означает соединения формулы I и ее подформулы, соли соединения, гидраты или сольваты соединений, соли, а также все стереоизомеры (в том числе диастереоизомеры и энантиомеры), таутомеры и изотопно-меченные соединения (в

том числе замещенные дейтерием). Соединения по настоящему изобретению дополнительно предусматривают полиморфы соединений формулы (I) (или ее подформулы) и их солей.

Подробное описание изобретения

Определения.

Используемые в данном документе термины в форме единственного числа и подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как форму единственного числа, так и форму множественного числа, если в данном документе не указано иное или нет явного противоречия с контекстом.

Используемый в данном документе термин "C₁₋₆алкил" означает углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, состоящий только из атомов углерода и водорода, не содержащий ненасыщенных связей, содержащий от одного до шести атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Термин "C₁₋₄алкил" следует истолковывать соответствующим образом. Используемый в данном документе термин "н-алкил" означает алкильный радикал с прямой цепью (неразветвленный), определенный в данном документе. Примеры C₁₋₆алкила включают без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил (-CH₂CH(CH₃)₂), втор-бутил (-CH(CH₃)CH₂CH₃), трет-бутил (-C(CH₃)₃), н-пентил, изопентил (-CH₂)₂CH(CH₃)₂), неопентил (-CH₂C(CH₃)₃), трет-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 2-пентанил (-CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃), н-гексил и т.п.

Используемый в данном документе термин "C₁₋₄алкиламино" означает радикал формулы -NH-R^a, где R^a представляет собой C₁₋₄алкильный радикал, определенный выше.

Используемый в данном документе термин "ди-(C₁₋₄алкил)амино" означает радикал формулы -N(R^a)-R^a, где каждый R^a представляет собой C₁₋₄алкильный радикал, который может быть одинаковым или отличающимся, как определено выше.

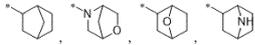
Используемый в данном документе термин "C₁₋₆алкокси" означает радикал формулы -OR_a, где R_a представляет собой C₁₋₆алкильный радикал, в целом определенный выше. Примеры C₁₋₆алкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, пентокси и гексокси.

Используемый в данном документе термин "C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкил" означает радикал формулы -R^a-O-R^a, где каждый R^a независимо представляет собой C₁₋₆алкильный радикал, определенный выше. Атом кислорода может быть связан с любым атомом углерода в любом алкильном радикале. Примеры C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкила включают без ограничения метоксиметил, метоксиэтил, этоксиэтил, 1-этоксипропил и 2-метоксибутил.

Используемый в данном документе термин "C₁₋₆алкоксикарбонил" означает радикал формулы -C(=O)-O-R^a, где R^a представляет собой C₁₋₆алкильный радикал, определенный выше.

"Арил", используемый в данном документе, означает 6-14-членную моноциклическую или полициклическую ароматическую сборку колец, где все атомы кольца представляют собой атомы углерода. Как правило, арил представляет собой 6-членную моноциклическую, 10-12-членную бициклическую или 14-членную конденсированную трициклическую ароматическую кольцевую систему. C_Xарил и C_{X-Y}арил, используемые в данном документе, описывают арильную группу, где X и Y показывают количество атомов углерода в кольцевой системе. C₆₋₁₄арилы включают без ограничения фенил, бифенил, нафтил, азуленил и антраценил.

"Кольцо с внутренним мостиком" или "мостиковые кольца", используемые в данном документе, означают полициклическую кольцевую систему, где атомы кольца, которые являются общими для двух колец, не являются непосредственно связанными друг с другом. Одно или несколько колец кольцевой системы могут включать C₃₋₆циклоалкил или 4-6-членные гетероциклические кольца, содержащие гетероатомы, выбранные из N, O и S, в качестве атомов кольца. Неограничивающие примеры колец с внут-

ренним мостиком включают адамантан, азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-3-ил,  и т.п.

Используемый в данном документе термин "циано" означает радикал * -C≡N.

Термин "циклоалкил" означает неароматическое карбоциклическое кольцо, которое представляет собой полностью гидрогенизированное кольцо, в том числе моно-, би- или полициклические, конденсированные, мостиковые или спирокольцевые системы. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, бицикло[1,1,1]пентанил, циклогексил, норборнил и кубанил.

Термин "конденсированное кольцо", используемый в данном документе, означает сборку нескольких колец, где кольца, составляющие сборку колец, связаны так, что атомы кольца, которые являются общими для двух колец, непосредственно связаны друг с другом. Сборки конденсированных колец могут быть насыщенными, частично насыщенными, ароматическими, карбоциклическими, гетероциклическими и т.п. Неограничивающие примеры обычных конденсированных колец включают декалин, нафталин, антрацен, фенантрен, индол, бензофуран, пурин, хинолин и т.п.

"Галоген" или "галогенид" означает бром, хлор, фтор или йод; предпочтительно фтор, хлор или бром.

Используемый в данном документе "C₁₋₆галогеналкил" означает C₁₋₆алкильный радикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими представляющими собой атом галогена радикала-

ми, определенными выше. Примеры C_{1-6} галогеналкила включают без ограничения трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,3-дибромпропан-2-ил, 3-бром-2-фторпропил и 1,4,4-трифторбутан-2-ил.

Термин "гетероарил" означает ароматические фрагменты, содержащие по меньшей мере один гетероатом (например, кислород, серу, азот или их комбинации) в 5-10-членной ароматической кольцевой системе. Примеры гетероарила включают без ограничения пирролил, пиразолил, индолил, индазолил, тиенил, фуранил, бензофуранил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, тиазолил, пуридил, бензимидазолил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, бензопиранил, бензотиофенил, бензоимидазолил, бензоксазолил и 1H-бензо[d][1,2,3]триазолил. Гетероароматический фрагмент может состоять из одного кольца или конденсированной кольцевой системы. Типичное одиночное гетероарильное кольцо представляет собой 5-6-членное кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и типичная конденсированная гетероарильная кольцевая система представляет собой 9-10-членную кольцевую систему, содержащую от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Конденсированная гетероарильная кольцевая система может состоять из двух гетероарильных колец, конденсированных вместе, или гетероарила, конденсированного с арилом (например, с фенилом).

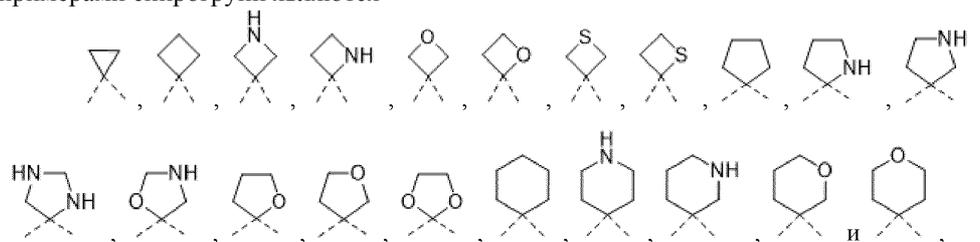
Используемый в данном документе термин "гетероатомы" означает атомы азота (N), кислорода (O) или серы (S). Если не указано иное, предполагается, что любой гетероатом с незаполненными валентностями имеет атомы водорода в достаточном количестве для заполнения валентностей, и если гетероатом представляет собой атом серы, он может быть неокисленным (S) или окисленным до S(O) либо S(O)₂.

Термин "гидроксил" или "гидрокси", используемый в данном документе, означает радикал -OH.

"Гетероциклоалкил" означает циклоалкил, определенный в данной заявке, при условии, что один или несколько указанных атомов углерода в кольце заменены на фрагмент, выбранный из -O-, -N=, -NH-, -S-, -S(O)- и -S(O)₂-. Примеры 3-8-членного гетероциклоалкила включают без ограничения оксиранил, азиридилил, азетидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидротиенил-1,1-диоксид, оксазолидинил, тиазолидинил, пирролидинил, пирролидинил-2-он, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолидинил, гексагидропиримидинил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил, тиоморфолинил, сульфано-морфолинил, сульфо-морфолинил и октагидропирроло[3,2-b]пирролил.

Термин "оксо", используемый в данном документе, означает двухвалентный радикал =O.

Термин "спиро" используемый в данном документе, включает C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членные гетероциклические кольца, содержащие один или два гетероатома, выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, где спирокольцо конденсировано с одним атомом углерода неароматического кольца, что делает атом углерода, общий для обоих колец, спироциклическим центром. Спирокольцо необязательно может быть замещено, как определено, например, галогеном, гидроксилом или C_{1-4} алкилом. Иллюстративными примерами спиро-групп являются



где пунктирные связи в каждой структуре представляют собой связи неароматического кольца, с которым у спироциклической группы есть один общий атом.

Упомянутое в данном документе выражение "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода заменен группой, отличной от водорода, при условии, что поддерживаются нормальные валентности, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Если заместитель представляет собой оксо (т.е. =O), то 2 атома водорода при атоме заменены. В случаях, если в соединениях по настоящему изобретению присутствуют атомы азота (например, амины), они могут быть превращены в N-оксиды посредством обработки окисляющим средством (например, mCPBA и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что, например, кетонная группа (-CH-C(=O)-) в молекуле может в результате таутомеризации переходить в ее енольную форму (-C=C(OH)-). Таким образом, подразумевается, что данное изобретение охватывает все возможные таутомеры, даже если структура изображает лишь один из них.

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любой составляющей или формуле соединения, ее определение в каждом случае является независимым от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-3 группами R, то указанная группа может быть незамещенной или замещенной не более чем тремя группами R, и в каждом случае R выбран независимо от определения R. Используемое в данном документе обозначение "x←*" обозначает

точку присоединения X к другой части молекулы.

Термин "IC₅₀", используемый в данном документе, означает молярную концентрацию ингибитора, которая обеспечивает 50% ингибирующего эффекта.

Термин "EC₅₀", используемый в данном документе, означает молярную концентрацию ингибитора или модулятора, который обеспечивает эффективность 50%.

Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" означает соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем в подходящей для местного или парентерального введения форме.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает вещество, пригодное в получении или применении фармацевтической композиции, и включает, например, подходящие разбавители, растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты, изотонические средства, буферные средства, эмульгаторы, средства, замедляющие абсорбцию, соли, стабилизаторы лекарственных средств, связующие, вспомогательные вещества, разрыхляющие средства, смазывающие средства, смачивающие средства, подсластители, ароматизирующие средства, красители и их комбинации, как будет известно специалистам в данной области техники (см., например, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

Используемые в данном документе термины "ингибировать", "ингибирование" или "ингибирующий" означают снижение или ослабление данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительное снижение исходной активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемый в данном документе термин "предупреждать", "осуществление предупреждения" или "предупреждение" любого заболевания или нарушения означает профилактическое лечение заболевания или нарушения или задержку возникновения или прогрессирования заболевания или нарушения.

Используемый в данном документе термин "субъект" означает приматов (например, людей, мужчин или женщин), собак, кроликов, морских свинок, свиней, крыс и мышей. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В других вариантах осуществления субъектом является человек.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению означает количество соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например снижение или подавление активности фермента или белка, или уменьшать тяжесть симптомов, облегчать состояния, замедлять или сдерживать прогрессирование заболевания, или предупреждать развитие заболевания и т.д. В одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении субъекту является эффективным в отношении (1) по меньшей мере частичного облегчения, подавления, предупреждения и/или снижения тяжести состояния, или нарушения, или заболевания, обусловленного пролиферацией паразита класса кинетопластид; или (2) снижения или подавления пролиферации паразита класса кинетопластид.

Используемый в данном документе термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" любого заболевания или нарушения означает облегчение или снижение тяжести заболевания или нарушения (т.е. замедление или остановку развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов); или снижение или уменьшение по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, ассоциированного с заболеванием или нарушением, в том числе таких, которые могут не ощущаться пациентом.

Варианты осуществления изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые обладают антипаразитарной активностью в отношении простейших класса кинетопластид. В частности, оно относится к соединениям, которые подавляют рост клеток паразита класса кинетопластид путем ингибирования паразитической протеасомы и, следовательно, являются применимыми в качестве средства терапии для лейшманиоза, болезни Шагаса и африканской сонной болезни.

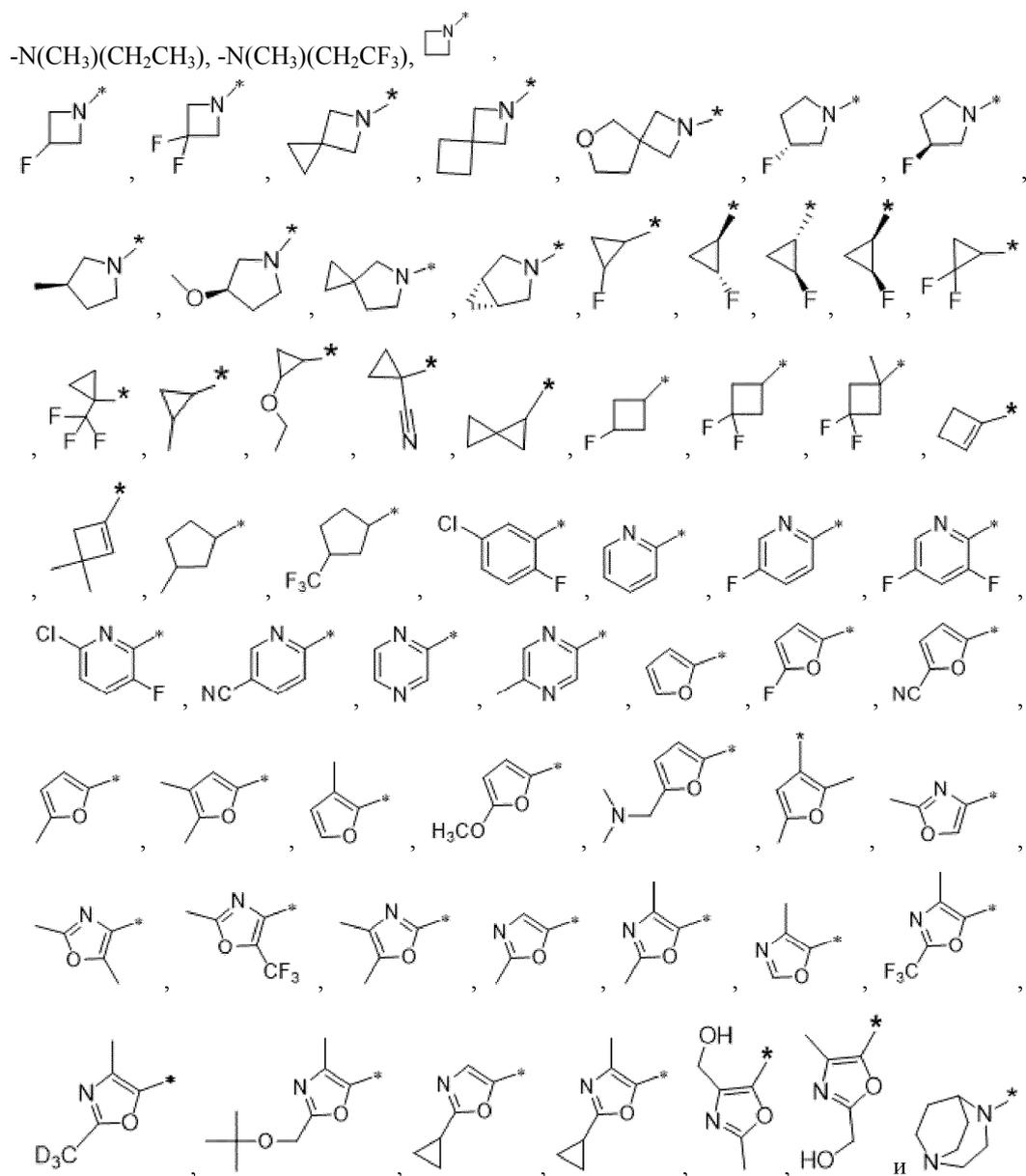
Различные (перечисленные) варианты осуществления настоящего изобретения описаны в данном документе. Признаки, описанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими описанными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления по настоящему изобретению.

Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в разделе "Краткое описание изобретения".

Вариант осуществления 2. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фенил.

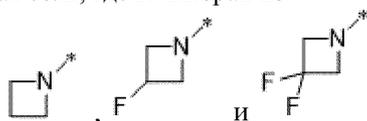
Вариант осуществления 3. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой пиридинил.

Вариант осуществления 4. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ выбран из -(CH₂)₁₋₃CF₃, -(CH₂)-CH(CH₃)-CF₃, -(CH₂)-C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₀₋₂-циклопропила, -(CH₂)₀₋₂-циклобутила, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -N(CD₃)₂,



Вариант осуществления 5. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой азетидинил, который не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₄алкила; или два заместителя при одном и том же атоме кольца азетидинила вместе с атомом кольца, к которому они оба присоединены, образуют спироциклопропил или спиротетрагидрофуранил, присоединенный к азетидинильному кольцу.

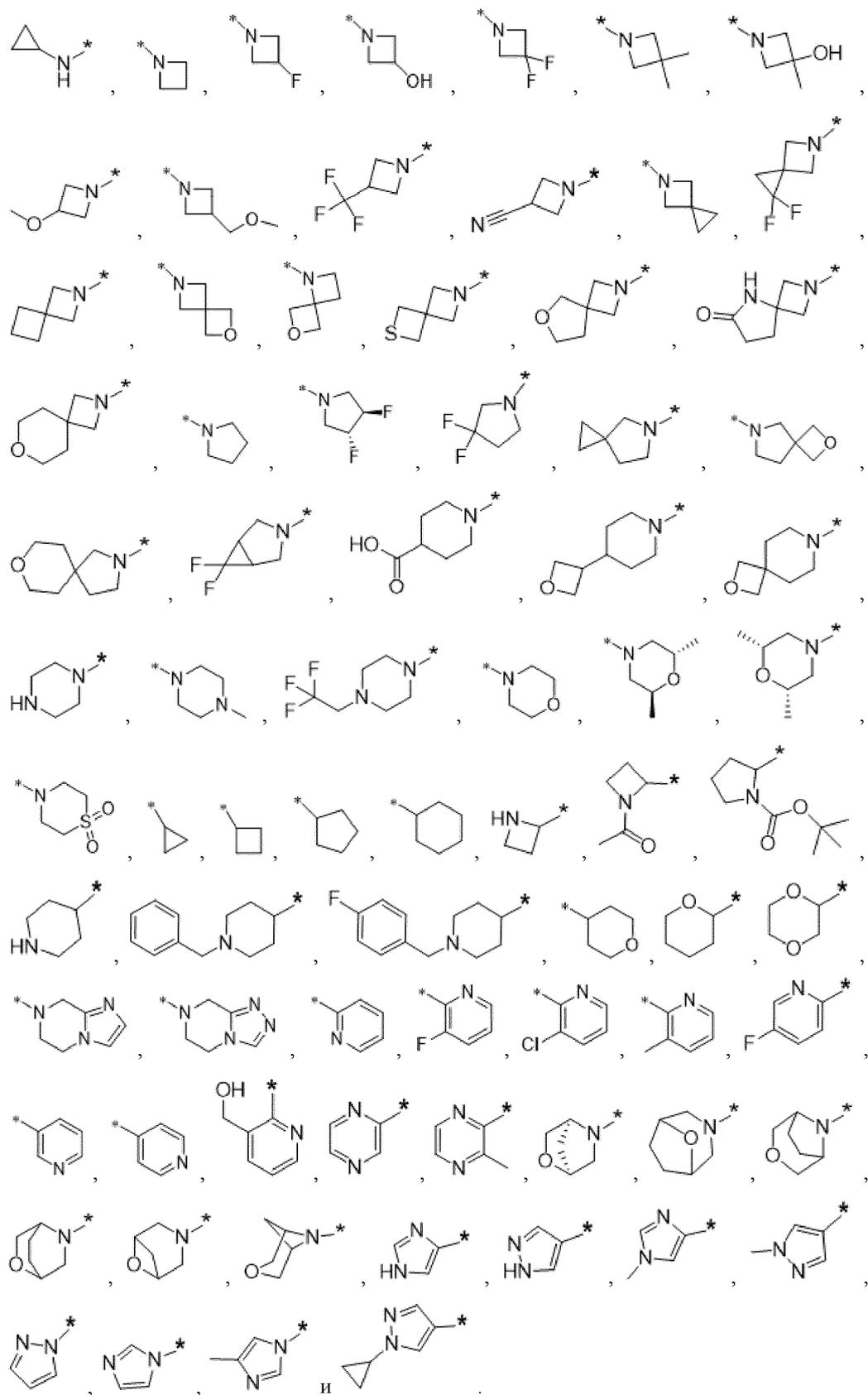
Вариант осуществления 6. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ выбран из



Вариант осуществления 7. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой галоген, и n равняется 1.

Вариант осуществления 8. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой фтор.

Вариант осуществления 9. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ выбран из водорода, хлора, брома, метила, изопропила, -(CH₂)₁₋₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₀₋₁C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)(CH₂)₁₋₂CH₃, -CH₂-циклобутила, -(CH₂)₀₋₁CF₃, -NH-(CH₂)₀₋₁CH₃, -N-(CD₃)₂, -N(CH₃)₂, -NH-CH-(CH₃)₂, -NH-(CH₂)-CH-(CH₃)₂, -NHC(O)OCH(CH₃)₂, -NH(CH₂)₂OCH₃,



Вариант осуществления 10. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-NR^{6a}R^{6b}$;

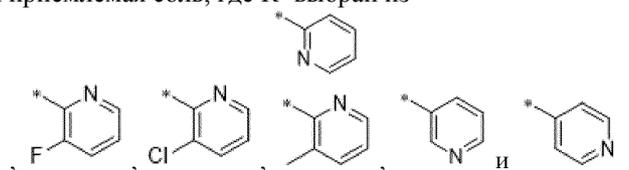
R^{6a} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{6b} представляет собой водород, C_{1-4} алкоксикарбонил или C_{1-4} алкил, который не замещен или замещен C_{1-4} алкокси; или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий 1-2 дополнительных гетероатома, независимо

выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца;

при этом 4-6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси и оксо; или два заместителя при одном и том же или различных атомах кольца 4-6-членного гетероциклоалкила вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют спиро-, мостиковое или конденсированное кольцо С, присоединенное к 4-6-членному гетероциклоалкилу; где кольцо С выбрано из C₃₋₆циклоалкила и 3-5-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, в качестве атомов кольца; и при этом кольцо С независимо не замещено или замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и оксо.

Вариант осуществления 11. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ выбран из



Вариант осуществления 12. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль;

где R¹ представляет собой азетидинил, который не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₄алкила; или два заместителя при одном и том же атоме кольца азетидинила вместе с атомом кольца, к которому они оба присоединены, образуют спироциклопропил или спиротетрагидрофуранил, присоединенный к азетидинильному кольцу;

R² представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

R³ выбран из галогена, и

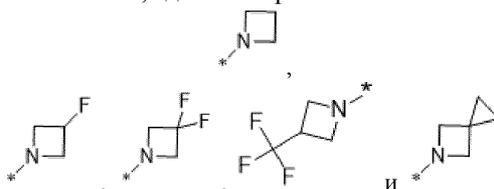
n представляет собой 1; и

R⁴ представляет собой -NR^{6a}R^{6b}, где R^{6a} представляет собой водород или C₁₋₄алкил; R^{6b} представляет собой водород, C₁₋₄алкоксикарбонил или C₁₋₄алкил, который не замещен или замещен C₁₋₄алкокси; или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца;

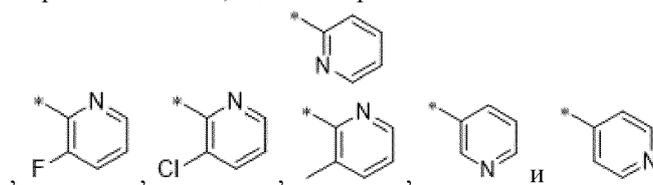
при этом 4-6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси и оксо; или два заместителя при одном и том же или различных атомах кольца 4-6-членного гетероциклоалкила вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют спиро-, мостиковое или конденсированное кольцо С, присоединенное к 4-6-членному гетероциклоалкилу;

где кольцо С выбрано из C₃₋₆циклоалкила; 3-5-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, в качестве атомов кольца; и при этом кольцо С независимо не замещено или замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и оксо.

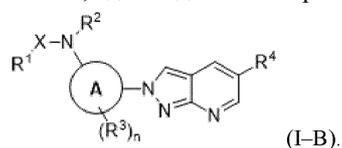
Вариант осуществления 13. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ выбран из



Вариант осуществления 14. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ выбран из



Вариант осуществления 16. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 15, где соединение характеризуется формулой (I-B)



Вариант осуществления 17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 15 или 16, где кольцо А представляет собой фенил.

Вариант осуществления 18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 15 или 16, где кольцо А представляет собой пиридинил.

Вариант осуществления 19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 15-18, где Х представляет собой -C(O)-.

Вариант осуществления 20. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 15-19, где R¹ представляет собой азетидинил, который не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₄алкила; или два заместителя при одном и том же атоме кольца азетидинила вместе с атомом кольца, к которому они оба присоединены, образуют спироциклопропил или спиротетрагидрофуранил, присоединенный к азетидинильному кольцу.

Вариант осуществления 21. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 20, где R¹ представляет собой



Вариант осуществления 22. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 20, где R¹ представляет собой



Вариант осуществления 23. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 20, где R¹ представляет собой



Вариант осуществления 24. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 15-23, где R³ выбран из галогена или C₁₋₄алкила, и n равняется 1.

Вариант осуществления 25. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 24, где R³ представляет собой галоген.

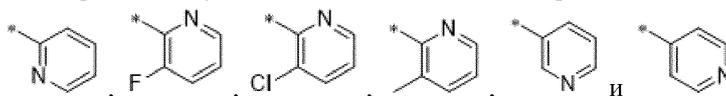
Вариант осуществления 26. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 25, где R³ представляет собой фтор.

Вариант осуществления 27. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 15-26, где R⁴ представляет собой -NR^{6a}R^{6b}; где R^{6a} представляет собой водород или C₁₋₄алкил; и R^{6b} представляет собой водород или C₁₋₄алкил, который не замещен или замещен C₁₋₄алкокси или C₁₋₄алкоксикарбонилем; или где R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца;

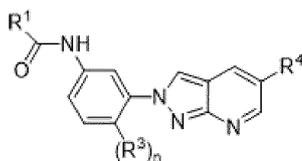
при этом 4-6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси и оксо; или два заместителя при одном и том же или различных атомах кольца 4-6-членного гетероциклоалкила вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют спиро-, мостиковое или конденсированное кольцо С, присоединенное к 4-6-членному гетероциклоалкилу;

где кольцо С выбрано из C₃₋₆циклоалкила; 3-5-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, в качестве атомов кольца; и 5-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N или O в качестве атомов кольца; и кольцо С не замещено или замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила и оксо.

Вариант осуществления 28. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 15-27, где R⁴ выбран из



Вариант осуществления 29. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 15, где соединение характеризуется формулой (ID)



ID,

где R^1 выбран из

(a) $-NR^{5a}R^{5b}$, где R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-5-членный гетероциклоалкил, который не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

(b) моноциклического 5-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, в качестве атомов кольца, и каждый из которых не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила;

R^3 представляет собой галоген или C_{1-4} алкил, и

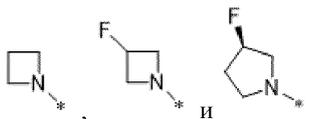
n равняется 0 или 1;

R^4 выбран из

(a) $-NR^{6a}R^{6b}$, где R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4- или 5-членный гетероциклоалкил, который не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила и C_{1-4} алкила; или 2 заместителя при одном и том же или различных атомах кольца 4- или 5-членного гетероциклоалкила вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют спирокольцо C, присоединенное к 4-5-членному гетероциклоалкилу, где кольцо C представляет собой C_{3-6} циклоалкил; и

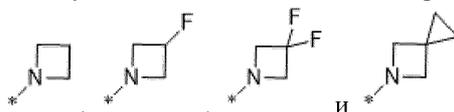
(b) 6-членного гетероарила, содержащего 1-2 атома азота в качестве атомов кольца, который не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

Вариант осуществления 30. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 29, где R^1 выбран из

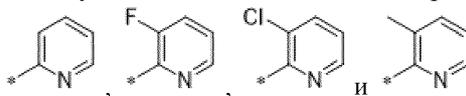


Вариант осуществления 31. Соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с одним из вариантов осуществления 29 или 30, где R^3 представляет собой фтор или хлор, и n равняется 1.

Вариант осуществления 32. Соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 29-31, где R^4 выбран из



Вариант осуществления 33. Соединение формулы (ID) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 29-31, где R^4 выбран из



Вариант осуществления 34. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из табл. 1.

Таблица 1

1	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
2	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
3	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
4	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
5	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
6	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
7	N-{4-Фтор-3-[5-(2-метилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
8	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(2-метилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
9	N-{3-[5-(Диметиламино)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
10	N-{3-[5-(Азетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}азетидин-1-карбоксамид
11	5-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
12	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}циклопропанкарбоксамид
13	2-Циклопропил-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}ацетамид
14	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(2-метилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
15	N-(3-{5-Циклопропил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
16	N-{4-Фтор-3-[5-(2-метилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
17	N-(3-{5-Циклопропил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-2,4-

	диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
18	N-(3-{5-Циклопентил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
19	N-(3-{5-Циклогексил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
20	N-(3-{5-Циклобутил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
21	N-{3-[5-(2,2-Диметилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
22	N-(3-{5-трет-Бутил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
23	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пентан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
24	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(2-метилбутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
25	N-{3-[5-(Бутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
26	N-{3-[5-(Циклобутилметил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
27	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-метилбутил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
28	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
29	N-(3-{5-Циклопропил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
30	N-(3-{5-Циклопентил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
31	N-(3-{5-Циклобутил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
32	N-{3-[5-(2,2-Диметилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
33	N-(3-{5-трет-Бутил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
34	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пентан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-

	ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
35	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(2-метилбутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
36	N-{3-[5-(Бутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
37	N-{3-[5-(Циклобутилметил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
38	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-метилбутил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
39	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
40	N-{4-Фтор-3-[5-(3-фторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
41	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(2-метилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
42	(3R)-N-(3-{5-Циклопропил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
43	(3R)-N-(3-{5-Циклопентил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
44	(3R)-N-(3-{5-Циклогексил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
45	(3R)-N-(3-{5-Циклобутил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
46	(3R)-N-{3-[5-(2,2-Диметилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
47	(3R)-N-(3-{5-трет-Бутил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
48	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пентан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
49	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(2-метилбутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
50	(3R)-N-{3-[5-(Бутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
51	(3R)-N-{3-[5-(Циклобутилметил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-

	фторфенил}-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
52	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-метилбутил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} пирролидин-1-карбоксамид
53	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} пирролидин-1-карбоксамид
54	N-{4-Фтор-3-[5-(2-метилпропил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} фуран-2-карбоксамид
55	N-(3-{5-Циклопропил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)фуран-2-карбоксамид
56	N-(3-{5-Циклопентил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)фуран-2-карбоксамид
57	N-(3-{5-Циклогексил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)фуран-2-карбоксамид
58	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-фторазетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} азетидин-1-карбоксамид
59	N-{3-[5-(2,2-Диметилпропил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил} фуран-2-карбоксамид
60	N-{4-Фтор-3-[5-(2-метилбутан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} фуран-2-карбоксамид
61	N-{3-[5-(Бутан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил} фуран-2-карбоксамид
62	N-{3-[5-(Циклобутилметил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил} фуран-2-карбоксамид
63	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилбутил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} фуран-2-карбоксамид
64	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} фуран-2-карбоксамид
65	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-5-метилпиразин-2-карбоксамид
66	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-3-метилциклопентан-1-карбоксамид
67	5-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} пиридин-2-карбоксамид
68	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2-

	метил-5-(трифторметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид
69	2-Циклопропил-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}ацетамид
70	3,5-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пиридин-2-карбоксамид
71	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-3-(трифторметил)циклопентан-1-карбоксамид
72	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2,5-диметилфуран-3-карбоксамид
73	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-4-метил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
74	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2,5-диметил-1,3-оксазол-4-карбоксамид
75	2-Циклопропил-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-1,3-оксазол-5-карбоксамид
76	2-Циклопропил-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-4-метил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
77	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2-метилоксолан-2-карбоксамид
78	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-4-метил-2-(трифторметил)-1,3-оксазол-5-карбоксамид
79	2-[(трет-Бутокси)метил]-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-4-метил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
80	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}оксан-2-карбоксамид
81	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-4,5-диметил-1,3-оксазол-2-карбоксамид
82	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пиридин-2-карбоксамид
83	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2-метил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
84	5-Циано-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пиридин-2-карбоксамид
85	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2-

	метил-1,3-оксазол-4-карбоксамид
86	6-Хлор-3-фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} пиридин-2-карбоксамид
87	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} пиазин-2-карбоксамид
88	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} оксолан-2-карбоксамид
89	5-Хлор-2-фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} бензамид
90	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} циклопропанкарбоксамид
91	N-(3-{5-Циклопропил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)азетидин-1-карбоксамид
92	N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил} азетидин-1-карбоксамид
93	N-(3-{5-Циклобутил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)азетидин-1-карбоксамид
94	N-{3-[5-(2,2-Диметилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил} азетидин-1-карбоксамид
95	N-{4-Фтор-3-[5-(пентан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} азетидин-1-карбоксамид
96	N-{3-[5-(Бутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил} азетидин-1-карбоксамид
97	N-{3-[5-(Циклобутилметил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил} азетидин-1-карбоксамид
98	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилбутил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} азетидин-1-карбоксамид
99	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} азетидин-1-карбоксамид
100	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} азетидин-1-карбоксамид
101	N-(3-{5-Циклобутил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
102	N-{3-[5-(2,2-Диметилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-

	фторфенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
103	N-(3-{5-трет-Бутил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
104	N-{4-Фтор-3-[5-(2-метилбутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
105	N-{3-[5-(Бутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
106	N-{3-[5-(Циклобутилметил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
107	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилбутил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
108	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
109	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-5-метилфуран-2-карбоксамид
110	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-5-метоксифуран-2-карбоксамид
111	5-[(Диметиламино)метил]-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
112	5-Циано-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
113	5-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
114	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-4,5-диметилфуран-2-карбоксамид
115	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-3-метилфуран-2-карбоксамид
116	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-1-бензофуран-2-карбоксамид
117	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-1-метилциклобутан-1-карбоксамид
118	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}циклобутан-1-карбоксамид
119	Метил-8-(4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-

	ил]фенил} карбамоил)кубан-1-карбоксилат
120	Метил-3-({4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил} карбамоил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат
121	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил} циклобутан-1-карбоксамид
122	N-{4-Фтор-3-[5-(морфолин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил} фуран-2-карбоксамид
123	Пропан-2-ил-N-{2-[2-фтор-5-(фуран-2-амидо)фенил]-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил} карбамаат
124	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил} азетидин-1-карбоксамид
125	N-(3-{5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
126	N-(3-{5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
127	(3R)-N-(3-{5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
128	N-(3-{5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
129	N-(3-{5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)азетидин-1-карбоксамид
130	N-(3-{5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)фуран-2-карбоксамид
131	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пирролидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил} азетидин-1-карбоксамид
132	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(морфолин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил} азетидин-1-карбоксамид
133	(3R)-N-{3-[5-(Диметиламино)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
134	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пирролидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил} пирролидин-1-карбоксамид
135	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(морфолин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил} пирролидин-1-карбоксамид
136	Пропан-2-ил-N-[2-(2-фтор-5-[(3R)-3-фторпирролидин-1-

	карбонил)амино}фенил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил]карбамат
137	N-{4-Фтор-3-[5-(морфолин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
138	Пропан-2-ил-N-(2-{5-[(азетидин-1-карбонил)амино]-2-фторфенил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил)карбамат
139	N-{4-Фтор-3-[5-(метиламино)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
140	N-{3-[5-(Диметиламино)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}фуран-2-карбоксамид
141	N-{4-Фтор-3-[5-(пирролидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
142	1-{4-Фтор-3-[5-(метиламино)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}-3-метилмочевина
143	1-{3-[5-(Диметиламино)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3,3-диметилмочевина
144	N-{3-[5-(Азетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
145	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(морфолин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
146	Пропан-2-ил-N-(2-{5-[(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)амино]-2-фторфенил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил)карбамат
147	N-{3-[5-(Азетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
148	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(оксан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
149	(3R)-N-{3-[5-(Азетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
150	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(оксан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
151	N-{3-[5-(Азетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}фуран-2-карбоксамид
152	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
153	N-{4-Фтор-3-[5-(метиламино)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-

	диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
154	N-{3-[5-(Диметиламино)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
155	N-{3-[5-(Азетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
156	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
157	N-{4-Фтор-3-[5-(пирролидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
158	N-{4-Фтор-3-[5-(морфолин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
159	Пропан-2-ил-N-{2-[5-(диметил-1,3-оксазол-5-амидо)-2-фторфенил]-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-5-ил}карбамаат
160	N-{4-Фтор-3-[5-(оксан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
161	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пирролидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
162	(3 <i>R</i>)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
163	N-{4-Фтор-3-[5-(пирролидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
164	N-{4-Фтор-3-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
165	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(оксан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
166	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
167	N-{3-[5-(Диметиламино)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
168	Пропан-2-ил-N-(2-{2-фтор-5-[(3-фторазетидин-1-карбонил)амино]фенил}-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-5-ил)карбамаат
169	N-{4-Фтор-3-[5-(оксан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
170	N-{3-[5-(Диметиламино)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]-4-

	фторфенил}азетидин-1-карбоксамид
171	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
172	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
173	4,4,4-Трифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}бутанамид
174	3,3,3-Трифторпропил-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}карбамат
175	N-{4-Фтор-3-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
176	N-{4-Фтор-3-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
177	N-(3-{5-[(2S,6S)-2,6-Диметилморфолин-4-ил]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
178	N-{3-[5-(1,1-Диоксо-гиоморфолино)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
179	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
180	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-a]пиазин-7-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
181	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
182	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
183	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
184	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
185	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[(2-метоксиэтил)амино]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
186	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{5Н,6Н,7Н,8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазин-7-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
187	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-фторпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-

	2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
188	N-{3-[5-(3-Хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
189	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
190	N-(3-{5-[(2R,6S)-2,6-Диметилморфолин-4-ил]-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
191	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
192	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
193	N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-3-фторазетидин-1-карбоксамид
194	N-(3-{5-[(3R,4R)-3,4-Дифторпирролидин-1-ил]-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
195	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
196	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
197	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
198	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[(2-метилпропил)амино]-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
199	N-{3-[5-(Этиламино)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
200	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[(пропан-2-ил)амино]-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
201	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
202	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
203	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
204	N-[3-(5-{6,6-Дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил}-2Н-пиразоло[3,4-

	b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-3-фторазетидин-1-карбоксамид
205	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
206	5-Циано-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
207	2-Этокси-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}циклопропан-1-карбоксамид
208	2,2-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}циклопропан-1-карбоксамид
209	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамид
210	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}циклобутанкарбоксамид
211	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2-метилциклопропан-1-карбоксамид
212	3,3,3-Трифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пропанамид
213	4,4,4-Трифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-3-метилбутанамид
214	5,5,5-Трифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пентанамид
215	3-Циклопропил-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пропанамид
216	2-Циклобутил-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}ацетамид
217	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-3,3-диметилбутанамид
218	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}циклобут-1-ен-1-карбоксамид
219	1-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-3,3-бис(2H ₃)метилмочевина
220	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксамид
221	(3R)-N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-

	ил]фенил}-3-метилпирролидин-1-карбоксамид
222	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-5-азаспиро[2.3]гексан-5-карбоксамид
223	(1R,5S)-N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид
224	3-Этил-1-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-3-метилмочевина
225	(3R)-N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-3-метоксипирролидин-1-карбоксамид
226	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксамид
227	1-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-3-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)мочевина
228	1-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-3,3-диметилмочевина
229	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид
230	N-(3-{5-[(2R,6S)-2,6-Диметилморфолин-4-ил]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
231	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
232	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
233	N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-3-фторазетидин-1-карбоксамид
234	N-(3-{5-[(3R,4R)-3,4-Дифторпирролидин-1-ил]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
235	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
236	1-(2-{2-Фтор-5-[(3-фторазетидин-1-карбонил)амино]фенил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
237	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
238	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[4-(оксетан-3-ил)пиперидин-1-ил]-2Н-пиразоло[3,4-

	b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
239	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{2-гиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид
240	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид
241	N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.4]гептан-5-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-3-фторазетидин-1-карбоксамид
242	N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.4]гептан-5-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-5-азаспиро[2,4]гептан-5-карбоксамид
243	N-[3-(5-{2-Азаспиро[3.3]гептан-2-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-3-фторазетидин-1-карбоксамид
244	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид
245	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид
246	N-[4-Фтор-3-(5-{6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]-6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксамид
247	трет-Бутил-2-(2-{5-[(азетидин-1-карбонил)амино]-2-фторфенил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)пирролидин-1-карбоксилат
248	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид
249	N-{3-[5-(Циклопропиламино)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
250	N-(4-Фтор-3-{5-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
251	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил)азетидин-1-карбоксамид
252	3,3-Дифтор-N-(4-фтор-3-{5-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
253	(3R)-3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)пирролидин-1-карбоксамид
254	N-(3-{5-Бром-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-5-азаспиро[2.3]гексан-5-карбоксамид
255	N-{3-[5-(3,3-Диметилазетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-

	фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
256	(1S,2R)-2-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}циклопропан-1-карбоксамид
257	N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]азетидин-1-карбоксамид
258	N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
259	(3R)-N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
260	N-{3-[5-(Диметиламино)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-5-азаспиро[2.3]гексан-5-карбоксамид
261	N-[3-(5-{1,1-Дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-3-фторазетидин-1-карбоксамид
262	N-{3-[5-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
263	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
264	N-{3-[5-(Азетидин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
265	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил)азетидин-1-карбоксамид
266	N-{3-[5-(3-Цианоазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
267	N-{3-[5-(1-Ацетилазетидин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
268	(1S,2R)-N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-2-фторциклопропан-1-карбоксамид
269	(1R,2S)-2-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}циклопропан-1-карбоксамид
270	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиперазин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
271	(1R,2S)-N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-2-фторциклопропан-1-карбоксамид
272	(1R,2S)-N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-

	ил)-4-фторфенил]-2-фторциклопропан-1-карбоксамид
273	(1S,2R)-2-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}циклопропан-1-карбоксамид
274	N-(4-Фтор-3-{5-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
275	(3R)-3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}фенил)пирролидин-1-карбоксамид
276	N-(3-{5-Хлор-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
277	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}-4-(гидроксиметил)-2-метил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
278	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}-2-(² H ₅)метил-4-метил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
279	N-(4-Фтор-3-{5-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}фенил)-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
280	N-{2-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]пиридин-4-ил}азетидин-1-карбоксамид
281	3,3-Дифтор-N-{2-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]пиридин-4-ил}азетидин-1-карбоксамид
282	N-[2-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)пиридин-4-ил]азетидин-1-карбоксамид
283	N-{4-Хлор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
284	N-{4-Хлор-3-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
285	N-{4-Хлор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
286	N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)-4-хлорфенил]азетидин-1-карбоксамид
287	N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
288	N-{4-Фтор-3-[5-(оксан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
289	N-{3-[5-(1,4-Диоксан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-

	фторфенил}азетидин-1-карбоксамид
290	N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}азетидин-1-карбоксамид
291	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-фторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
292	N-{4-Фтор-3-[5-(3-фторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
293	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиперидин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
294	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиразин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
295	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(1Н-имидазол-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
296	N-{3-[5-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
297	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(1Н-пиразол-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
298	N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
299	N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
300	(3R)-N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
301	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
302	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-фторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
303	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-фторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
304	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
305	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{1-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-4-ил}-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
306	N-(3-[5-[бис(°Н ₂)Метиламино]-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-

	фторфенил)азетидин-1-карбоксамид
307	N-(3-{5-[бис(²Н₃)Метиламино]-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
308	(3R)-N-(3-{5-[бис(²Н₃)Метиламино]-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
309	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-фторпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
310	N-{3-[5-(3-Хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
311	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
312	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-метилпиразин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
313	N-{4-Фтор-3-[5-(3-фторпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
314	N-(3-{5-[бис(²Н₃)Метиламино]-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
315	N-{3-[5-(3-Хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}азетидин-1-карбоксамид
316	(3R)-N-{3-[5-(3-Хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
317	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-фторпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
318	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-метил-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
319	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(1Н-пиразол-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
320	N-{4-Фтор-3-[5-(трифторметил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
321	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(трифторметил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
322	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(трифторметил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
323	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(1Н-имидазол-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-

	ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
324	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(трифторметил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
325	N-{3-[5-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
326	N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}циклопропанкарбоксамид
327	N-{4-Фтор-3-[5-(3-фторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}циклопропанкарбоксамид
328	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
329	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(5-фторпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
330	N-{4-Фтор-3-[5-(5-фторпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
331	N-{3-[5-(Диметиламино)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}циклопропанкарбоксамид
332	N-{4-Фтор-3-[5-(3-фторпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}циклопропанкарбоксамид
333	N-{3-[5-(3-Хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}циклопропанкарбоксамид
334	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2-(гидроксиметил)-4-метил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
335	N-(4-Фтор-3-{5-[3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
336	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
337	N-[3-[5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил]пирролидин-1-карбоксамид
338	N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}пирролидин-1-карбоксамид
339	(1R,2S)-N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-2-фторциклопропан-1-карбоксамид
340	(3R)-N-(2-{5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}пиридин-4-ил)-3-

	фторпирролидин-1-карбоксамид
341	N-{2-[5-(Пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]пиридин-4-ил}азетидин-1-карбоксамид
342	3-Фтор-N-{2-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]пиридин-4-ил}азетидин-1-карбоксамид
343	N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
344	N-{3-[5-(Пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
345	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}пиразин-2-карбоксамид
346	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}спиро[2.2]пентан-1-карбоксамид
347	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}-3,3-диметилциклобут-1-ен-1-карбоксамид
348	1-Циано-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}циклопропан-1-карбоксамид
349	(1S,2S)-2-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}циклопропан-1-карбоксамид
350	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}-3,3-диметилциклобут-1-ен-1-карбоксамид
351	N-(4-Фтор-3-(5-изопропил-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)фенил)-2,4-диметилксазол-5-карбоксамид
352	N-(4-Фтор-3-(5-фенил-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)фенил)-2,4-диметилксазол-5-карбоксамид
353	3,3-Дифтор-N-(4-фтор-3-(5-фенил-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид

Вариант осуществления 35. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 34, где указанное соединение выбрано из соединений 1-76, 78-79, 81-87, 89-115, 117-118 и 121-353 из табл. 1.

Вариант осуществления 36. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-35 и по меньшей мере одно вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 37. Комбинация, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-35 или фармацевтическую композицию на их основе в соответствии с вариантом осуществления 36 и одно или несколько терапевтически активных средств.

Вариант осуществления 38. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-35 или фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 36 для применения в терапии.

Вариант осуществления 39. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-35 или фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 36 для применения в лечении заболевания, выбранного из лейшманиоза, форм болезни Шагаса и африканского трипаносомоза человека.

Вариант осуществления 40. Применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-35 или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 36 в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, выбранного из лейшманиоза, форм болезни Шагаса и африканского трипаносомоза человека.

Вариант осуществления 41. Способ подавления роста и пролиферации паразита класса кинетопластид у субъекта, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-35.

Вариант осуществления 42. Способ лечения нарушения или заболевания, вызванных паразитом

класса кинетопластид, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-35 и необязательно в комбинации со вторым средством; где заболевание выбрано из лейшманиоза, форм болезни Шагаса и африканского трипаносомоза человека.

Вариант осуществления 43. Способ в соответствии с вариантом осуществления 42, где указанное заболевание представляет собой лейшманиоз, выбранный из висцерального лейшманиоза и кожного лейшманиоза.

Вариант осуществления 44. Способ в соответствии с вариантом осуществления 43, где указанное второе средство выбрано из стибоглоконата, меглюмина антимоноата, амфотерицина, милтефосина и паромомицина.

Вариант осуществления 45. Способ в соответствии с вариантом осуществления 42, где указанное заболевание представляет собой болезнь Шагаса; и при этом указанное второе средство выбрано из бензнидазола, нифуртимокса и амфотерицина.

Вариант осуществления 46. Способ в соответствии с вариантом осуществления 42, где указанное заболевание представляет собой африканский трипаносомоз человека; и при этом указанное второе средство представляет собой пентамидин, сурамин, меларсопрол, эфлорнитин и нифуртимокс.

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур соединения могут находиться в форме одного из возможных стереоизомеров или в виде их смесей, например в виде чистых оптических изомеров или в виде смеси стереоизомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от числа асимметрических атомов углерода. В настоящем изобретении подразумевается включение всех таких возможных стереоизомеров, в том числе рацемических смесей, смесей диастереоизомеров и оптически чистых форм. Оптически активные (R)- и (S)-стереоизомеры можно получать с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделять с применением традиционных методик. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. Если соединение содержит двузамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также подразумевается включение всех таутомерных форм.

Используемые в данном документе термины "соль" или "соли" означают соль присоединения кислот или присоединения основания соединения по настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" означает соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислотные и/или основные соли вследствие присутствия амино- и/или карбоксильных групп или подобных им групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из групп I-XII Периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получены из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I) или ее подформулы в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капрат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуролат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат-трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I) или ее подфор-

мул в форме соли натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка, меди, изопропиламина, бензатина, холината, диэтанолamina, диэтиламина, лизина, меглюмина, пиперазина или трометамина.

Любая формула, приведенная в данном документе, подразумевает немеченные формы, а также меченные изотопом формы соединений. Меченные изотопом соединения имеют структуры, изображенные с помощью формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся выбранными атомной массой или массовым числом. Изотопы, которые можно включать в соединения по настоящему изобретению, включают, например, изотопы водорода.

Кроме того, включение определенных изотопов, в частности дейтерия (т.е. ^2H или D), может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической устойчивостью, например увеличенным периодом полувыведения *in vivo*, или снижением требуемой дозировки, или улучшением терапевтического индекса или переносимости. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя соединения формулы (I). Концентрацию дейтерия можно определить по коэффициенту изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение распространенности изотопа и природной распространенности указанного изотопа. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению указан как дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия). Следует понимать, что термин "коэффициент изотопного обогащения" может использоваться в отношении любого изотопа таким же образом, как это описано для дейтерия.

Другие примеры изотопов, которые можно включать в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I соответственно. Однако следует понимать, что настоящее изобретение включает соединения, в которые включены один или несколько любых из вышеуказанных изотопов, включая, например, радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопно-меченные соединения применимы в метаболических исследованиях (с использованием ^{14}C), исследованиях кинетических параметров реакций (например, с использованием ^2H или ^3H), методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, ^{18}F или меченое соединение может быть особенно востребованным для исследований с помощью PET или SPECT. Изотопно-меченные соединения формулы (I), как правило, можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, аналогичных описанным в сопутствующих примерах и способах получения, с использованием подходящего изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Любой асимметрический атом (например, углерод или подобный) соединения(соединений) по настоящему изобретению может находиться в рацемической или энантимерно обогащенной форме, например в (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический атом характеризуется по меньшей мере 50% энантимерным избытком, по меньшей мере 60% энантимерным избытком, по меньшей мере 70% энантимерным избытком, по меньшей мере 80% энантимерным избытком, по меньшей мере 90% энантимерным избытком, по меньшей мере 95% энантимерным избытком или по меньшей мере 99% энантимерным избытком в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, находиться в цис- (Z)- или транс- (E)-форме.

Соответственно, как используется в данном документе, соединение по настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных стереоизомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например в виде по сути чистых геометрических (цис- или транс-) стереоизомеров, диастереоизомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси стереоизомеров могут быть разделены на основе физико-химических отличий составляющих компонентов на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереоизомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы посредством известных способов, например посредством разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активных кислоты или основания, и вы-

деления оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент таким образом может быть использован для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с помощью оптически активной кислоты, например винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, диацетилвинной кислоты, ди-О,О'-n-толуолвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфоновой кислоты. Рацемические продукты также могут быть разделены посредством хиральной хроматографии, например жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

Фармакология и применимость

В одном аспекте настоящее изобретение относится к низкомолекулярным соединениям формулы (I), которые целенаправленно воздействуют на протеасому паразитов класса кинетопластид и являются применимыми в качестве средства терапии; в частности, для предупреждения и лечения заболеваний и состояний, обусловленных инфекцией паразитами класса кинетопластид. Активность соединения по настоящему изобретению можно оценить с помощью способов *in vitro* и *in vivo*, описанных в разделе "Биологические анализы" ниже. Очевидно, что анализы иллюстрируют настоящее изобретение без ограничения каким-либо образом объема настоящего изобретения.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта в настоящем изобретении представлено применение соединения формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера в качестве средства терапии для заболевания или состояния, при которых может наблюдаться благоприятный эффект в результате подавления роста и пролиферации паразитов класса кинетопластид; и в изготовлении лекарственного препарата, например, для лечения заболевания, обусловленного ростом и пролиферацией паразита класса кинетопластид. В одном варианте осуществления заболевание, подлежащее лечению, выбрано из лейшманиоза, болезни Шагаса и африканского трипаносомоза человека. В другом варианте осуществления заболевание, подлежащее лечению, представляет собой лейшманиоз, вызванный паразитом, в том числе без ограничения *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, *Leishmania major*. В одном варианте осуществления заболевание, подлежащее лечению, представляет собой висцеральный лейшманиоз. В другом варианте осуществления заболевание, подлежащее лечению, представляет собой кожный лейшманиоз. В другом варианте осуществления заболевание, подлежащее лечению, представляет собой болезнь Шагаса, вызванную *Trypanosoma cruzi*. В еще одном варианте осуществления заболевание, подлежащее лечению, представляет собой африканский трипаносомоз человека, вызванный *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma brucei gambiense* или *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

В соответствии с вышеуказанным, в настоящем изобретении дополнительно представлен способ предупреждения или лечения лейшманиоза, болезни Шагаса или африканского трипаносомоза человека у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из формулы (I) или ее подформулы, его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера. Необходимая доза будет варьироваться в зависимости от пути введения, конкретного состояния, подлежащего лечению, и требуемого эффекта.

Фармацевтические композиции, дозировка и введение.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два таких фармацевтически приемлемых носителя, которые описаны в данном документе. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение (например, путем инъекции, инфузии, трансдермального или местного введения) и ректальное введение. Местное введение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно изготавливать в твердой форме (включая без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включающей без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Таблетки могут быть либо покрыты оболочкой, либо покрыты энтеросолюбильным покрытием в соответствии со способами, известными из уровня техники. Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из

- a) разбавителей, например лактозы, декстрозы, сахарозы, маннита, сорбита, целлюлозы и/или глицина;
- b) смазывающих средств, например диоксида кремния, талька, стеариновой кислоты, ее магниевой или кальциевой соли и/или полиэтиленгликоля; в случае таблеток также
- c) связующих, например алюмосиликата магния, крахмальной пасты, желатина, трагаканта, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидона; при необходимости
- d) разрыхлителей, например видов крахмала, агара, альгиновой кислоты или ее натриевой соли или шипучих смесей; и

е) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей. Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может быть представлена в однократной дозировке, состоящей приблизительно 1-1000 мг активного(активных) ингредиента(ингредиентов) для субъекта весом приблизительно 50-70 кг, или приблизительно 1-500 мг, или приблизительно 1-250 мг, или приблизительно 1-150 мг, или приблизительно 0,5-100 мг, или приблизительно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная доза соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста и индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляют, или их тяжести. Квалифицированный лечащий врач, клиницист или ветеринар может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предупреждения, лечения или подавления прогрессирования нарушения или заболевания.

Вышеупомянутые параметры дозировки являются очевидными в тестах *in vitro* и *in vivo* с применением преимущественно млекопитающих, например мышей, крыс, собак, нечеловекообразных обезьян или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в виде растворов, например водных растворов, и *in vivo* либо энтерально, либо парентерально, преимущественно внутривенно, например в виде суспензии или водного раствора. Дозировка *in vitro* может находиться в диапазоне от приблизительно 10^{-3} до 10^{-9} молярной концентрации. Терапевтически эффективное количество *in vivo* в зависимости от пути введения может находиться в диапазоне приблизительно 0,1-500 мг/кг или приблизительно 1-100 мг/кг.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в терапевтически эффективных количествах в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами (фармацевтические комбинации). Соединение по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо до, либо после их введения. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно от других средств, посредством такого же или иного пути введения, или же вместе с ними в одной и той же фармацевтической композиции. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

Продукты, представленные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (I) или ее подформулу, его фармацевтически приемлемую соль или его стереоизомер и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) вместе в той же фармацевтической композиции, или соединение формулы (I) и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) в отдельной форме, например, в виде набора. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или ее подформулу, его фармацевтически приемлемую соль или его стереоизомер и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства). Необязательно фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше. В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлен продукт, содержащий соединение формулы (I) и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлен набор, содержащий две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (I) или ее подформулу, его фармацевтически приемлемую соль или его стереоизомер. В одном варианте осуществления набор содержит средства для раздельного содержания указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, как правило, применяемая для упаковки таблеток, капсул и т.п. Набор по настоящему изобретению можно применять для введения различных лекарственных форм, например, для перорального и парентерального применения, для введения отдельных композиций с различными интервалами между введениями доз или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. В целях содействия соблюдению режима лечения набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

В видах комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или разными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство можно объединять в комбинированной терапии (i) до того, как комбинированный продукт попадает к врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под наблюдением врача) незадолго до введения; (iii) в самих пациентах, например, во время последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Соответственно, в настоящем изобретении представлено применение соединения формулы (I) для лечения заболевания или состояния, обусловленного ростом и пролиферацией паразита класса кинетопластид, где лекарственный препарат получен для введения с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также представлено применение другого терапевтического средства для лечения

заболевания или состояния, обусловленного ростом и пролиферацией паразита класса кинетопластид, где лекарственный препарат вводят с соединением формулы (I).

В настоящем изобретении также представлено применение соединения формулы (I) для лечения заболевания или состояния, обусловленного ростом и пролиферацией паразита класса кинетопластид, где пациент ранее (например, в течение 24 ч) подвергался лечению с помощью другого терапевтического средства. В настоящем изобретении также представлено применение другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, обусловленного ростом и пролиферацией паразита класса кинетопластид, где пациент ранее (например, в течение 24 ч) подвергался лечению с помощью соединения формулы (I).

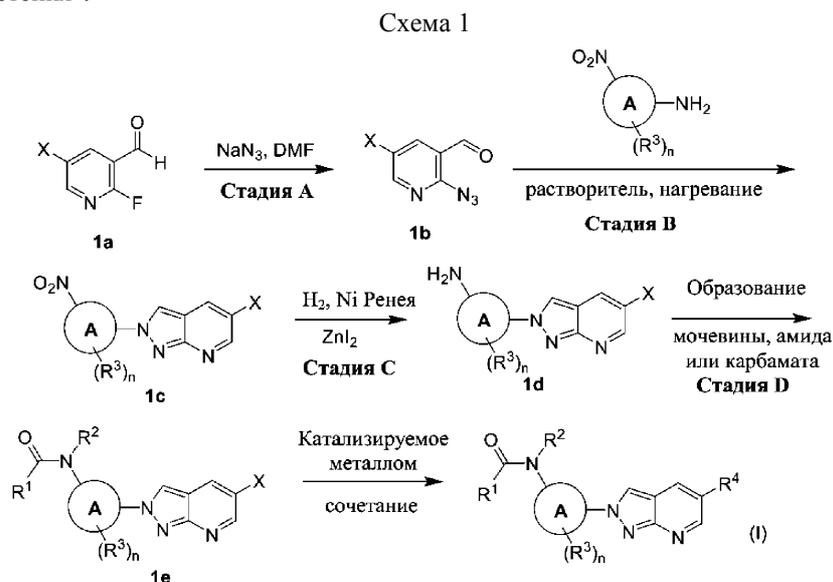
В одном варианте осуществления другое терапевтическое средство для лечения лейшманиоза выбрано из стибоглоконата, меглюмина антимоноата, амфотерицина, милтефосина и паромомицина. В одном варианте осуществления другое терапевтическое средство для лечения болезни Шагаса выбрано из бензнидазола, нифуртимокса и/или амфотерицина. В другом варианте осуществления другое терапевтическое средство для лечения африканского трипаносомоза человека выбрано из пентамидина, сурамина, меларсопрола, эфлорнитина и/или нифуртимокса. Если соединения по настоящему изобретению вводят в сочетании с другими видами терапии, дозировки совместно вводимых соединений, разумеется, будут варьировать в зависимости от типа применяемого дополнительного лекарственного средства, от конкретного применяемого лекарственного средства, от состояния, подвергаемого лечению, и т.д.

Получение соединений

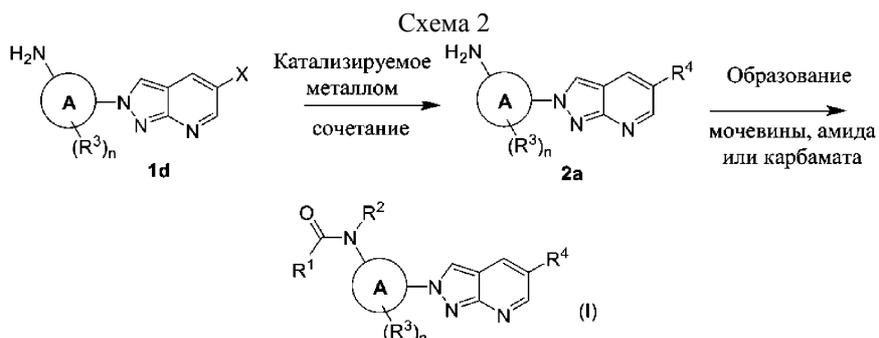
Соединения по настоящему изобретению можно получить с помощью ряда способов, известных специалисту в области органического синтеза, с учетом способов, схем реакций и примеров, представленных в данном документе. Для иллюстративных целей схемы реакций, изображенные ниже, обеспечивают возможные пути синтеза соединений по настоящему изобретению, а также ключевых промежуточных соединений. Для более подробного описания отдельных стадий реакции см. раздел "Примеры" ниже. Специалистам в данной области техники будет понятно, что могут применяться другие пути синтеза для синтеза соединений в соответствии с настоящим изобретением. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты изображены на схемах и рассмотрены ниже, они могут быть заменены другими исходными материалами и реагентами для обеспечения различных производных и/или условий реакции. Кроме того, многие из соединений, полученных посредством описанных ниже способов, можно дополнительно модифицировать с учетом настоящего изобретения с применением традиционных химических методик, широко известных специалистам в данной области техники. Все способы, описанные в данном документе, могут выполняться в любом подходящем порядке, если не указано иное, или это явно не противоречит контексту.

Соединения формулы (I) можно получать, как в общем проиллюстрировано на схемах 1-3 ниже, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и n определены в разделе "Краткое описание изобретения".

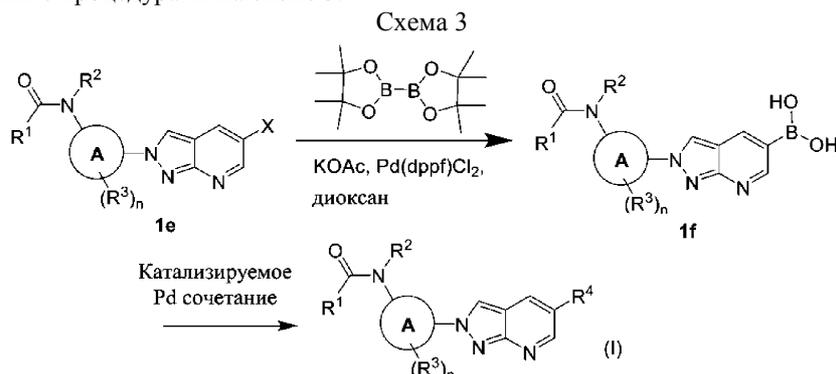
Соединения формулы (I) можно получать, как в общем проиллюстрировано на схема 1-3 ниже, где X представляет собой хлор, бром или трифторметил; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и n определены в разделе "Краткое описание изобретения".



В качестве альтернативы соединение формулы (I) можно получать из промежуточного соединения (Id) в соответствии с процедурами на схеме 2.



В качестве альтернативы соединение формулы (I) можно получать из промежуточного соединения (1e) в соответствии с процедурами на схеме 3.



Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант способов по настоящему изобретению, в котором промежуточный продукт, получаемый на любой его стадии, применяют в качестве исходного материала и проводят остальные стадии, или в котором исходные вещества получают *in situ* при условиях реакции, или в котором компоненты реакционной смеси применяют в форме их солей или оптически чистого вещества. Соединения по настоящему изобретению и промежуточные соединения также можно превращать друг в друга в соответствии со способами, общеизвестными специалистам в данной области техники.

Примеры

Раздел "Примеры" в данном документе всего лишь разъясняет настоящее изобретение и не ограничивает объем настоящего изобретения, заявленный в той или иной форме.

Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, все операции выпаривания осуществляют при пониженном давлении, как правило, от приблизительно 15 до 100 мм рт.ст. (= 20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждена с помощью стандартных аналитических способов, например микроанализа и спектроскопических характеристик, например, MS, IR, ЯМР.

Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидрирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, либо являются коммерчески доступными, либо их можно получить посредством способов органического синтеза, известных специалисту обычной квалификации в данной области техники (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volume 21). Также соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством способов органического синтеза, известных специалисту обычной квалификации в данной области техники, как показано в следующих примерах. При необходимости применяют традиционные защитные группы для защиты реакционноспособных функциональных групп в соответствии со стандартной практикой, например, см. у T.W. Greene и P.G.M. Wuts в "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1991.

Если не указано иное, то исходные материалы обычно доступны из коммерческих источников, которые не являются исключительными, таких как Aldrich Chemicals (Милуоки, Висконсин), TCI Fine Chemicals (Япония), Shanghai Chemhere Co., Ltd. (Шанхай, Китай), Aurora Fine Chemicals LLC (Сан-Диего, Калифорния), FCH Group (Украина), Lancaster Synthesis, Inc. (Виндхем, Нью-Гемпшир), Acros Organics (Фейр-Лоун, Нью-Джерси), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Корнуолл, Англия), Tugger Scientific (Принстон, Нью-Джерси), AstraZeneca Pharmaceuticals (Лондон, Англия), Chembridge Corporation (США), Matrix Scientific (США), Conier Chem & Pharm Co., Ltd (Китай), Enamine Ltd (Украина), Combi-Blocks, Inc. (Сан-Диего, США), Oakwood Products, Inc. (США), Apollo Scientific Ltd. (Великобритания), Allichem LLC. (США), Rieke Metals (США), Silicycle Inc (Канада) и Ukrorgsyntez Ltd (Латвия); или являются легко получаемыми с применением способов, общеизвестных специалистам в данной области техники (например, получаемыми с помощью способов, в общем описанных в Louis F. Fieser and Mary Fie-

ser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd-ed., Wiley-VCH Weinheim, Germany (1999) или Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая дополнения (также доступные с помощью онлайн-базы данных Beilstein).

Сокращения.

Сокращения, используемые в данном документе, определены следующим образом: "1x" означает один раз, "2x" означает дважды, "3x" означает трижды, "°C" означает градусы Цельсия, "водн." означает водный раствор, "Col" означает колонку, "экв." означает эквивалент или эквиваленты, "г" означает грамм или граммы, "мг" означает миллиграмм или миллиграммы, "л" означает литр или литры, "мл" означает миллилитр или миллилитры, "мкл" означает микролитр или микролитры, "н." означает нормальный, "М" означает молярный, "мкМ" означает микромолярный, "нМ" означает наномолярный, "моль" означает моль или моли, "ммоль" означает миллимоль или миллимоли, "мин" означает минуту или минуты, "ч" означает час или часы, "к.т." означает комнатную температуру, "ON" означает в течение ночи, "атм" означает атмосферу, "фунтов/кв.дюйм" означает фунтов на квадратный дюйм, "конц." означает концентрированный, "водн." означает водный раствор, "нас." или "насыщ." означает насыщенный, "MW" означает молекулярную массу, "mw" или "μwave" означает микроволновое излучение, "т.пл." означает точку плавления, "Wt" означает вес, "MS" или "Mass Spec" означает масс-спектрометрию, "ESI" означает масс-спектрометрию с ионизацией электрораспылением, "HR" означает высокое разрешение, "HRMS" означает масс-спектрометрию высокого разрешения, "LCMS" означает жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией, "HPLC" означает жидкостную хроматографию высокого давления, "RP HPLC" означает HPLC с обращенной фазой, "TLC" или "tlc" означает тонкослойную хроматографию, "ЯМР" означает ядерную магнитно-резонансную спектроскопию, "nOe" означает спектроскопию ядерного эффекта Оверхаузера, "1H" означает протон, "δ" означает дельта, "s" означает синглет, "d" означает дуплет, "t" означает триплет, "q" означает квартет, "m" означает мультиплет, "br" означает широкий, "Гц" означает герц, "ee" означает "энантиомерный избыток", и "α", "β", "R", "r", "S", "s", "E" и "Z" являются стереохимическими обозначениями, известными специалисту в данной области техники.

Следующие сокращения, применяемые в данном документе ниже, имеют соответствующие значения:

AIBN азобисизобутиронитрил
 Bn бензил
 Вос *трет*-бутоксикарбонил
 Вос₂O ди-*трет*-бутилдикарбонат
 Bu бутил
 Cs₂CO₃ безводный карбонат цезия
 CHCl₃ хлороформ
 DAST трифторид диэтиламиносеры
 DBA дибензилиденацетон
 DBU 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин
 DCM дихлорметан
 DIEA N, N-диизопропилэтиламин
 DMAP 4-диметиламинопиридин
 DMF диметилформаид
 DMSO диметилсульфоксид
 DPP дифенилфосфин
 DPPA дифенилфосфорилазид
 Dppf 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
 EA этилацетат
 Экв. эквивалент
 Et этил
 Et₂O диэтиловый эфир
 EtOH этанол
 EtOAc этилацетат
 FA муравьиная кислота
 HATU 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия
 гексафторфосфат
 HCl хлористоводородная кислота
i-Bu изобутил
i-Pr изопропил
 KOAc ацетат калия
 LiAlH₄ алюмогидрид лития
 Me метил
 mCPBA 3-хлорпероксибензойная кислота
 MeCN ацетонитрил
 MnO₂ диоксид марганца
 N₂ азот
 NaBH₄ борогидрид натрия
 NaHCO₃ бикарбонат натрия
 Na₂SO₄ сульфат натрия
 NBS *N*-бромсукцинимид
 Ph фенил
 PPh₃ трифенилфосфин
 Ph₃P=O трифенилфосфиноксид
 R_f фактор удерживания
 к. т. комнатная температура (°C)
 SFC сверхкритическая флюидная хроматография
t-Bu или Bu^t *трет*-бутил
 ТЗР® ангидрид пропанфосфоновой кислоты
 TEA триэтиламин
 TFA трифторуксусная кислота
 THF тетрагидрофуран
 Тгос 2,2,2-трихлорэтил

LCMS.

Способ 1.

Система для UPLC Acquity Waters:

Система управления бинарным градиентом Acquity с дегазатором.

Отделение колонки Acquity, установленное на 50°C.

Диодно-матричный детектор Acquity.

Автоматический дозатор HTS Pal Leap Technologies.

Хемиллюминесцентный детектор на азот (CLND) Antek.

Масс-спектрометр Waters 3100.

Колонка для HPLC: Synchronis C18 30×2,1 мм Thermo.

Подвижная фаза: (A) 95% H₂O/5% MeOH/IPA (75/25, об./об.) + 0,05% муравьиной кислоты, (B) MeOH/IPA (75/25, об./об.) + 0,035% муравьиной кислоты.

Градиент: 0,4 мл/мин, исходный 2% B в течение 1,0 мин, подъем до 95% B за 2,5 мин, до момента времени 4,0 мин, возврат к 2% B до момента времени 4,25 мин и до окончания цикла в момент времени 5,0.

Сканирование при MS: от 150 до 1000 а.е.м. за 1 с.

Диодно-матричный детектор: 190 нм - 400 нм.

Способ 2.

Система для UPLC Acquity Waters:

Система управления бинарным градиентом Acquity с дегазатором.

Отделение колонки Acquity, установленное на 50°C.

Диодно-матричный детектор Acquity.

Acquity ELSD.

Автоматический дозатор HTS Pal Leap Technologies.

Масс-детектор Waters Qda.

Колонка для HPLC: Acquity C18 1,7 мкм, 2,1×30 мм, Waters.

Подвижная фаза: (A) H₂O+0,05% TFA и (B) ацетонитрил+0,05% TFA.

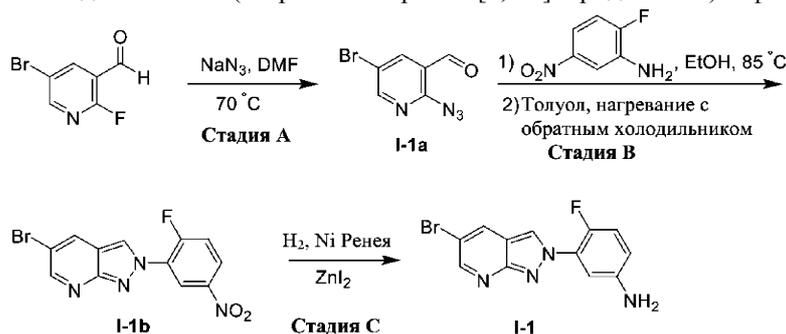
Градиент: 1 мл/мин, исходный 5% B в течение 0,1 мин, подъем до 95% B в течение 1,5 мин, выдерживание до момента времени 1,6 мин, затем до 100% B в момент времени 1,7 и возврат к 5% B до момента времени 1,9 мин и до окончания цикла в момент времени 2,25.

Сканирование при MS: от 160 до 1000 а.е.м. за 0,4 с.

Диодно-матричный детектор: 214 нм - 400 нм.

ЯМР. Протонные спектры регистрировали на Bruker AVANCE II 400 МГц с 5 мм кризондом QNP или Bruker AVANCE III 500 МГц с 5 мм зондом QNP, если не указано иное. Химические сдвиги приведены в ppm относительно диметилсульфоксида (δ 2,50), хлороформа (δ 7,26), метанола (δ 3,34) или дихлорметана (δ 5,32). Небольшое количество сухого образца (2-5 мг) растворяли в подходящем дейтерированном растворителе (1 мл).

Промежуточное соединение 1. 3-(5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)-4-фторанилин (I-1)



Стадия А. Перемешивали реакционную смесь NaN_3 (8 г, 122,5 ммоль, 1 экв.), 5-бром-2-фторпиридин-3-карбальдегида (25 г, 122,5 ммоль, 1 экв.) в DMF (250 мл) при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и выливали в ледяную воду (500 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 6). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (300 мл × 3), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растирали с Et₂O (100 мл) с получением соединения I-1a в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,26-10,46 (m, 1H), 10,12 (d, J=1,51 Гц, 1H), 8,64 (d, J=1,51 Гц, 1H).

С целью безопасного обращения с низкомолекулярными азидами данную реакцию проводили в нескольких партиях и объединяли для применения на стадии В.

Стадия В. Перемешивали реакционную смесь соединения I-1a (30 г, 132,1 ммоль, 1 экв.) и 2-фтор-5-нитроанилина (20,6 г, 132,1 ммоль, 1 экв.) в EtOH (500 мл) при 85°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Ре-

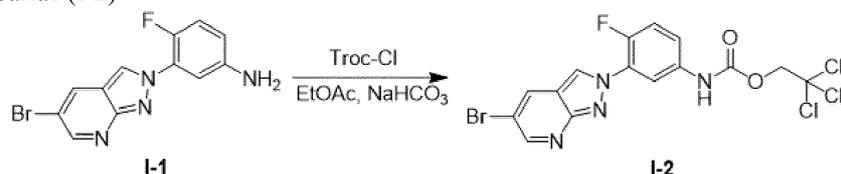
акционную смесь концентрировали *in vacuo*. Добавляли толуол (700 мл) в неочищенный материал и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 50% EtOH в DCM. Полученный материал растирали с EtOH (100 мл) с получением соединения 1-1b в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,04 (d, J=2,26 Гц, 1H), 8,85 (dd, J=6,53, 3,01 Гц, 1H), 8,79 (d, J=2,26 Гц, 1H), 8,60-8,71 (m, 1H), 8,47 (dt, J=9,03, 3,39 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=10,54, 9,29 Гц, 1H).

Стадия С. Перемешивали реакционную смесь соединения 1-1b (25 г, 74,2 ммоль, 1 экв.), диодидинка (9,5 г, 29,7 ммоль, 0,4 экв.) и Ni Реня (50 г, 583,6 ммоль, 7,9 экв.) в THF (500 мл) при 20°C в течение 12 ч в атмосфере H₂ при давлении 15 фунтов/кв.дюйм. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH (450 мл), фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (200 мл × 3). Фильтрат концентрировали и растирали с водой (500 мл), высушивали *in vacuo* с получением соединения I-1 в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,81 (br d, J=1,51 Гц, 1H), 8,71 (br d, J=1,76 Гц, 1H), 8,58 (br d, J=1,76 Гц, 1H), 7,10-7,41 (m, 2H), 6,56-6,85 (m, 1H), 5,45 (br s, 2H).

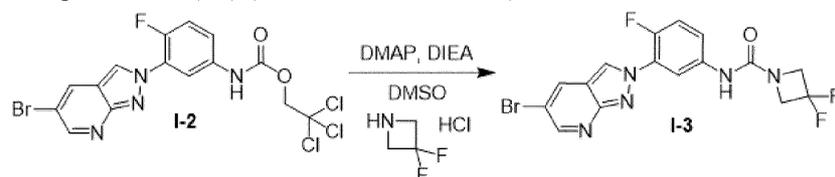
Промежуточное соединение 2. 2,2,2-Трихлорэтил-(3-(5-бром-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)карбамат (I-2)



В раствор соединения I-1 (5 г, 16,3 ммоль, 1 экв.) в EtOH (150 мл) добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (150 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C с последующим добавлением по каплям 2,2,2-трихлорэтилкарбонилхлорида (6,9 г, 32,6 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и затем перемешивали при 25°C в течение 20 ч. Твердое вещество собирали посредством фильтрования и промывали водой (150 мл) и этилацетатом (20 мл) с получением соединения I-2 в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,57 (br s, 1H), 8,92 (d, J=2,51 Гц, 1H), 8,76 (d, J=2,26 Гц, 1H), 8,63 (d, J=2,51 Гц, 1H), 8,27 (br d, J=4,52 Гц, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 4,99 (s, 2H).

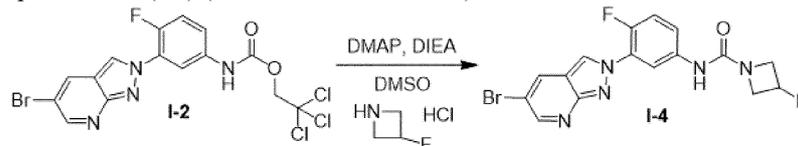
Промежуточное соединение 3. N-(3-(5-бром-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид (I-3) (также соединение 125)



В раствор соединения I-2 (2 г, 4,14 ммоль, 1 экв.) и 3,3-дифторазетидина-HCl (1,1 г, 8,3 ммоль, 2 экв.) в DMSO (15 мл) добавляли DMAP (25,3 мг, 207 мкмоль, 0,05 экв.) и DIEA (1,1 г, 8,3 ммоль, 1,45 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 15 ч. Продукт осаждали путем добавления 60 мл воды и 10 мл этилацетата и собирали посредством фильтрования. Осадок на фильтре промывали с помощью 40 мл воды и 10 мл этилацетата и полученное твердое вещество высушивали при пониженном давлении с получением соединения I-3 в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,25 (s, 1H), 8,91 (br s, 1H), 8,76 (br s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 8,25 (br s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,51 (br t, J=10,16 Гц, 1H), 4,41 (br t, J=12,67 Гц, 4H).

Промежуточное соединение 4. N-(3-(5-бром-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид (I-4) (также соединение 126)

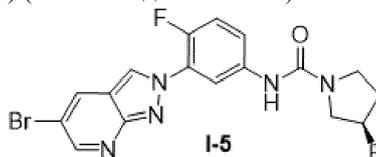


В раствор соединения I-2 (2 г, 4,14 ммоль, 1 экв.) и 3-фторазетидина-HCl (924 мг, 8,28 ммоль, 2 экв.) в DMSO (15 мл) добавляли DMAP (25,3 мг, 207 мкмоль, 0,05 экв.) и DIEA (1,07 г, 8,28 ммоль, 1,45 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 15 ч. Продукт осаждали путем добавления 60 мл воды и 10 мл этилацетата и собирали посредством фильтрования. Осадок на фильтре промывали с помощью 40 мл воды и 10 мл этилацетата и полученное твердое вещество высушивали при пониженном давлении с получением соединения I-4 в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,90 (d, J=2,51 Гц, 1H), 8,76 (d, J=2,51 Гц, 1H),

8,63 (d, $J=2,51$ Гц, 1H), 8,24 (dd, $J=7,03, 2,76$ Гц, 1H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,49 (dd, $J=11,17, 9,16$ Гц, 1H), 5,29-5,51 (m, 1H), 4,25-4,39 (m, 2H), 3,96-4,10 (m, 2H).

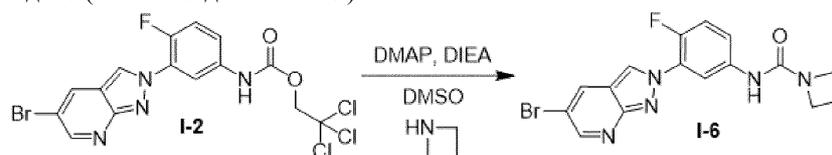
Промежуточное соединение 5. (R)-N-(3-(5-бром-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид (I-5) (также соединение 127)



Промежуточное соединение I-5 получали подобным образом, как промежуточное соединение I-3, с применением (R)-3-фторпирролидина-HCl в качестве исходного материала.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ ppm, 8,90 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 8,76 (d, $J=2,51$ Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,63 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 8,27 (dd, $J=7,03, 2,76$ Гц, 1H), 7,71-7,77 (m, 1H), 7,48 (dd, $J=11,17, 9,16$ Гц, 1H), 5,28-5,48 (m, 1H), 3,40-3,78 (m, 4H), 2,01-2,27 (m, 2H).

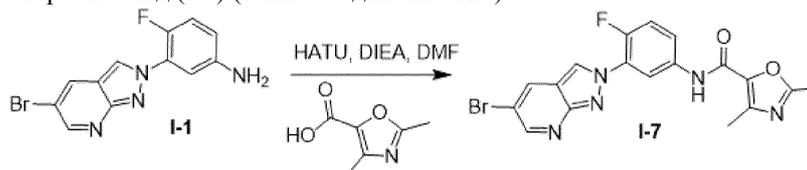
Промежуточное соединение 6. N-(3-(5-бром-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)азетидин-1-карбоксамид I-6 (также соединение 129)



В раствор соединения I-2 (1,6 г, 3,32 ммоль, 1 экв.) и азетидина (379 мг, 6,63 ммоль, 2 экв.) в DMSO (15 мл) добавляли DMAP (20,3 мг, 166 мкмоль, 0,05 экв.) и DIEA (857 мг, 6,63 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 15 ч. Продукт осаждали путем добавления 60 мл воды и 10 мл этилацетата и собирали посредством фильтрования. Осадок на фильтре промывали с помощью 40 мл воды и 10 мл этилацетата и полученное твердое вещество высушивали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с 10 мл этилацетата с получением соединения I-6 в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ ppm, 8,89 (d, $J=2,01$ Гц, 1H), 8,70-8,80 (m, 2H), 8,62 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 8,25 (dd, $J=6,90, 2,38$ Гц, 1H), 7,72 (br d, $J=9,03$ Гц, 1H), 7,46 (br t, $J=10,16$ Гц, 1H), 3,98 (br t, $J=7,53$ Гц, 4H), 2,20 (квинт., $J=7,59$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 7. N-(3-(5-бром-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)-2,4-диметилксазол-5-карбоксамид (I-7) (также соединение 128)



В раствор соединения I-1 (1 г, 3,3 ммоль, 1 экв.) и 2,4-диметилксазол-5-карбоновой кислоты (552,1 мг, 3,9 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (15 мл) добавляли HATU (1,5 г, 3,9 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (632 мг, 4,9 ммоль, 854 мкл, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 13 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (40 мл) в реакционную смесь и собирали твердое вещество посредством фильтрования. Осадок на фильтре промывали водой (30 мл) и этилацетатом (10 мл). Полученное твердое вещество растирали в воде (20 мл) с получением соединения I-7 в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ ppm, 10,53 (s, 1H), 8,94 (d, $J=2,51$ Гц, 1H), 8,77 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 8,64 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 8,58 (dd, $J=7,15, 2,64$ Гц, 1H), 7,89-7,97 (m, 1H), 7,59 (dd, $J=11,17, 9,16$ Гц, 1H), 2,52-2,53 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

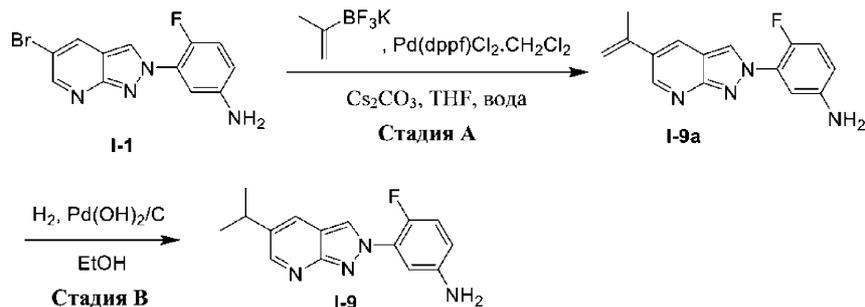
Промежуточное соединение 8. N-(3-(5-бром-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)фуран-2-карбоксамид (I-8) (также соединение 130)



Промежуточное соединение I-8 получали подобным образом, как промежуточное соединение I-7, с применением фуран-2-карбоновой кислоты в качестве исходного материала.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ ppm, 10,58 (br s, 1H), 8,94 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 8,77 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 8,64 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 8,53 (dd, $J=7,03, 2,51$ Гц, 1H), 7,92-8,02 (m, 2H), 7,60 (dd, $J=11,04, 9,29$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=3,26$ Гц, 1H), 6,74 (dd, $J=3,26, 1,51$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 9. 4-Фтор-3-(5-изопропил-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)анилин (I-9)



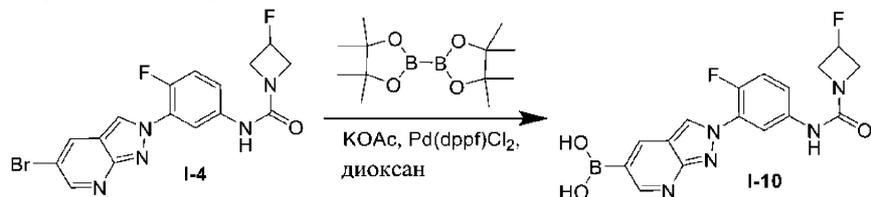
Стадия А. В раствор промежуточного соединения I-1 (4 г, 13,0 ммоль, 1 экв.) в THF (60 мл) и H₂O (9 мл) добавляли Cs₂CO₃ (12,7 г, 39,1 ммоль, 3 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (531,8 мг, 651,2 мкмоль, 0,05 экв.) и трифтор(проп-1-ен-2-ил)борат калия (2,2 г, 14,7 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием петролейным эфиром:EtOH = 1:2) с получением соединения I-9а в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,00 (d, J=2,26 Гц, 1H), 8,78 (d, J=2,38 Гц, 1H), 8,23 (d, J=2,26 Гц, 1H), 7,09-7,29 (m, 2H), 6,68 (dt, J=8,88, 3,34 Гц, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,22 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), M+N=269,1.

Стадия В. В раствор промежуточного соединения I-9а (3,4 г, 12,7 ммоль, 1 экв.) в EtOH (216 мл) добавляли 20% Pd(OH)₂/C (5,3 г, 7,60 ммоль, 0,6 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч в атмосфере H₂ при давлении 15 фунтов/кв.дюйм. Реакционную смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали этанолом (30 мл). Фильтрат концентрировали, полученный остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и добавляли 4М HCl в EtOH (2 мл). Твердое вещество собирали посредством фильтрования и высушивали в вакууме с получением HCl-соли соединения I-9 в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,10 (d, J=2,26 Гц, 1H), 8,90 (d, J=2,01 Гц, 1H), 8,47 (br d, J=1,63 Гц, 1H), 8,07 (br dd, J=6,46, 2,45 Гц, 1H), 7,72 (br dd, J=10,85, 9,10 Гц, 1H), 7,58 (dt, J=8,50, 3,28 Гц, 1H), 3,07-3,25 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,78 Гц, 6H), M+N=271,1.

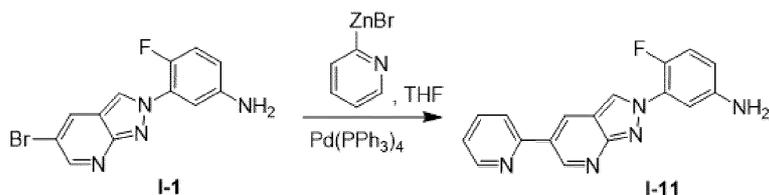
Промежуточное соединение 10. (2-(2-Фтор-5-(3-фторазетидин-1-карбоксамидо)фенил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-ил)бороновая кислота (I-10)



В раствор промежуточного соединения I-4 (300 мг, 734,9 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (18 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (223,9 мг, 881,9 мкмоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (53,8 мг, 73,5 мкмоль, 0,1 экв.) и KOAc (144,3 мг, 1,5 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток промывали с помощью EtOAc (5 мл), воды (5 мл) и высушивали при пониженном давлении с получением соединения I-10 в виде черного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,00 (br s, 2H), 8,70 (br s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 6,59 (br s, 1H), 5,25-5,56 (m, 1H), 4,33 (br s, 2H), 3,90-4,13 (m, 2H), M+N=374,2.

Промежуточное соединение 11. 4-Фтор-3-(5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)анилин I-11

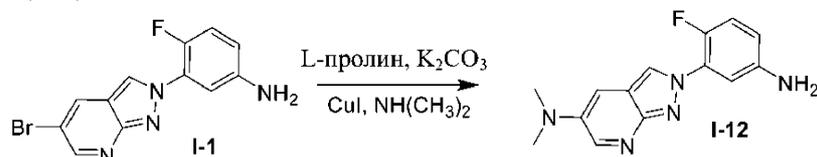


В колбе объединяли соединение I-1 (947 мг, 3,1 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (178 мг, 0,15 ммоль) и помещали в атмосферу азота. Добавляли 0,5М бромид пиридин-2-илцинка(II) в THF (24,7 мл, 12,3 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой и концентрировали. Не-

очищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке С18 с элюированием от 10 до 80% ацетонитрила в воде с получением соединения I-11 в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,45 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,93 (dd, $J=3,4, 2,4$ Гц, 2H), 8,73 (ddd, $J=4,8, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,12 (dt, $J=8,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,95 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H), 6,69 (ddd, $J=8,9, 3,9, 2,9$ Гц, 1H), 5,46 (s, 2H).

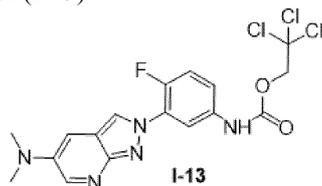
Промежуточное соединение 12. 2-(5-Амино-2-фторфенил)-*N,N*-диметил-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-амин (I-12)



Перемешивали реакционную смесь *N*-метилметанамина (4,4 г, 98,7 ммоль, 5 мл, 50,5 экв.), I-1 (0,6 г, 1,9 ммоль, 1 экв.), L-пролина (22,5 мг, 195,4 мкмоль, 0,1 экв.), CuI (37,2 мг, 195,4 мкмоль, 0,1 экв.) и K_2CO_3 (540 мг, 3,9 ммоль, 2 экв.) в DMSO (5 мл) при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили 10% водным раствором NH_4OH (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл \times 4). Объединенные слои на основе этилацетата промывали солевым раствором (15 мл \times 3), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 20% этилацетата и 20% DCM в петролейном эфире с получением I-12 в виде желтого твердого вещества.

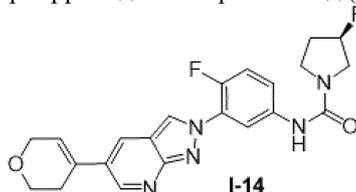
^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,68 (br s, 1H), 8,48 (br s, 1H), 7,16 (br s, 3H), 6,63 (br s, 1H), 5,38 (br s, 2H), 2,95 (br s, 6H). $M+N=391,1$.

Промежуточное соединение 13. 2,2,2-Трихлорэтил-(3-(5-(диметиламино)-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)карбамат (I-13)



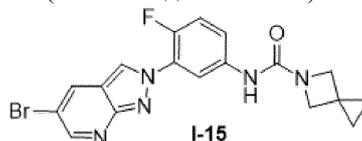
Синтез I-13 описан в примере 9.

Промежуточное соединение 14. (R)-*N*-(3-(5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид (I-14)



Синтез I-14 описан в примере 18.

Промежуточное соединение 15. *N*-(3-(5-бром-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)-5-азаспиро[2.3]гексан-5-карбоксамид I-15 (также соединение 254)

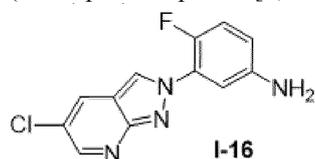


Промежуточное соединение I-15 (соединение 254) получали подобным образом, как промежуточное соединение I-3, с применением полуоксалата 5-азаспиро[2.3]гексана в качестве исходного материала.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm, 8,90 (d, $J=2,45$ Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,74-8,78 (m, 1H), 8,61-8,65 (m, 1H), 8,26 (dd, $J=7,09, 2,69$ Гц, 1H), 7,69-7,76 (m, 1H), 7,47 (dd, $J=11,25, 9,29$ Гц, 1H), 4,05 (s, 4H), 0,66 (s, 4H).

Способ 1: RT=2,95 мин; $M+N=416,0, 418,0$.

Промежуточное соединение 16. 3-(5-Хлор-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)-4-фторанилин (I-16)

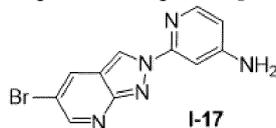


Промежуточное соединение I-16 получали подобным образом, как промежуточное соединение I-1, с

применением 5-хлор-2-фторникотинальдегида в качестве исходного материала.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,82 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 8,67 (d, $J=2,51$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J=2,51$ Гц, 1H), 7,12-7,28 (m, 2H), 6,61-6,75 (m, 1H), 5,44 (br s, 2H).

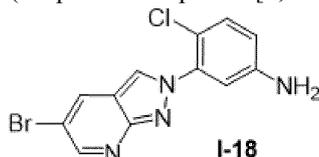
Промежуточное соединение 17. 2-(5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)пиридин-4-амин (I-17)



Промежуточное соединение I-17 получали подобным образом, как промежуточное соединение I-1, с применением 4-нитропиридин-2-амина в качестве исходного материала на стадии В.

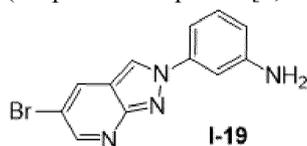
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ ppm 9,19 (br s, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 8,01 (br d, $J=5,27$ Гц, 1H), 7,42 (br s, 1H), 6,54-6,74 (m, 3H).

Промежуточное соединение 18. 3-(5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)-4-хлоранилин (I-18)



Промежуточное соединение I-18 получали подобным образом, как промежуточное соединение I-1, с применением 2-хлор-5-нитроанилина в качестве исходного материала на стадии В. $M+H=325,0$.

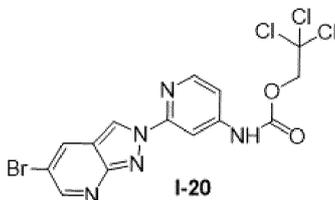
Промежуточное соединение 19. 3-(5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)анилин (I-19)



Промежуточное соединение I-19 получали подобным образом, как промежуточное соединение I-1, с применением 3-нитроанилина в качестве исходного материала на стадии В.

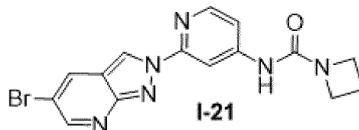
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,69 (d, $J=2,44$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J=2,45$ Гц, 1H), 7,31 (t, $J=2,08$ Гц, 1H), 7,12-7,26 (m, 2H), 6,61-6,72 (m, 1H), 5,56 (br s, 2H).

Промежуточное соединение 20. 2,2,2-Трихлорэтил-(2-(5-бром-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)пиридин-4-ил)карбамат (I-20)



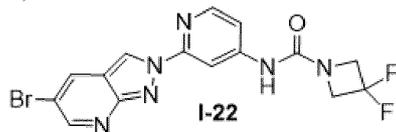
Синтез I-20 описан в примере 21.

Промежуточное соединение 21. 3-(2-(5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)пиридин-4-ил)-1,1-диметилмочевина (I-21)



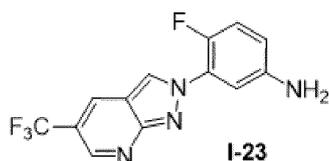
Синтез I-21 описан в примере 21.

Промежуточное соединение 22. N-(2-(5-бром-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)пиридин-4-ил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид (I-22)



Синтез I-22 описан в примере 22.

Промежуточное соединение 23. 4-Фтор-3-(5-(трифторметил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)анилин (I-23)



Промежуточное соединение I-23 получали подобным образом, как промежуточное соединение I-1, с применением 2-фтор-5-(трифторметил)никотинальдегида в качестве исходного материала.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO), δ ppm, 9,06 (d, $J=2,01$ Гц, 1H), 8,98 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,16-7,30 (m, 2H), 6,72 (dt, $J=8,91, 3,33$ Гц, 1H), 5,48 (s, 2H).

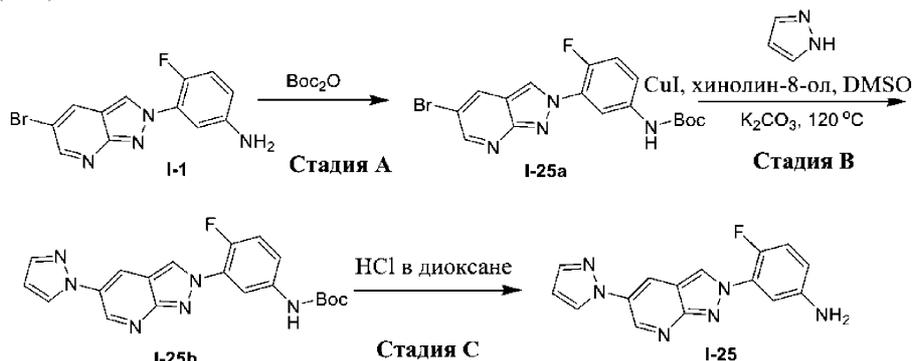
Промежуточное соединение 24. N-(3-(5-бром-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)циклопропанкарбоксамид (I-24)



Промежуточное соединение I-24 получали подобным образом, как промежуточное соединение I-7, с применением циклопропанкарбоновой кислоты в качестве исходного материала.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,90 (d, $J=2,38$ Гц, 1H), 8,75 (d, $J=2,38$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J=2,38$ Гц, 1H), 8,38 (dd, $J=7,03, 2,51$ Гц, 1H), 8,25-8,30 (m, 1H), 7,66-7,75 (m, 1H), 7,53 (dd, $J=11,17, 9,16$ Гц, 1H), 1,72-1,83 (m, 1H), 0,83 (d, $J=6,15$ Гц, 4H).

Промежуточное соединение 25. 3-(5-(1Н-пиразол-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)-4-фторанилин (I-25)



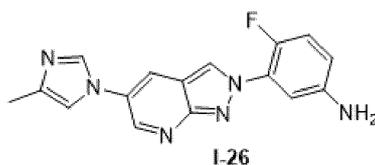
Стадия А. Перемешивали реакционную смесь I-1 (10 г, 32,6 ммоль, 1 экв.) и WO_3O (21,3 г, 97,7 ммоль, 22,4 мл, 3 экв.) в THF (100 мл) при 76°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растирали с петролейным эфиром (100 мл) с получением I-25а в виде коричневого твердого вещества. $M+N=408,9$.

Стадия В. Перемешивали реакционную смесь I-25а (0,5 г, 1,2 ммоль, 1 экв.), 1Н-пиразола (126 мг, 1,8 ммоль, 1,5 экв.), CuI (35 мг, 184,5 мкмоль, 0,15 экв.), хинолин-8-ола (27 мг, 184,5 мкмоль, 31,9 мкл, 0,15 экв.) и K_2CO_3 (221 мг, 1,6 ммоль, 1,3 экв.) в DMSO (5 мл) при 120°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в 20 мл воды, экстрагировали с помощью DCM (20 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением I-25b в виде черного твердого вещества. $M+N=395,3$.

Стадия С. Перемешивали реакционную смесь I-25b (0,4 г, 1,0 ммоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (10 мл) при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной HPLC (Phenomenex Gemini 150 \times 25 мм \times 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: от 18 до 48%, 12 мин) с получением I-25 в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ ppm 9,28 (d, $J=2,69$ Гц, 1H), 8,90 (d, $J=2,45$ Гц, 1H), 8,61 (dd, $J=10,64, 2,57$ Гц, 2H), 7,84 (d, $J=1,47$ Гц, 1H), 7,14-7,31 (m, 2H), 6,66-6,75 (m, 1H), 6,57-6,65 (m, 1H), 5,45 (s, 2H).

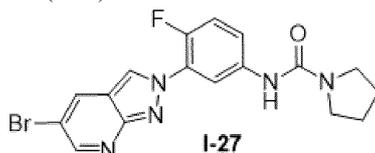
Промежуточное соединение 26. 4-Фтор-3-(5-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)анилин (I-26)



Промежуточное соединение I-26 получали подобным образом, как промежуточное соединение I-25, с применением 4-метил-1H-имидазола в качестве исходного материала на стадии В.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ ppm 9,00 (d, J=2,69 Гц, 1H), 8,89 (d, J=2,20 Гц, 1H), 8,37-8,49 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,13-7,30 (m, 3H), 6,61-6,80 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).

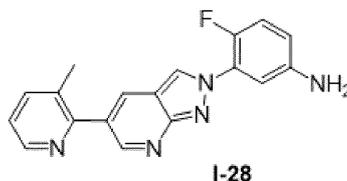
Промежуточное соединение 27. N-(3-(5-бром-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)пирролидин-1-карбоксамид (I-27)



Промежуточное соединение I-27 получали подобным образом, как промежуточное соединение I-3, с применением пирролидина в качестве исходного материала.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,89 (d, J=2,26 Гц, 1H), 8,75 (d, J=2,26 Гц, 1H), 8,62 (d, J=2,51 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28 (dd, J=7,03, 2,51 Гц, 1H), 7,74 (dt, J=9,10, 3,48 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=11,29, 9,29 Гц, 1H), 3,39 (br s, 4H), 1,87 (br t, J=6,40 Гц, 4H).

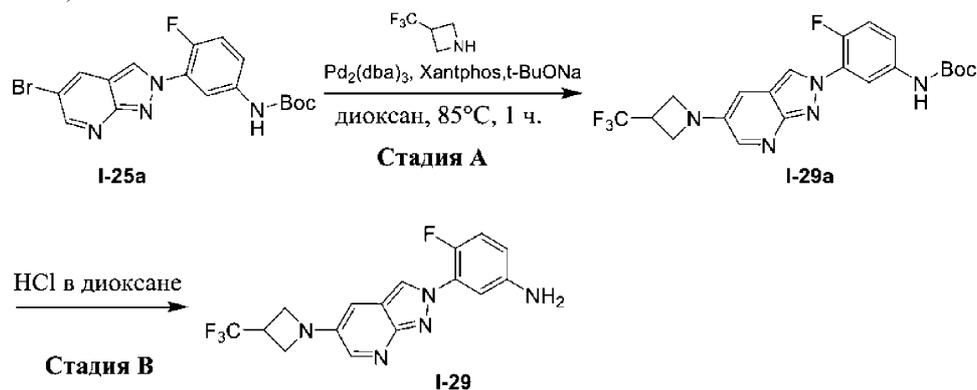
Промежуточное соединение 28. 4-Фтор-3-(5-(3-метилпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)анилин I-28



Промежуточное соединение I-28 получали подобным образом, как промежуточное соединение I-11, с применением бромида (3-метилпиридин-2-ил)цинка(II) в качестве исходного материала.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,89 (dd, J=8,2, 2,4 Гц, 2H), 8,56 (dd, J=4,6, 1,7 Гц, 1H), 8,47 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,80 (ddd, J=7,7, 1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,69 (ddd, J=9,0, 3,9, 2,8 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

Промежуточное соединение 29. 4-Фтор-3-(5-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)анилин I-29



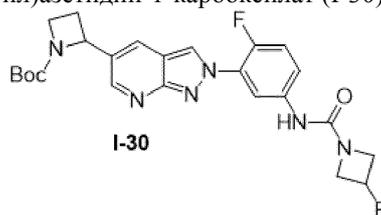
Стадия А. Дегазировали смесь I-25a (100 мг, 245,6 мкмоль, 1 экв.), 3-(трифторметил)азетидина (48 мг, 294,7 мкмоль, 1,2 экв.), NaOBu-t (2M, 368,3 мкл, 3 экв.), XantPhos (28 мг, 49,11 мкмоль, 0,2 экв.) и Pd₂(dba)₃ (22 мг, 24,6 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (2 мл) и затем перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь гасили и регулировали pH до 7 с помощью 1M HOAc. Смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением I-29a в виде желтого твердого вещества. M+N=452,3.

Стадия В. Данную стадию проводили подобным образом, как для I-25, стадия С, с получением I-29.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ ppm 8,49 (d, J=2,45 Гц, 1H), 8,29 (d, J=2,81 Гц, 1H), 7,09-7,22 (m, 2H), 7,02 (d, J=2,69 Гц, 1H), 6,63 (dt, J=8,74, 3,33 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,07-4,23 (m, 2H), 3,98 (dd, J=7,95, 5,38

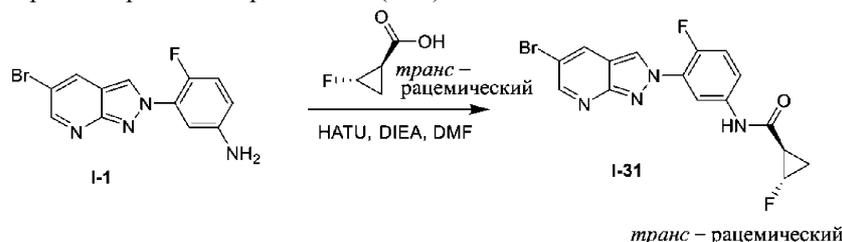
Гц, 2H), 3,66-3,83 (m, 1H).

Промежуточное соединение 30. трет-Бутил-2-(2-(2-фтор-5-(3-фторазетидин-1-карбоксамидо)фенил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)азетидин-1-карбоксилат (I-30)



Синтез I-30 описан в примере 24.

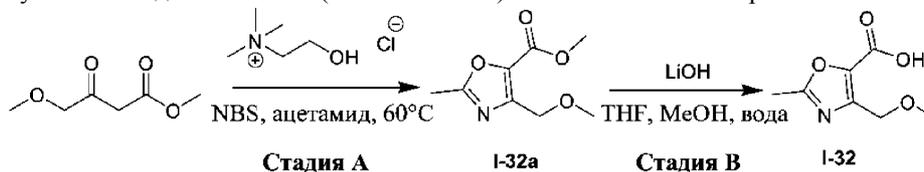
Промежуточное соединение 31. транс-N-(3-(5-бром-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)-2-фторциклопропан-1-карбоксамид (I-31)



В раствор I-1 (2,5 г, 8,1 ммоль, 1 экв.) и транс-2-фторциклопропанкарбоновой кислоты (1,0 г, 9,8 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (20 мл) добавляли HATU (3,7 г, 9,8 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (1,6 г, 12,2 ммоль, 2,1 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл) и с помощью 100 мл солевого раствора (50 мл × 2), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали в трет-бутилметилом эфире (20 мл) и собирали посредством фильтрования с получением I-31 в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,74 (s, 1H), 8,91 (d, J=2,51 Гц, 1H), 8,75 (d, J=2,26 Гц, 1H), 8,62 (d, J=2,26 Гц, 1H), 8,36 (dd, J=7,03, 2,51 Гц, 1H), 7,60-7,74 (m, 1H), 7,55 (dd, J=11,17, 9,16 Гц, 1H), 4,70-5,12 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,23-2,41 (m, 1H), 1,46-1,66 (m, 1H).

Промежуточное соединение 32. 4-(Метоксиметил)-2-метилоксазол-5-карбоновая кислота (I-32)

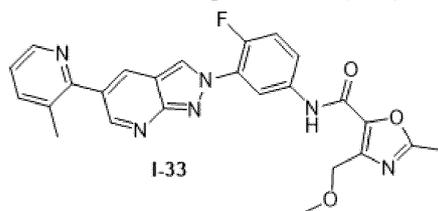


Стадия А. Объединяли ацетамид (1,7 г, 28,6 ммоль, 4 экв.) и 2-гидрокси-N,N,N-триметилаэтан-1-аминия хлорид (1 г, 7,2 ммоль, 1 экв.) и нагревали до 60°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли NBS (2,5 г, 14,3 ммоль, 2 экв.) и метил-4-метокси-3-оксобутаноат (2,1 г, 14,3 ммоль, 2 экв.) и нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной TLC с элюированием с помощью 50% этилацетата в петролейном эфире с получением I-32a в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 4,66 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

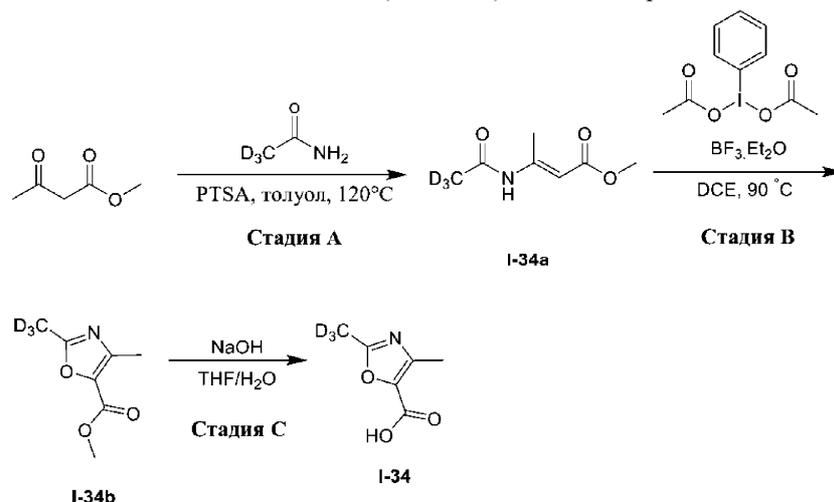
Стадия В. Перемешивали смесь I-32a (60 мг, 324,01 мкмоль, 1 экв.) и LiOH H₂O (27,2 мг, 648,0 мкмоль, 2 экв.) в THF (1 мл), MeOH (1 мл) и H₂O (0,5 мл) при 25°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 60 мг литиевой соли I-32 в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 33. N-(4-фтор-3-(5-(3-метилпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)-4-(метоксиметил)-2-метилоксазол-5-карбоксамид (I-33)



Синтез I-33 описан в примере 28.

Промежуточное соединение 34. 4-Метил-2-(метил-d3)оксазол-5-карбоновая кислота (I-34)



Стадия А. В раствор метил-3-оксобутаноата (900 мг, 7,7 ммоль, 833 мкл, 1 экв.) в толуоле (15 мл) добавляли 2,2,2-тридейтероацетамид (962 мг, 15,5 ммоль, 2 экв.) и TsOH (13,3 мг, 77,5 мкмоль, 0,01 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир:этилацетат с градиентом от 30:1 до 10:1 с получением I-34а в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,88 (br s, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

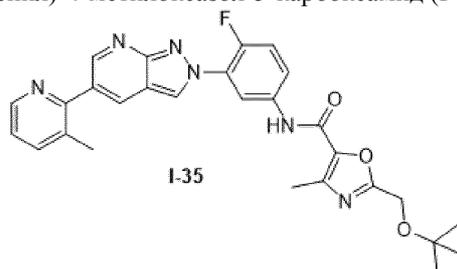
Стадия В. В раствор I-34а (250 мг, 1,6 ммоль, 1 экв.) в DCE (8 мл) добавляли (диацетоксийод)бензол (654 мг, 2,0 ммоль, 1,3 экв.) и BF₃·Et₂O (443 мг, 3,1 ммоль, 385 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир:этилацетат с градиентом от 30:1 до 10:1 с получением I-34b в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3,81 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Стадия С. В раствор I-34b (100 мг, 632 мкмоль, 1 экв.) в THF (1 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 15% водный раствор NaOH (1 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Регулировали pH до 5 путем добавления водного раствора HCl (1M), и образовывалось белое твердое вещество. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью H₂O (5 мл). Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением I-34 в виде белого твердого вещества.

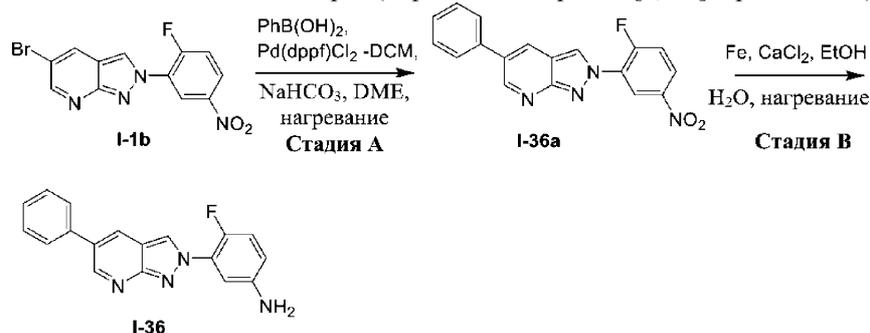
¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,30 (brs, 1H), 2,32 (s, 3H).

Промежуточное соединение 35. 2-(трет-Бутоксиметил)-N-(4-фтор-3-(5-(3-метилпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)-4-метилоксазол-5-карбоксамид (I-35)



Синтез I-35 описан в примере 29.

Промежуточное соединение 36. 4-Фтор-3-(5-фенил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)анилин (I-36)



Стадия А. Закрытую пробирку объемом 100 мл, содержащую I-1b (500 мг, 1,483 ммоль) и фенилбо-

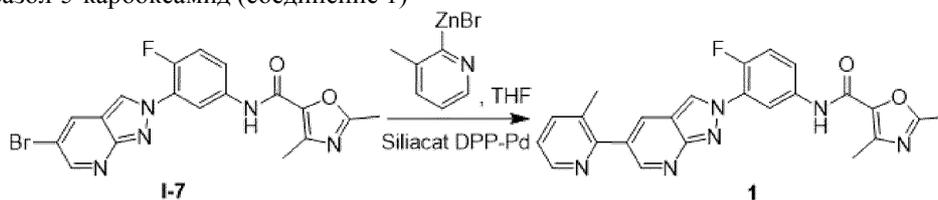
роновую кислоту (181 мг, 1,483 ммоль) в DME:H₂O (8:2) (15 мл), продували газообразным аргоном в течение 15 мин. Добавляли NaHCO₃ (249 мг, 2,966 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂DCM (61 мг, 0,074 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOH (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали 1х водой (150 мл) и 1х солевым раствором (100 мл) и затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 25% EtOH в *n*-гексане с получением I-36a.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9,32-9,29 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,65 (d, J=6,9 Гц, 2H), 7,55-7,41 (m, 4H); M+H=335,2.

Стадия В. В колбу, содержащую I-36a (150 мг, 0,449 ммоль) в EtOH:H₂O (8:2) (20 мл), добавляли порошок железа (370 мг, 6,730 ммоль) и CaCl₂ (995 мг, 8,973 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали 1х водой (100 мл) и 1х солевым раствором (100 мл) и затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное соединение очищали путем промываний *n*-пентаном с получением I-36.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9,04 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70-7,40 (m, 6H), 7,20-7,00 (m, 1H), 6,75-6,60 (m, 1H); M+H=305,30.

Пример 1. N-(4-фтор-3-(5-(3-метилпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)-2,4-диметилкоксал-5-карбоксамид (соединение 1)



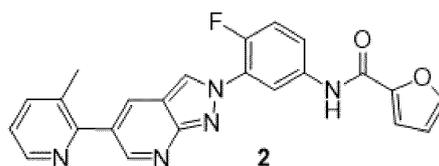
В смесь I-7 (30 мг, 0,070 ммоль) и Siliacat DPP-Pd 0,25 ммоль/г (0,014 г, 3,52 мкмоль, 0,05 экв.) добавляли 0,5 мл безводного THF. Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и добавляли бромид (3-метилпиридин-2-ил)цинка(II) (0,5M в THF, 0,56 мл, 0,28 ммоль, 4 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью 0,2 мл воды и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters Atlantis T3 C18 19 × 50 мм × 10 мкм) с элюированием от 20 до 80% ацетонитрила (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением соединения 1.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,90 (dd, J=13,2, 2,3 Гц, 2H), 8,59-8,43 (m, 3H), 7,97-7,81 (m, 2H), 7,55-7,35 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,48-2,45 (m, 6H).

Способ 1: RT=2,69 мин; M+H=443,1.

Соединения 16, 17, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107 и 108 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующих бромидов цинка(II).

Пример 2. N-(4-фтор-3-(5-(3-метилпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)фуран-2-карбоксамид (соединение 2)



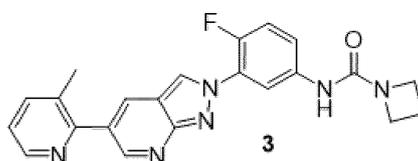
Соединение 2 получали подобным образом, как соединение 1, с использованием I-8 в качестве исходного материала.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,92 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,88 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,55-8,45 (m, 3H), 7,96 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,52-7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

Способ 2: RT=0,89 мин; M+H=414,3.

Соединения 54, 55, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63 и 64 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующих бромидов цинка(II).

Пример 3. N-(4-фтор-3-(5-(3-метилпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 3)



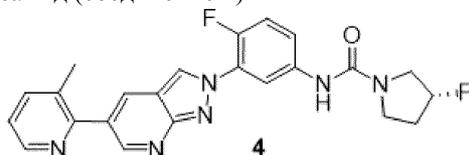
Соединение 3 получали подобным образом, как соединение 1, с использованием I-6 в качестве исходного материала.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,89-8,84 (m, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,41-2,26 (m, 2H).

Способ 1: RT=2,41 мин; M+N=403,3.

Соединение 99 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующего бромида цинка(II).

Пример 4. (R)-3-фтор-N-(4-фтор-3-(5-(3-метилпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксамид (соединение 4)



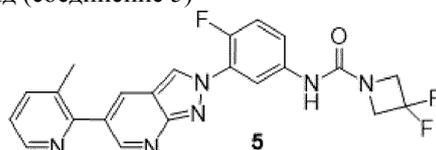
Соединение 4 получали подобным образом, как соединение 1, с использованием 1-5 в качестве исходного материала.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,87 (dd, J=4,7, 2,3 Гц, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 5,42-5,25 (m, 1H), 3,85-3,55 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,39-2,19 (m, 2H).

Способ 1: RT=2,41 мин; M+N=435,3.

Соединения 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52 и 53 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующих бромидов цинка(II).

Пример 5. 3,3-Дифтор-N-(4-фтор-3-(5-(3-метилпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 5)

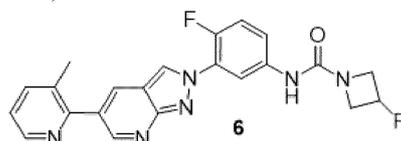


Соединение 5 получали подобным образом, как соединение 1, с использованием I-3 в качестве исходного материала.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,88 (dd, J=5,4, 2,3 Гц, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 4,44 (m, 4H), 2,46 (s, 3H).

Способ 2: RT=0,76 мин; M+N=439,1.

Пример 6. 3-Фтор-N-(4-фтор-3-(5-(3-метилпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 6)



Соединение 6 получали подобным образом, как соединение 1, с использованием I-4 в качестве исходного материала.

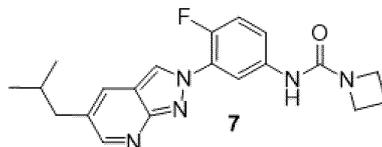
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,94 (dd, J=16,9, 2,3 Гц, 2H), 8,57 (ddd, J=4,8, 1,7, 0,7 Гц, 1H), 8,49 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (dd, J=7,0, 2,7 Гц, 1H), 7,80 (ddd, J=7,7, 1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,72 (ddd, J=9,1, 4,1, 2,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=11,2, 9,1 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=7,7, 4,7 Гц, 1H), 5,41 (dtt, J=57,5, 6,1, 3,1 Гц, 1H), 4,34 (dddd, J=21,7, 10,4, 6,0, 1,4 Гц, 2H), 4,04 (dddd, J=24,9, 10,4, 3,1, 1,4 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H).

Способ 1: RT=2,39 мин; M+N=421,1.

Соединения 14, 15, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27 и 28 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующих бромидов цинка(II).

Соединение 318 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением диметилцинка.

Пример 7. N-(4-фтор-3-(5-изобутил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 7)



Соединение 7 получали подобным образом, как соединение 1, с использованием I-6 и бромида изобутилцинка(II) в качестве исходных материалов.

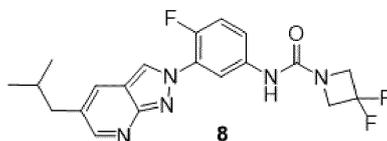
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,66 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,56 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,19-4,01 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,41-2,24 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 0,99 (m,

6H).

Способ 1: RT=3,11 мин; M+N=368,3.

Соединения 91, 93, 94, 95, 96, 97 и 98 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующих бромидов цинка(II).

Пример 8. 3,3-Дифтор-N-(4-фтор-3-(5-изобутил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксаимид (соединение 8)



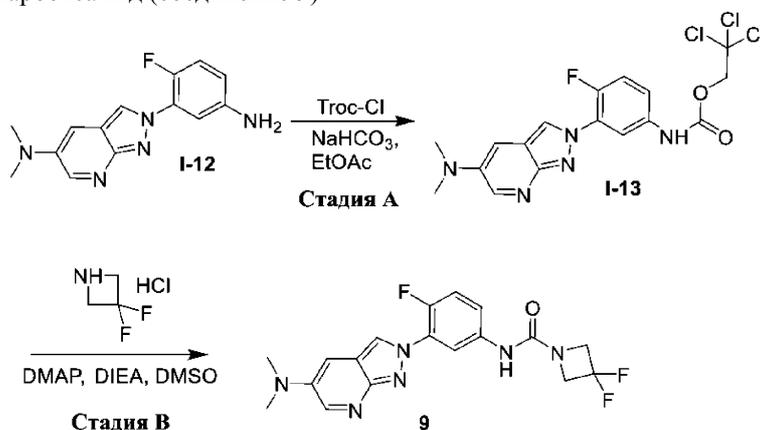
Соединение 8 получали подобным образом, как соединение 1, с использованием 1-3 и бромида изобутилцинка(II) в качестве исходных материалов.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,59 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,46 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 4,33 (m, 4H), 2,57 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 1H), 0,89 (m, 6H).

Способ 2: RT=1,09 мин. M+N=404,1.

Соединения 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 и 38 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующих бромидов цинка(II).

Пример 9. N-(3-(5-(диметиламино)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксаимид (соединение 9)



Стадия А. В раствор I-12 (0,5 г, 1,8 ммоль, 1 экв.) в этилацетате (5 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO₃ (5 мл) добавляли 2,2,2-трихлорэтилкарбонилхлорид (585,7 мг, 2,8 ммоль, 370,7 мкл, 1,5 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOH (30 мл × 3) и объединенные органические вещества высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 20% EtOH и 20% DCM в петролейном эфире с получением I-13 в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,52 (br s, 1H), 8,71 (d, J=2,93 Гц, 1H), 8,57 (d, J=2,69 Гц, 1H), 8,25 (br d, J=5,14 Гц, 1H), 7,44-7,64 (m, 2H), 7,16 (d, J=2,69 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,96 (s, 6H).

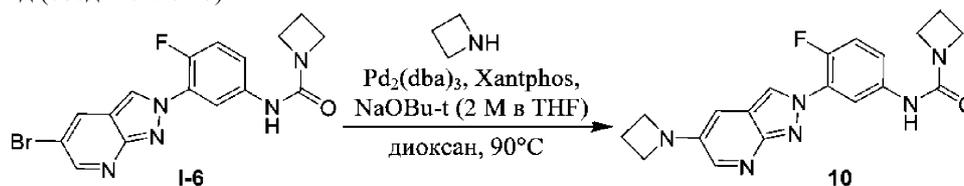
Стадия В. Перемешивали реакционную смесь I-13 (60 мг, 134,3 мкмоль, 1 экв.), 3,3-дифторазетидина-HCl (25 мг, 268,6 мкмоль, 2 экв.), DIEA (34,6 мг, 268,6 мкмоль, 46,7 мкл, 2 экв.), DMAP (1,6 мг, 13,4 мкмоль, 0,1 экв.) в DMSO (1 мл) при 60°C в течение 12 ч и при 70°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной HPLC, колонка: Phenomenex Gemini C18 250 × 50 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: от 25 до 55%, 12 мин, с получением 9 в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,18 (s, 1H), 8,70 (d, J=3,01 Гц, 1H), 8,55 (d, J=2,76 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=6,90, 2,64 Гц, 1H), 7,56-7,78 (m, 1H), 7,45 (dd, J=11,42, 9,16 Гц, 1H), 7,15 (d, J=3,01 Гц, 1H), 4,41 (t, J=12,67 Гц, 4H), 2,95 (s, 6H).

Способ 1: RT=2,84 мин; M+N=391,1.

Соединения 100, 124, 133, 142, 143, 156, 167, 170 195, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 260, 276, 319, 320, 321, 322, 323, 324 и 328 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением промежуточных соединений I-9, I-12, I-16, I-23, I-25 или I-26 и соответствующего амина.

Пример 10. N-(3-(5-(азетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 10)



Дегазировали смесь I-6 (80 мг, 205 мкмоль, 1 экв.), азетидина (17,6 мг, 307,5 мкмоль, 20,7 мкл, 1,5 экв.), NaOt-Bu (2M в THF, 307,5 мкл, 3 экв.), XantPhos (23,7 мг, 41 мкмоль, 0,20 экв.) и Pd₂(dba)₃ (18,8 мг, 20,5 мкмоль, 0,10 экв.) в диоксане (3 мл) с помощью аргона и нагревали до 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 1M HOAc и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 250 × 50 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; V%: от 28 до 58%, 12 мин) с получением 10 в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄), δ ppm, 8,42 (d, J=2,51 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,76 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=6,78, 2,76 Гц, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,30 (dd, J=11,04, 9,16 Гц, 1H), 7,01 (d, J=2,64 Гц, 1H), 4,10 (t, J=7,65 Гц, 4H), 3,99 (t, J=7,22 Гц, 4H), 2,41-2,49 (m, 2H), 2,27-2,35 (m, 2H).

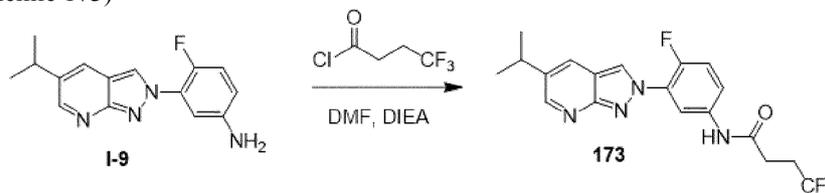
Способ 1: RT=2,80 мин; M+H=367,1.

Соединения 40, 58, 92, 122, 131, 132, 134, 135, 137, 141, 144, 145, 147, 149, 151, 155, 157, 158, 161, 163, 171, 172, 177, 178, 179, 180, 181, 183, 184, 185, 186, 190, 191, 192, 193, 194, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 230, 231, 232, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 263, 266, 272, 290, 291, 292, 298, 299, 300, 302, 303, 306, 307, 308, 314, 326, 327, 338 и 339 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующих промежуточных соединений I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-24, I-27 или I-31 и соответствующих аминов.

Соединение 242 выделяли в дополнение к соединению 241 с применением указанных выше условий реакции. Подобным образом соединение 246 выделяли в дополнение к соединению 202 с применением указанных выше условий реакции.

Соединение 270 синтезировали с применением протокола, описанного выше, с применением Воспиперидина, после чего Вос-группу удаляли с применением TFA в DCM в соотношении 0,36:1 с последующей нейтрализацией до pH 7 с помощью Et₃N и затем очисткой с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ацетонитрил]; V%: от 3 до 30%, 10 мин) с получением соединения 270.

Пример 11. 4,4,4-Трифтор-N-(4-фтор-3-(5-изопропил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)бутанамид (соединение 173)



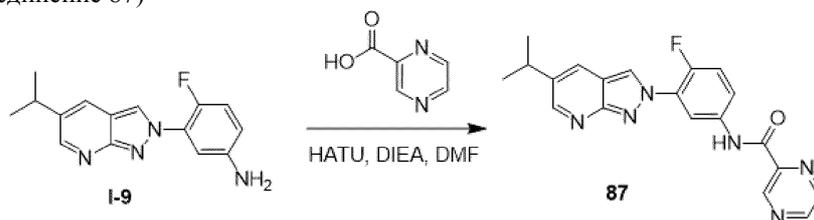
В раствор I-9 (25 мг, 0,092 ммоль) в DMF (1,5 мл) и DIEA (0,040 мл, 0,23 ммоль) добавляли 4,4,4-трифторбутаноилхлорид (14,9 мг, 0,092 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Неочищенную реакционную смесь очищали непосредственно на колонке C18 15 г для флэш-хроматографии с элюированием от 20 до 90% ацетонитрила в воде с получением соединения 173 в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,81 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,69 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,36 (dd, J=7,0, 2,7 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,68 (ddd, J=9,1, 4,2, 2,7 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=11,2, 9,0 Гц, 1H), 3,08 (pd, J=6,9, 0,8 Гц, 1H), 2,72-2,55 (m, 4H), 1,30 (d, J=6,9 Гц, 6H).

Способ 1: RT=3,19 мин; M+H=395,2.

Соединение 174 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующего хлорформиата вместо хлорангидрида.

Пример 12. N-(4-фтор-3-(5-изопропил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)пиразин-2-карбоксамид (соединение 87)



В колбу добавляли пиразин-2-карбоновую кислоту (16,5 мг, 0,13 ммоль) с последующим добавлением I-9 (30 мг, 0,11 ммоль), растворенного в 0,25 мл DMF. Добавляли раствор DIEA (0,058 мл, 0,33 ммоль) и HATU (50,6 мг, 0,13 ммоль) в 0,25 мл DMF в реакционную смесь и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр 0,2 мкм и материал очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters Atlantis T3 C18 19 × 50 мм × 10 мкм) с элюированием от 20 до 80% ацетонитрила (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением соединения 87.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,36 (m, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,38 (2s, 6H).

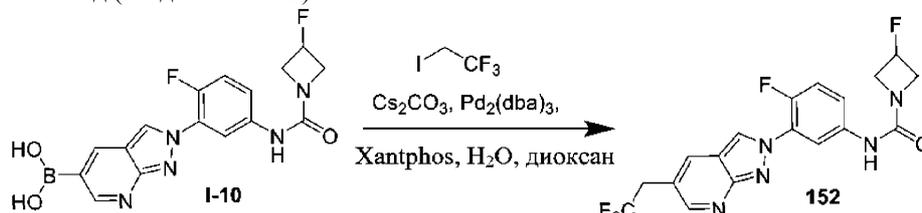
Способ 1: RT=3,05 мин; M+H=377,3.

Соединения 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 196, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 261, 262 и 351 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующих карбоновых кислот.

Соединения 139, 140, 153, 154, 279, 330 и 352 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением I-12, I-29 или I-36 и соответствующих карбоновых кислот.

Соединения 278 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением I-28 и I-34 в качестве исходных материалов.

Пример 13. 3-Фтор-N-(4-фтор-3-(5-(2,2,2-трифторэтил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 152)



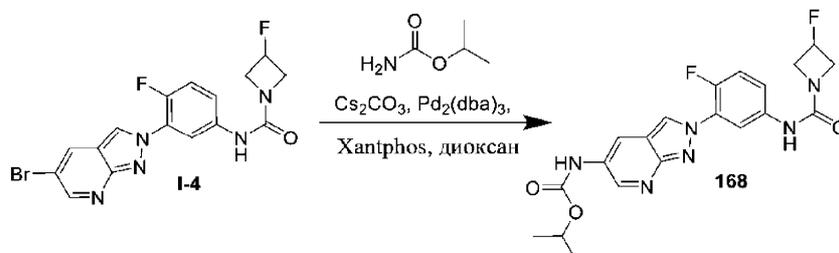
В раствор I-10 (106 мг, 285,6 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-2-йодэтан (119,9 мг, 571,10 мкмоль, 56,03 мкл, 2 экв.), Pd₂(dba)₃ (13,1 мг, 14,3 мкмоль, 0,05 экв.), XantPhos (28,1 мг, 48,5 мкмоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (372,15 мг, 1,1 ммоль, 4 экв.) в атмосфере N₂. Через 1 мин добавляли воду (92,6 мг, 5,1 ммоль, 92,6 мкл, 18 экв.) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью DCM (30 мл) и органический слой промывали водой (10 мл × 2), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO₂, DCM: метанол=10:1) и дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 250 × 50 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; V%: от 28% до 58%, 12 мин) с получением соединения 152 в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm, 8,98 (s, 1H), 8,95 (d, J=2,51 Гц, 1H), 8,69 (d, J=2,01 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,76 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=6,90, 2,63 Гц, 1H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,48 (dd, J=11,29, 9,29 Гц, 1H), 5,30-5,52 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 2H), 3,97-4,09 (m, 2H), 3,87 (q, J=11,71 Гц, 2H).

Способ 1: RT=2,76 мин; M+H=412,2.

Соединения 162, 164, 166, 175 и 176 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующей бороновой кислоты, полученной из промежуточных соединений I-3, I-5, I-6, I-7 или I-8, полученных подобным образом, как I-10.

Пример 14. Изопропил-(2-(2-фтор-5-(3-фторазетидин-1-карбоксамидо)фенил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)карбамат (соединение 168)



В смесь I-4 (120 мг, 294 мкмоль, 1 экв.), изопропилкарбамата (45,5 мг, 441 мкмоль, 1,5 экв.) и Cs₂CO₃ (287,3 мг, 881,9 мкмоль, 3 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли XantPhos (34,0 мг, 58,8 мкмоль, 0,20 экв.) и Pd₂(dba)₃ (26,9 мг, 29,4 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере аргона. Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 4 ч. Смесь гасили путем добавления 1M HOAc и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Boston pH-1ex 150 × 25 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; V%: от 33 до 63%, 10 мин с последующей дополнительной очисткой на колонке Phenomenex Gemini C18 250 × 50 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-

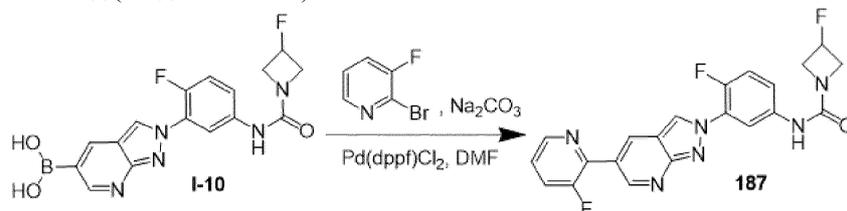
ацетонитрил]; В%: от 28 до 58%, 12 мин). Соединение 168 получали в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm, 8,64 (br d, J=2,26 Гц, 1H), 8,61 (br d, J=2,64 Гц, 1H), 8,44 (br s, 1H), 8,10 (dd, J=6,71, 2,70 Гц, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,33 (dd, J=10,92, 9,16 Гц, 1H), 5,25-5,47 (m, 1H), 5,01 (dt, J=12,52, 6,23 Гц, 1H), 4,32-4,43 (m, 2H), 4,07-4,19 (m, 2H), 1,33 (d, J=6,27 Гц, 6H).

Способ 1: RT=2,88 мин.; M+H=431,1.

Соединения 123, 136, 138, 146 и 159 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующих промежуточных соединений I-3, I-5, I-6, I-7 или I-8.

Пример 15. 3-Фтор-N-(4-фтор-3-(5-(3-фторпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 187)



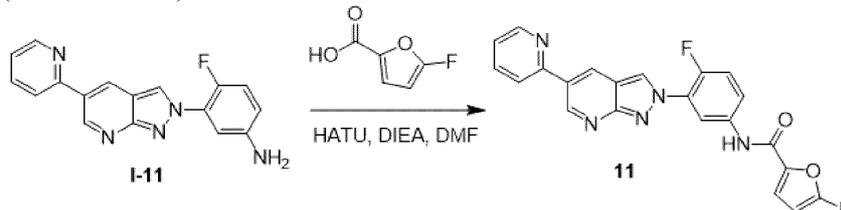
В раствор промежуточного соединения I-10 (95 мг, 254,6 мкмоль, 1 экв.) в DMF (3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (18,6 мг, 25,5 мкмоль, 0,1 экв.), Na₂CO₃ (81 мг, 763,8 мкмоль, 3 экв.) и 2-бром-3-фторпиридин (89,5 мг, 509,2 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Boston Green ODS 150 × 30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ацетонитрил]; В%: от 35 до 65%, 10 мин) с получением соединения 187 в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,27 (s, 1H), 9,00-9,09 (m, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,63 (br d, J=4,39 Гц, 1H), 8,29 (dd, J=6,90, 2,51 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=10,73, 8,47 Гц, 1H), 7,72 (dt, J=8,60, 3,48 Гц, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 1H), 5,28-5,55 (m, 1H), 4,25-4,44 (m, 2H), 3,93-4,14 (m, 2H).

Способ 1: RT=2,74 мин; M+H=425,1.

Соединения 188, 294, 295, 297, 301, 304, 312, 325, 329, 330 и 335 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующих бромидов.

Пример 16. 5-Фтор-N-(4-фтор-3-(5-(пиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)фуран-2-карбоксамид (соединение 11)



Растворяли I-11 (40 мг, 0,131 ммоль) в 2 мл DMF. В реакционную смесь добавляли 5-фторфуран-2-карбоновую кислоту (25,6 мг, 0,20 ммоль), DIEA (0,058 мл, 0,33 ммоль) и HATU (50,6 мг, 0,13 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали 1x насыщ. водн. раствором Na₂CO₃ и 1x водой. Органические вещества высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 100% смеси 3:1 EtOAc:EtOH в гептанах с получением соединения 11.

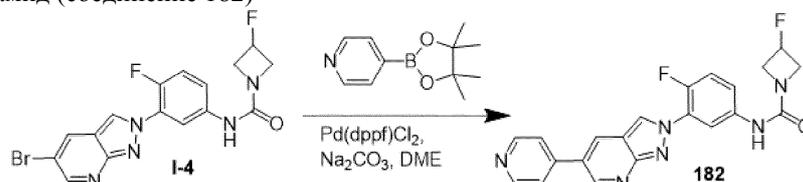
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,53 (s, 1H), 9,49 (d, J=2,3 Гц, 1H), 9,06 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,96 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,74 (ddd, J=4,8, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8,53 (dd, J=7,0, 2,7 Гц, 1H), 8,14 (dt, J=8,0, 1,1 Гц, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,62 (dd, J=11,2, 9,1 Гц, 1H), 7,50-7,38 (m, 2H), 6,14 (dd, J=7,0, 3,7 Гц, 1H).

Способ 2: RT=0,91 мин; M+H=418,1.

Соединения 12, 13, 206, 218, 345, 346, 347, 348 и 349 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующей карбоновой кислоты.

Соединение 350 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующей карбоновой кислоты и I-28.

Пример 17. 3-Фтор-N-(4-фтор-3-(5-(пиридин-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 182)



В раствор I-4 (80 мг, 196 мкмоль, 1 экв.) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (60,3 мг, 294 мкмоль, 1,5 экв.) в DME (3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (14,34 мг, 19,6 мкмоль, 0,1 экв.) и

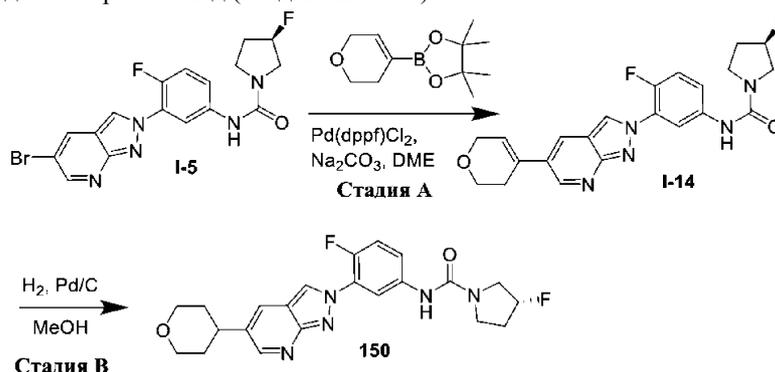
Na_2CO_3 (2M, 294 мкл, 3 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 90°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли с помощью EtOAc (30 мл). Органический слой промывали водой (10 мл \times 2), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 250 \times 50 мм \times 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: от 18 до 48%, 12 мин) с получением соединения 182 в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), δ ppm, 9,17 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 9,03 (d, $J=2,51$ Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,75 (d, $J=2,51$ Гц, 1H), 8,67-8,73 (m, 2H), 8,28 (dd, $J=6,90, 2,64$ Гц, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H), 7,68-7,75 (m, 1H), 7,50 (dd, $J=11,29, 9,03$ Гц, 1H), 5,30-5,52 (m, 1H), 4,27-4,40 (m, 2H), 3,97-4,10 (m, 2H).

Способ 2: RT=0,58 мин; M+H=407,1.

Соединение 189 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующего сложного эфира бороновой кислоты.

Пример 18. (R)-3-фтор-N-(4-фтор-3-(5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксамид (соединение 150)



Стадия А. В смесь 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (65,7 мг, 312,6 мкмоль, 1,1 экв.), I-5 (120 мг, 284,2 мкмоль, 1 экв.) и Na_2CO_3 (2M, 426,3 мкл, 3 экв.) в DME (3 мл) и воде (0,5 мл) в атмосфере аргона добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20,8 мг, 28,4 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь нагревали до 90°C в течение 4 ч. Смесь очищали с помощью препаративной TLC с элюированием с помощью 90% EtOH в петролейном эфире с получением I-14 в виде белого твердого вещества. M+H=426,2.

Стадия В. В смесь I-14 (85 мг, 199,8 мкмоль, 1 экв.) в метаноле добавляли Pd/C (30 мг, чистота 10%). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв.дюйм) при 10°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Boston Green ODS 150 \times 30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ацетонитрил]; В%: от 27 до 51%, 10 мин) с получением соединения 150 в виде желтого твердого вещества.

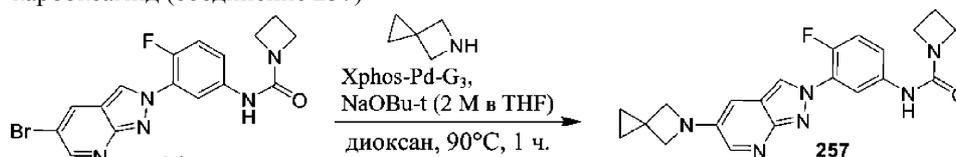
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4), δ ppm, 9,15 ((d, $J=2,01$ Гц, 1H)), 8,98 (s, 1H), 8,85 (d, $J=1,88$ Гц, 1H), 8,33 (dd, $J=6,78, 9,16$ Гц, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,42 (dd, $J=11,04, 9,16$ Гц, 1H), 5,28-5,41 (m, 1H), 4,11-4,14 (m, 2H), 3,57-3,85 (m, 6H), 3,14-3,20 (m, 1H), 2,11-2,32 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 4H).

Способ 1: RT=2,60 мин; M+H=428,2.

Соединения 148, 160, 165, 169, 296 и 305 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением промежуточных соединений I-3, I-4, I-6 или I-7 и соответствующей бороновой кислоты или сложного эфира бороновой кислоты.

Соединение 293 синтезировали с применением протокола, описанного выше, с применением I-4 и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата, после чего Вос-группу удаляли с применением TFA в DCM в соотношении 1:5 с последующим концентрированием и затем очисткой с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 \times 25 \times 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ацетонитрил]; В%: от 2 до 22%, 10 мин) с получением соединения 293.

Пример 19. N-(3-(5-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 257)



Дегазировали смесь I-6 (400 мг, 1,0 ммоль, 1 экв.), полуоксалата 5-азаспиро[2.3]гексана (128 мг, 1,0 ммоль, 1 экв.), NaOBu-t (2M в THF, 1,5 мл, 3 экв.) и Xphos Pd G3 (87 мг, 102,5 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (10 мл), помещали в атмосферу аргона и нагревали до 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили

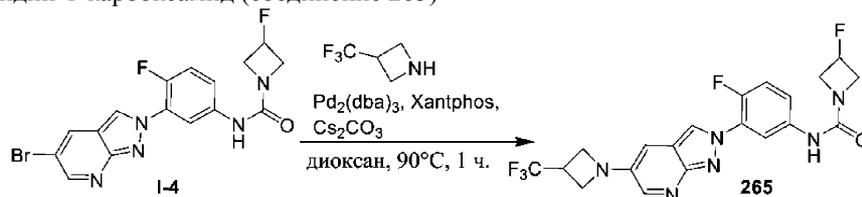
путем добавления насыщенного раствора NH_4Cl (40 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл \times 6) и органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 50% MeOH в DCM с последующей очисткой с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 \times 25 \times 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ацетонитрил]; В%: от 30 до 60%, 10 мин) с получением соединения 257 в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ ppm 8,69 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,63 Гц, 1H), 8,28 (d, J=2,76 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=7,03, 2,63 Гц, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,40 (dd, J=11,29, 9,16 Гц, 1H), 6,91 (d, J=2,76 Гц, 1H), 4,01 (s, 4H), 3,97 (t, J=7,53 Гц, 4H), 2,19 (квинт., J=7,56 Гц, 2H), 0,68 (s, 4H).

Способ 1: RT=2,90 мин; M+H=393,2.

Соединения 233, 258, 259 и 337 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующих промежуточных соединений I-3, I-4, I-5 или I-27.

Пример 20. 3-Фтор-N-(4-фтор-3-(5-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 265)



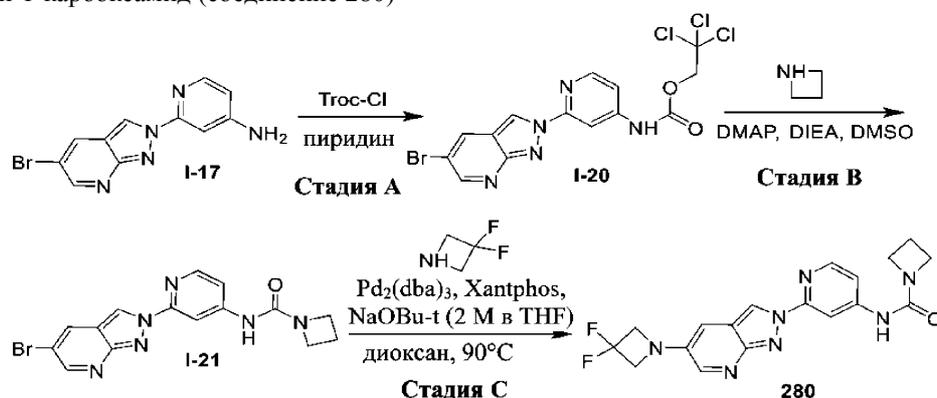
Дегазировали смесь I-4 (3,5 г, 8,6 ммоль, 1 экв.), HCl-соли 3-(трифторметил)азетидина (1,7 г, 10,3 ммоль, 1,2 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (785 мг, 857,4 мкмоль, 0,1 экв.), XantPhos (992 мг, 1,7 ммоль, 0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (8,4 г, 25,7 ммоль, 3 экв.) в диоксане (60 мл) и затем нагревали до 85°C в течение 1,2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (400 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием смесью MeOH/этилацетат/DCM=от 0:1:1 до 1:5:1, с получением желтого твердого вещества, которое дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC; колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250 \times 80 мм \times 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ацетонитрил]; В%: от 30 до 60%, 35 мин. Регулировали pH раствора до pH 7 с помощью 20% NH_3 в H_2O и удаляли ацетонитрил в вакууме при 30°C. Полученное желтое твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали водой, 100 мл \times 4, и лиофилизировали с получением соединения 265 в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ ppm 8,93 (s, 1H), 8,58 (d, J=2,76 Гц, 1H), 8,32 (d, J=2,76 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=7,03, 2,64 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=7,34, 4,58 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=11,17, 9,16 Гц, 1H), 7,03 (d, J=2,89 Гц, 1H), 5,29-5,51 (m, 1H), 4,24-4,38 (m, 2H), 4,18 (t, J=8,34 Гц, 2H), 3,95-4,10 (m, 4H), 3,65-3,85 (m, 1H).

Способ 1: RT=2,86 мин; M+H=453,1.

Соединения 274 и 275 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением соответствующих промежуточных соединений I-5 или I-6.

Пример 21. N-(2-(5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)пиридин-4-ил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 280)



Стадия А. В раствор I-17 (2,5 г, 8,6 ммоль, 1 экв.) в пиридине (30 мл) добавляли 2,2,2-трихлорэтилкарбонилхлорид (3,6 г, 17,2 ммоль, 2,3 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 22 ч. Реакционную смесь осаждали путем добавления 100 мл воды и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью 50 мл воды и высушивали при пониженном давлении. Затем осадок растирали в трет-бутилметиловом эфире (20 мл) и собирали посредством фильтрования с получением I-20 в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ ppm 11,08 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,77 (d, J=1,71 Гц, 1H), 8,62 (d, J=1,96

Гц, 1H), 8,52 (d, J=1,71 Гц, 1H), 8,49 (d, J=3,91 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=5,38, 1,71 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H).

Стадия В. В раствор I-20 (1,2 г, 2,6 ммоль, 1 экв.) и гидрохлорида азетидина (482 мг, 5,2 ммоль, 2 экв.) в DMSO (12 мл) добавляли DMAP (31 мг, 257,8 мкмоль, 0,10 экв.) и DIEA (666 мг, 5,2 ммоль, 898,0 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 144 ч. Реакционную смесь осаждали путем добавления 100 мл воды и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью 50 мл воды, высушивали при пониженном давлении с получением I-21 в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ ppm 9,24 (s, 2H), 8,75 (d, J=2,45 Гц, 1H), 8,60 (d, J=2,20 Гц, 1H), 8,49 (d, J=1,71 Гц, 1H), 8,35 (d, J=5,62 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=5,75, 1,83 Гц, 1H), 4,04 (br t, J=7,58 Гц, 4H), 2,23 (квint., J=7,64 Гц, 2H).

Стадия С. Перемешивали смесь I-21 (180 мг, 482,3 мкмоль, 1 экв.), 3,3-дифторазетидина (125 мг, 964,6 мкмоль, 2 экв., HCl), XantPhos (56 мг, 96,5 мкмоль, 0,20 экв.), Pd₂(dba)₃ (44 мг, 48,2 мкмоль, 0,10 экв.) и NaOBu-t (2M, 964,6 мкл, 4 экв.) в диоксане (3 мл) при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 10 до 100% петролейного эфира в этилацетате с получением 65 мг остатка. Остаток растирали в MeOH (3 мл) и твердое вещество собирали посредством фильтрования с получением соединения 280 в виде желтого твердого вещества.

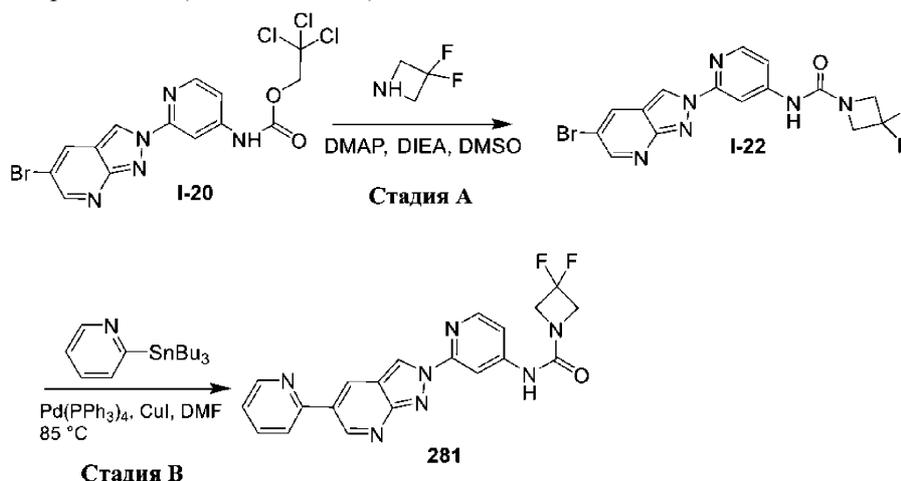
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,18 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,44 (d, J=1,76 Гц, 1H), 8,36 (d, J=2,76 Гц, 1H), 8,31 (d, J=5,77 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=5,52, 2,01 Гц, 1H), 7,14 (d, J=2,76 Гц, 1H), 4,42 (t, J=12,17 Гц, 4H), 4,04 (t, J=7,53 Гц, 4H), 2,16-2,29 (m, 2H).

Способ 1: RT=2,76 мин; M+H=386,0.

Соединения 282, 284, 286, 287 и 343 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением промежуточных соединений I-17, I-18 или I-19 и соответствующих аминов.

Соединение 340 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным на стадии А и стадии В, с применением (R)-3-фторпирролидина.

Пример 22. 3,3-Дифтор-N-(2-(5-(пиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)пиридин-4-ил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 281)



Стадия А. В раствор I-20 (800 мг, 1,7 ммоль, 1 экв.) и HCl-соли 3,3-дифторазетидина (445 мг, 3,4 ммоль, 2 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли DMAP (21 мг, 171,8 мкмоль, 0,1 экв.) и DIEA (444 мг, 3,4 ммоль, 598,7 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 320 ч. Реакционную смесь осаждали путем добавления воды (100 мл) и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью 50 мл воды, высушивали при пониженном давлении с получением I-22 в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,69 (s, 1H), 9,23-9,27 (m, 1H), 8,75 (d, J=2,45 Гц, 1H), 8,61 (d, J=2,44 Гц, 1H), 8,47 (d, J=1,96 Гц, 1H), 8,41 (d, J=5,62 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=5,62, 1,96 Гц, 1H), 4,48 (t, J=12,72 Гц, 4H).

Стадия В. В раствор I-22 (460 мг, 1,12 ммоль, 1 экв.) и трибутил(2-пиридил)станнана (497 мг, 1,3 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (130 мг, 112,4 мкмоль, 0,1 экв.) и CuI (21 мг, 112,4 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток очищали путем элюирования силикагеля от 10 до 100% петролейного эфира в этилацетате с получением твердого вещества, которое растирали в DCM (3 мл). Полученное твердое вещество собирали посредством фильтрования с получением соединения 281 в виде грязно-белого твердого вещества.

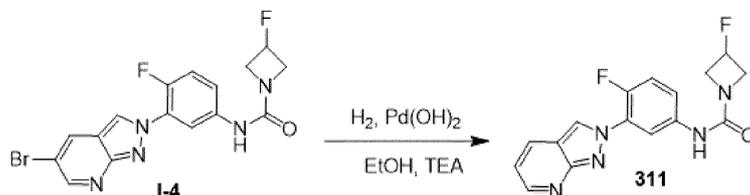
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,70 (s, 1H), 9,47 (d, J=2,20 Гц, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,95 (d, J=2,20 Гц, 1H), 8,71-8,77 (m, 1H), 8,49 (d, J=1,71 Гц, 1H), 8,42 (d, J=5,62 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,07 Гц, 1H), 7,96 (td, J=7,76, 1,83 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=5,62, 1,96 Гц, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 4,49 (t, J=12,72 Гц, 4H).

Способ 1: RT=2,81 мин; M+H=408,0.

Соединения 283, 285, 309, 310, 313, 315, 317, 341, 342 и 344 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным выше, с применением промежуточных соединений I-1, I-17, I-18 или I-19 и соответствующего амина и соответствующего оловоорганического вещества.

Соединения 256, 332, 333 и 336 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным на стадии В, с применением I-24, I-27 или I-31 и соответствующих оловоорганических веществ.

Пример 23. 3-Фтор-N-(4-фтор-3-(2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 311)

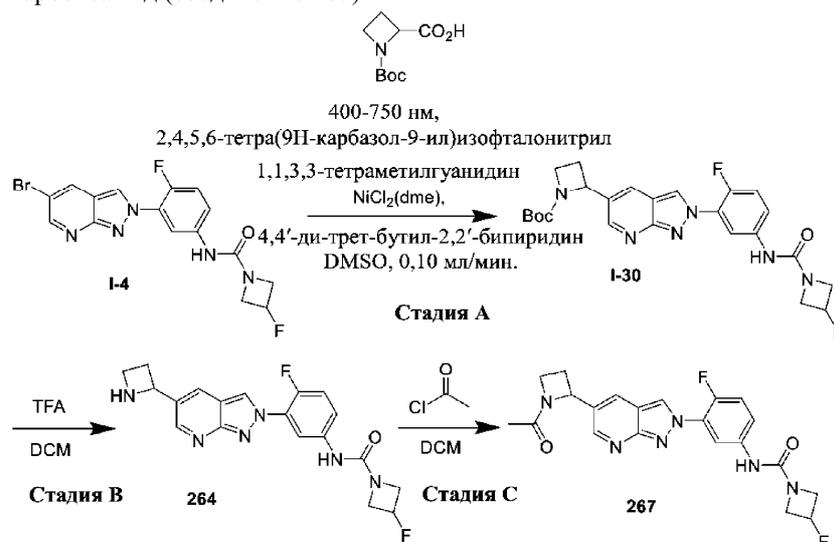


В раствор I-4 (100 мг, 245 мкмоль, 1 экв.) в EtOH (2 мл) добавляли TEA (25 мг, 245 мкмоль, 34,1 мкл, 1 экв.) HPd(OH)₂/C (34 мг, 24,5 мкмоль, чистота 10%, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали и 3 раза продували с помощью H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв.дюйм) при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Luna C18 150×25×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ацетонитрил]; V%: от 17 до 44%, 10 мин) и лиофилизовали с получением соединения 311 в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), ppm, 8,98 (s, 1H), 8,90 (d, J=2,26 Гц, 1H), 8,72 (d, J=3,01 Гц, 1H), 8,31 (d, J=8,28 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=7,03, 2,51 Гц, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,20 (dd, J=8,41, 4,14 Гц, 1H), 5,29-5,51 (m, 1H), 4,24-4,39 (m, 2H), 3,96-4,10 (m, 2H).

Способ 1: RT=2,41 мин; M+H=330,1.

Пример 24. N-(3-(5-(1-ацетилазетидин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид (соединение 267)



Стадия А. Растворили 1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-2-карбоновую кислоту (394 мг, 2 ммоль), I-4 (400 мг, 1 ммоль), 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (226 мг, 1,96 ммоль), NiCl₂(dme) (22 мг, 0,1 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (26 мг, 0,1 моль) и 2,4,5,6-тетра(9H-карбазол-9-ил)изофталонитрил (23 мг, 0,03 ммоль) в DMSO (9,8 мл) при нагревании и ультразвуковой обработке. Раствор прокачивали (0,10 мл/мин) через фотореактор (объем реактора 0,9 мл; PFA-трубки с ID 0,04 дюйма, ID 0,0625 дюйма; облучаемая площадь 20 см²; расстояние до LED-панели 1 см; LED с длиной волны 400-750 нм; яркость 8800 лм) и собирали во флакон. Реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке C18 с элюированием от 15 до 85% ацетонитрила в воде и концентрировали. Материал дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 40 до 100% EtOAc в гептане с получением I-30.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,94 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,71 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=7,0, 2,7 Гц, 1H), 7,70 (ddd, J=9,1, 4,1, 2,8 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=11,1, 9,1 Гц, 1H), 7,13 (d, J=4,4 Гц, 1H), 5,55 (dd, J=9,0, 6,4 Гц, 1H), 5,48-5,30 (m, 1H), 4,32 (dddd, J=21,7, 10,4, 6,0, 1,4 Гц, 2H), 4,11-3,94 (m, 6H), 1,27 (s, 9H).

Стадия В. Растворили I-30 (83 мг, 0,171 ммоль) в DCM (1 мл) и добавляли TFA (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и концентрировали, растворяли в MeOH и очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке C18 с элюированием от 5 до 40% ацетонитрила в воде. В результате

лиофилизации получали соединение 264 в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 9,07-8,96 (m, 2H), 8,84 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,30 (dd, J=7,0, 2,7 Гц, 1H), 7,72-7,62 (m, 1H), 7,52 (dd, J=11,2, 9,1 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=4,4, 1,2 Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,41 (dt, J=57,4, 6,1, 3,1 Гц, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,10-3,94 (m, 2H), 3,90-3,77 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,86 (dtd, J=11,7, 8,7, 4,4 Гц, 1H).

Способ 1: RT=1,69 мин; M+N=385,2.

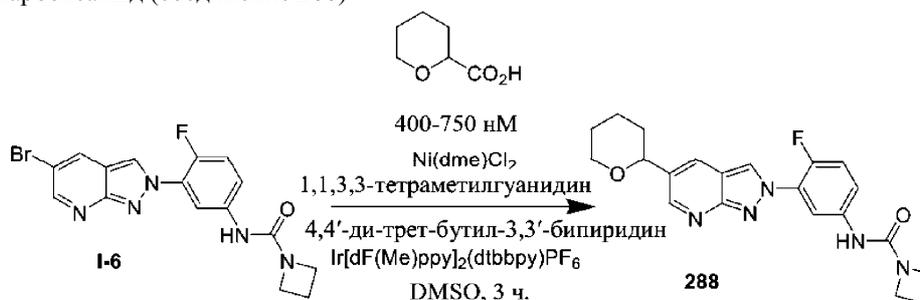
Стадия С. Соединение 264 (20 мг, 0,052 ммоль) растворяли в DCM (объем: 1 мл) и добавляли DIEA (0,027 мл, 0,16 ммоль) и ацетилхлорид (5,55 мкл, 0,078 ммоль) и перемешивали в течение 60 ч. Реакционную смесь очищали с помощью SFC на колонке Princeton PPU 250 × 21,2 мм с элюированием от 20 до 60% MeOH в жидком CO₂ с получением соединения 267.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,86 (dd, J=3,4, 2,2 Гц, 1H), 8,74 (d, J=4,4 Гц, 0,5H), 8,67 (d, J=4,5 Гц, 0,5H), 8,17 (dd, J=6,8, 2,7 Гц, 0,5H), 8,13 (dd, J=6,8, 2,7 Гц, 0,5H), 7,66 (dddd, J=8,8, 4,3, 2,7, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (ddd, J=10,9, 9,1, 3,7 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=4,4, 0,8 Гц, 0,5H), 7,18 (dd, J=4,5, 0,9 Гц, 0,5H), 5,93 (dd, J=9,2, 5,6 Гц, 0,5H), 5,73 (dd, J=9,3, 6,1 Гц, 0,5H), 5,37 (dt, J=57,1, 6,1, 3,2 Гц, 1H), 4,48-4,32 (m, 3H), 4,24-4,15 (m, 2H), 4,11 (ddd, J=10,3, 3,2, 1,4 Гц, 1H), 3,05-2,91 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,03 (s, 1,5H), 1,71 (s, 1,5H).

Способ 2: RT=0,66 мин; M+N=427,2.

Соединение 247 синтезировали в соответствии с протоколом, указанным выше на стадии А, с применением 1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты в качестве исходного материала.

Пример 25. N-(4-фтор-3-(5-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 288)



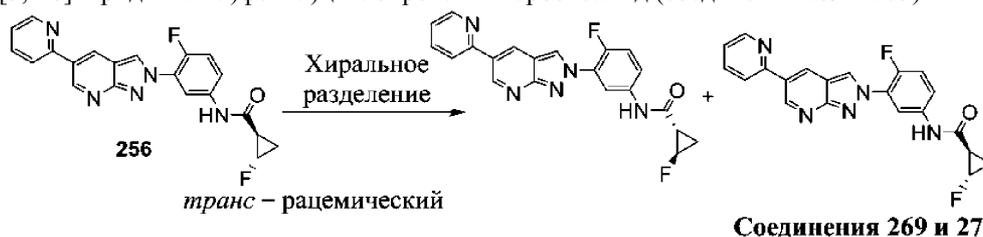
Растворяли I-6 (30 мг, 0,077 ммоль), комплекс хлорида никеля(II), этиленгликоля и диметилового эфира (1,7 мг, 7,8 мкмоль), 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (53 мг, 0,46 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-3,3'-бипиридин (2,1 мг, 7,7 мкмоль), тетрагидро-2H-пиран-2-карбоновую кислоту (60 мг, 0,46 ммоль) и [4,4'-бис(трет-бутил)-2,2'-бипиридин]бис[3,5-дифтор-2-[5-метил-2-пиридилил]фенил]иридия(III) гексафторфосфат (3,90 мг, 3,84 мкмоль) в DMSO (769 мкл) при нагревании и ультразвуковой обработке. Раствор добавляли в лунку объемом 0,3 мл 96-луночного тефлонового планшета и подвергали облучению в течение 3 ч (облучаемая площадь 20 см²; расстояние до LED-панели 10 см; LED с длиной волны 400-750 нм; яркость 7600 лм). Полученный раствор очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters Atlantis T3 C18 19 × 50 мм × 10 мкм) с элюированием ацетонитрилом (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением соединения 288.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,03 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,73 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,19 (dd, J=6,8, 2,7 Гц, 1H), 7,63 (ddd, J=9,1, 4,2, 2,7 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=10,9, 9,1 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=5,0, 0,9 Гц, 1H), 4,92 (ddt, J=2,7, 1,4, 0,7 Гц, 1H), 4,23 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,74 (td, J=11,6, 2,5 Гц, 1H), 3,37-3,32 (m, 2H), 2,33 (p, J=7,6 Гц, 2H), 2,15-1,98 (m, 2H), 1,92-1,57 (m, 4H).

Способ 2: RT=0,89 мин; M+N=396,0.

Соединение 289 синтезировали в соответствии с указанным выше протоколом с применением 1,4-диоксан-2-карбоновой кислоты в качестве исходного материала.

Примеры 26А и В. (1S,2R)-2-фтор-N-(4-фтор-3-(5-(пиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)циклопропан-1-карбоксамид или (1R,2S)-2-фтор-N-(4-фтор-3-(5-(пиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)циклопропан-1-карбоксамид (соединения 269 и 273)



Соединение 256 (170 мг) разделяли с помощью SFC (колонка: CHIRALCEL[®] OJ-H (250 мм × 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [CO₂ - MeOH (0,1% NH₃H₂O)]; V%: 50%) с получением соединения 269 (пик 1,

RT=5,42 мин) в виде желтого твердого вещества и соединения 273 (пик 2, RT=6,75 мин) в виде грязно-белого твердого вещества.

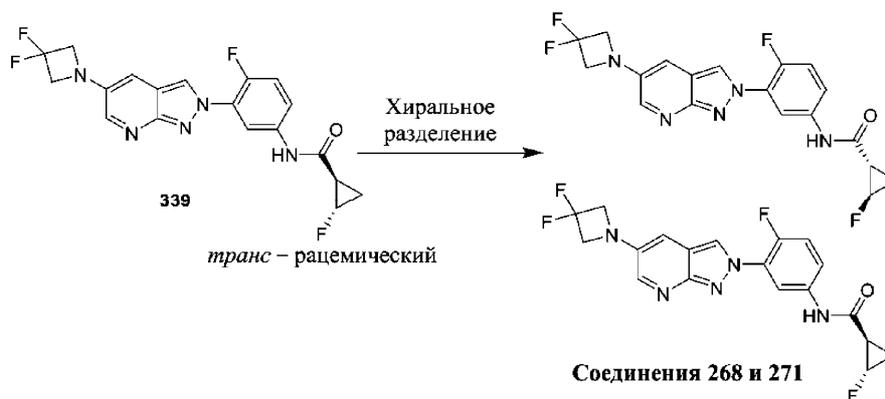
269 (пик 1): SFC RT: 5,42 мин ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,75 (s, 1H), 9,48 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 9,03 (d, $J=2,38$ Гц, 1H), 8,95 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 8,74 (d, $J=4,14$ Гц, 1H), 8,39 (dd, $J=6,96, 2,57$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,96 (td, $J=7,75, 1,69$ Гц, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,57 (dd, $J=11,11, 9,10$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J=7,22, 5,21$ Гц, 1H), 4,78-5,06 (m, 1H), 2,26-2,35 (m, 1H), 1,49-1,66 (m, 1H), 1,24-1,33 (m, 1H).

Способ 1: RT=2,80 мин; $M+H=392,2$.

273 (пик 2): SFC RT: 6,75 мин ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,75 (s, 1H), 9,48 (d, $J=2,08$ Гц, 1H), 9,03 (d, $J=2,32$ Гц, 1H), 8,95 (d, $J=2,20$ Гц, 1H), 8,74 (d, $J=4,52$ Гц, 1H), 8,40 (dd, $J=7,03, 2,51$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,96 (td, $J=7,79, 1,77$ Гц, 1H), 7,69 (dt, $J=8,47, 3,53$ Гц, 1H), 7,57 (dd, $J=11,00, 9,17$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J=7,09, 5,14$ Гц, 1H), 4,80-5,05 (m, 1H), 2,25-2,34 (m, 1H), 1,48-1,67 (m, 1H), 1,28 (dq, $J=13,13, 6,67$ Гц, 1H).

Способ 1: RT=2,82 мин; $M+H=392,2$.

Примеры 27А и В. (1S,2R)-N-(3-(5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)-2-фторциклопропан-1-карбоксамид или (1R,2S)-N-(3-(5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)-2-фторциклопропан-1-карбоксамид (соединения 268 и 271)



Соединение 339 (130 мг) разделяли с помощью SFC (колонка: CHIRALCEL® OD-H (250 мм × 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: $[\text{CO}_2 - \text{MeOH} (0,1\% \text{NH}_3\text{H}_2\text{O})]$; В%: 50%) с получением соединения 271 (пик 1, RT=4,58 мин) в виде желтого твердого вещества и соединения 268 (пик 2, RT=8,01 мин) в виде желтого твердого вещества.

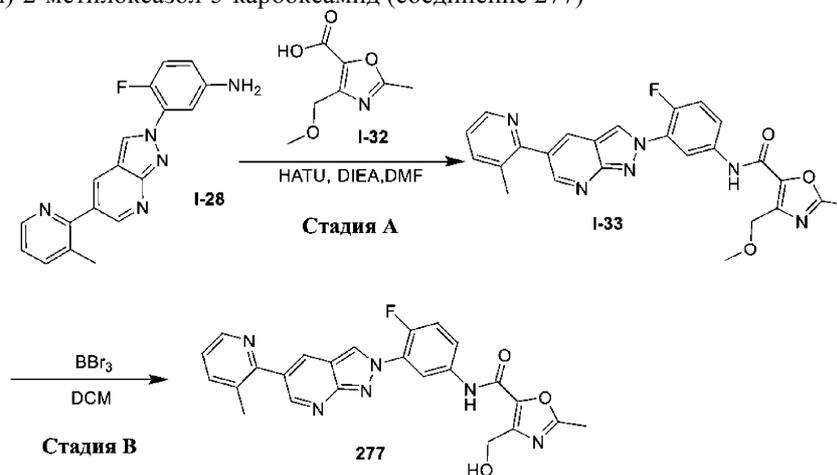
268 (пик 2): SFC RT: 8,01 мин ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,69 (s, 1H), 8,64 (d, $J=2,69$ Гц, 1H), 8,37 (d, $J=2,81$ Гц, 1H), 8,32 (dd, $J=7,03, 2,51$ Гц, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,52 (dd, $J=11,19, 9,11$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=2,81$ Гц, 1H), 4,80-5,03 (m, 1H), 4,41 (t, $J=12,29$ Гц, 4H), 2,24-2,33 (m, 1H), 1,46-1,67 (m, 1H), 1,27 (dd, $J=13,27, 6,54$ Гц, 1H).

Способ 1: RT=2,89 мин; $M+H=406,0$.

271 (пик 1): SFC RT: 4,58 мин ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,75 (s, 1H), 8,70 (d, $J=2,69$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J=2,81$ Гц, 1H), 8,38 (dd, $J=6,97, 2,57$ Гц, 1H), 7,66-7,77 (m, 1H), 7,52-7,63 (m, 1H), 7,20 (d, $J=2,81$ Гц, 1H), 4,85-5,08 (m, 1H), 4,47 (t, $J=12,23$ Гц, 4H), 2,27-2,39 (m, 1H), 1,52-1,72 (m, 1H), 1,33 (dq, $J=13,11, 6,43$ Гц, 1H).

Способ 1: RT=2,89 мин; $M+H=406,0$.

Пример 28. N-(4-фтор-3-(5-(3-метилпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)-4-(гидроксиметил)-2-метилоксазол-5-карбоксамид (соединение 277)



Стадия А. Промежуточное соединение I-33 получали подобным образом, как в примере 12, с применением I-28 и I-32 в качестве исходных материалов.

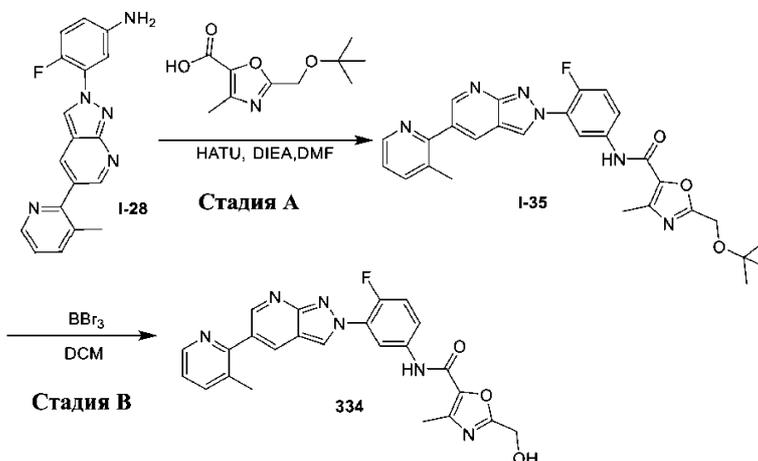
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,70 (s, 1H), 9,04 (d, J=2,45 Гц, 1H), 8,95 (d, J=2,20 Гц, 1H), 8,60-8,66 (m, 2H), 8,55 (d, J=2,20 Гц, 1H), 7,89-7,96 (m, 2H), 7,62 (dd, J=11,00, 9,29 Гц, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). M+H=473,0.

Стадия В. В раствор I-33 (15 мг, 28,9 мкмоль, 1 экв., FA) в DCM (1 мл) добавляли по каплям BBr₃ (14,5 мг, 57,9 мкмоль, 5,6 мкл, 2 экв.) в DCM (0,5 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч в атмосфере N₂. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (3 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM (10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: от 30 до 60%, 12 мин) и лиофилизировали с получением соединения 277 в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,00 (d, J=2,20 Гц, 1H), 8,94 (d, J=1,96 Гц, 1H), 8,53-8,63 (m, 2H), 8,51 (d, J=2,20 Гц, 1H), 7,85-7,95 (m, 1H), 7,81 (br d, J=7,34 Гц, 1H), 7,55-7,67 (m, 1H), 7,37 (dd, J=7,46, 4,77 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Способ 1: RT=2,50 мин; M+H=459,0.

Пример 29. N-(4-фтор-3-(5-(3-метилпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)-2-(гидрокси-метил)-4-метилоксазол-5-карбоксамид (соединение 334)



Стадия А. Промежуточное соединение I-35 получали подобным образом, как в примере 12, с применением I-28 и 2-(трет-бутоксиметил)-4-метилоксазол-5-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов.

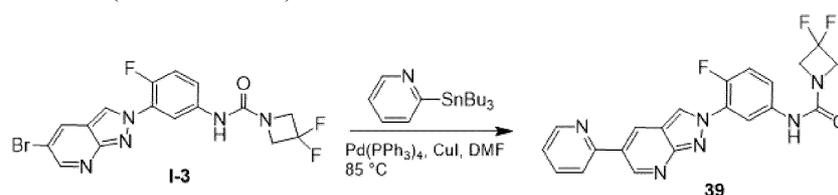
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,55-10,67 (m, 1H), 9,00 (d, J=2,45 Гц, 1H), 8,91-8,97 (m, 1H), 8,54-8,65 (m, 2H), 8,47-8,53 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (dd, J=7,70, 0,86 Гц, 1H), 7,55-7,65 (m, 1H), 7,37 (dd, J=7,70, 4,77 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

Стадия В. В раствор I-35 (70 мг, 136,04 мкмоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,75 ммоль, 49,6 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Регулировали pH до 7 с помощью ТЕА. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ацетонитрил]; В%: от 20 до 50%, 12 мин) и лиофилизировали с получением соединения 334 в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm, 10,63 (s, 1H), 9,00 (d, J=2,20 Гц, 1H), 8,94 (d, J=2,20 Гц, 1H), 8,62 (dd, J=7,09, 2,45 Гц, 1H), 8,57 (d, J=3,67 Гц, 1H), 8,51 (d, J=2,20 Гц, 1H), 7,91-8,01 (m, 1H), 7,81 (d, J=7,34 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=11,00, 9,05 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=7,70, 4,77 Гц, 1H), 5,83 (t, J=5,99 Гц, 1H), 4,60 (d, J=6,11 Гц, 2H), 2,45 (s, 6H).

Способ 1: RT=2,57 мин; M+H=459,0.

Пример 30. 3,3-Дифтор-N-(4-фтор-3-(5-(пиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 39)



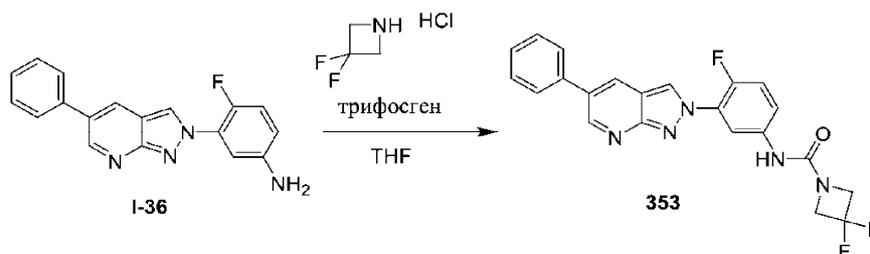
В раствор I-3 (3,00 г, 7,04 ммоль, 1 экв.) и трибутил(2-пиридил)станнана (3,4 г, 9,1 ммоль, 1,3 экв.) в

DMF (40 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (813 мг, 703,9 мкмоль, 0,1 экв.) и CuI (134 мг, 703,9 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат=от 2:1 до 0:1, с получением соединения 39 в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,36 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,00-8,93 (m, 2H), 8,79-8,75 (m, 1H), 8,26 (dd, $J=6,8, 2,7$ Гц, 1H), 8,19-8,14 (m, 2H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 1H), 4,44 (td, $J=12,3, 3,0$ Гц, 4H).

Способ 2: RT=0,99 мин; M+H=425,0.

Пример 31. 3,3-Дифтор-N-(4-фтор-3-(5-фенил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид (соединение 353)

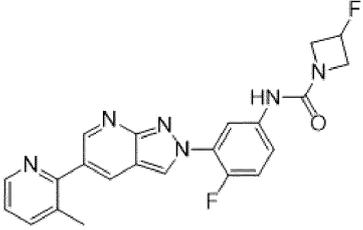
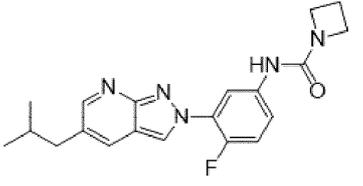
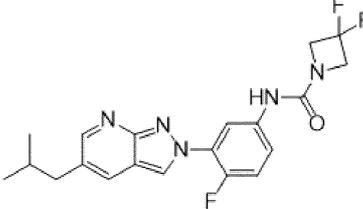
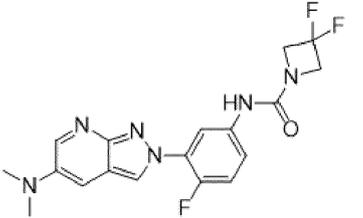


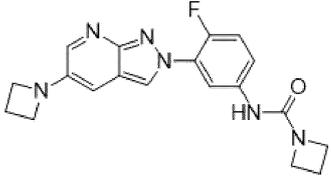
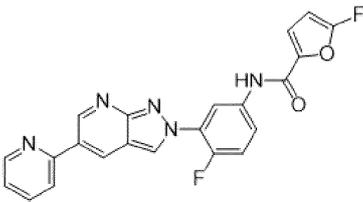
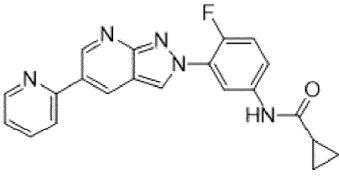
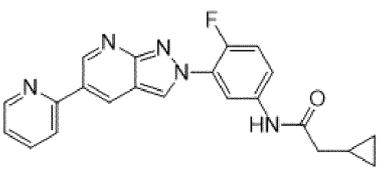
В перемешиваемый раствор трифосгена (23 мг, 0,079 ммоль) в сухом THF (1 мл) добавляли I-36 (40 мг, 0,131 ммоль) в сухом THF (2 мл) при $(-5) - 0^\circ\text{C}$ и перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Добавляли по каплям гидрохлорид 3,3-дифторазетидина (34 мг, 0,263 ммоль) и DIEA (51 мг, 0,394 ммоль) в сухом THF (2 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), соевым раствором (10 мл) и высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 50% EtOAc в *n*-гексане с получением соединения 353 в виде грязно-белого твердого вещества.

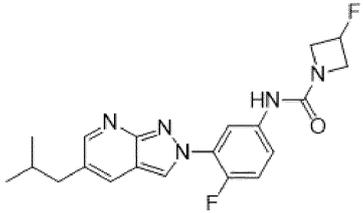
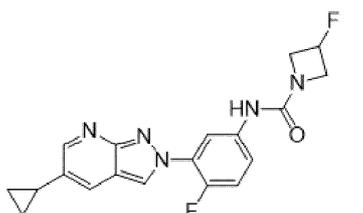
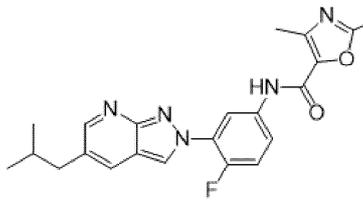
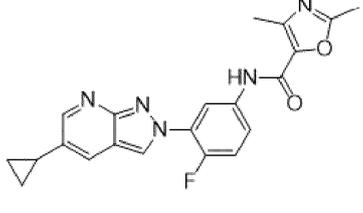
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 9,25 (s, 1H), 9,06-9,05 (d, $J=2,8$, 1H), 8,96-8,95 (d, $J=2,0$, 1H), 8,52-8,51 (d, $J=2,4$, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 7,80-7,78 (d, $J=7,2$, 2H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,44-7,41 (m, 1H), 4,44-4,38 (t, $J=16,4$, 4H).

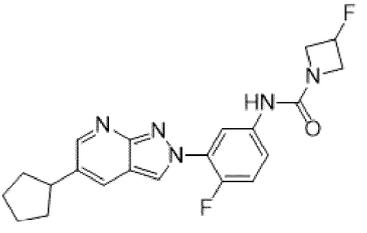
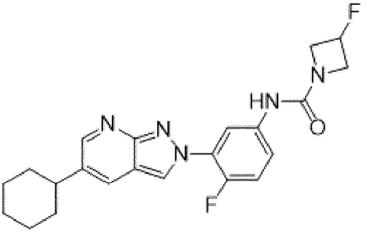
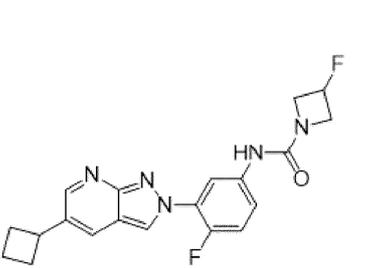
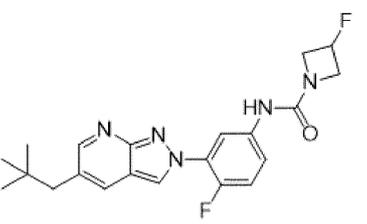
В табл. 2 перечислены соединения, полученные в соответствии с примерами выше.

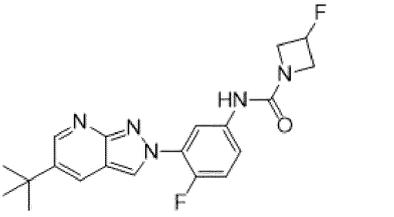
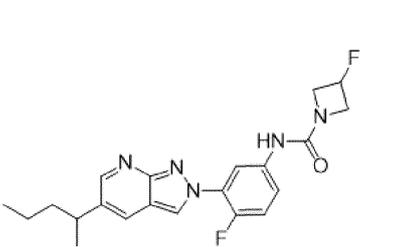
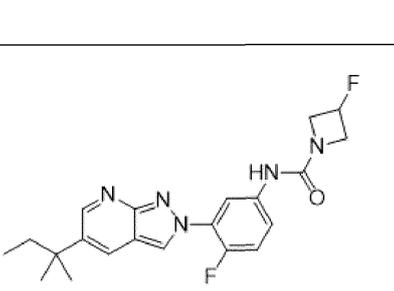
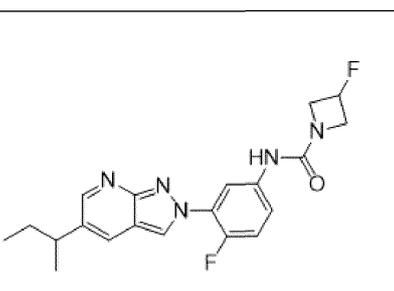
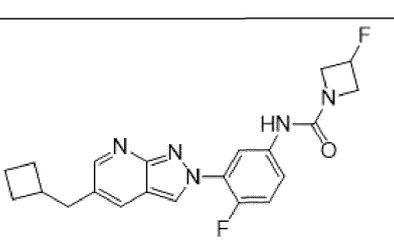
№ соед.	Структура	Данные ^1H ЯМР и время удерживания HPLC и/или MS
1		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,90 (dd, $J=13,2, 2,3$ Гц, 2H), 8,59–8,43 (m, 3H), 7,97–7,81 (m, 2H), 7,55–7,35 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,48–2,45 (m, 6H). Способ 1: RT=2,69 мин.; M+H=443,1
2		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,92 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,88 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,55–8,45 (m, 3H), 7,96 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,52–7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 2,46 (s, 3H). Способ 2: RT=0,89 мин.; M+H=414,3
3		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,89–8,84 (m, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,44–7,32 (m, 2H), 4,18–4,06 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,41–2,26 (m, 2H). Способ 1: RT=2,41 мин.; M+H=403,3
4		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,87 (dd, $J=4,7, 2,3$ Гц, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45–7,34 (m, 2H), 5,42–5,25 (m, 1H), 3,85–3,55 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,39–2,19 (m, 2H). Способ 1: RT=2,41 мин.; M+H=435,3
5		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,88 (dd, $J=5,4, 2,3$ Гц, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,45–7,36 (m, 2H), 4,44 (m, 4H), 2,46 (s, 3H). Способ 2: RT=0,76 мин.; M+H=439,1

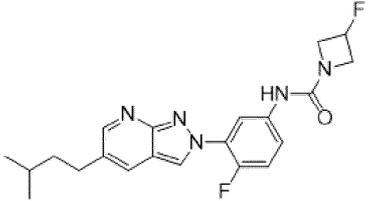
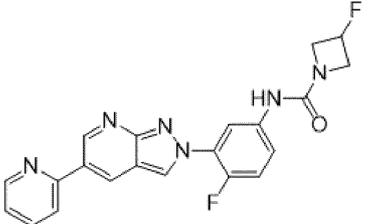
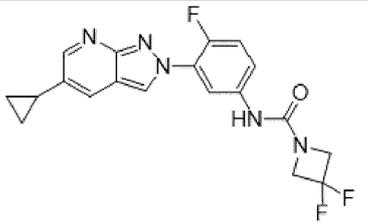
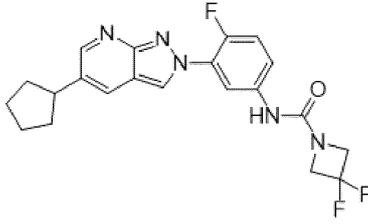
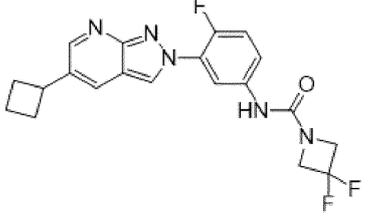
6		^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,94 (dd, $J=16,9$, 2,3 Гц, 2H), 8,57 (ddd, $J=4,8$, 1,7, 0,7 Гц, 1H), 8,49 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,28 (dd, $J=7,0$, 2,7 Гц, 1H), 7,80 (ddd, $J=7,7$, 1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,72 (ddd, $J=9,1$, 4,1, 2,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=11,2$, 9,1 Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=7,7$, 4,7 Гц, 1H), 5,41 (dtt, $J=57,5$, 6,1, 3,1 Гц, 1H), 4,34 (dddd, $J=21,7$, 10,4, 6,0, 1,4 Гц, 2H), 4,04 (dddd, $J=24,9$, 10,4, 3,1, 1,4 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H). Способ 1: RT=2,39 мин.; M+H=421,1
7		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,66 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,19–4,01 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,41–2,24 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 0,99 (m, 6H). Способ 1: RT=3,11 мин.; M+H=368,3
8		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,59 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,46 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,30–7,24 (m, 1H), 4,33 (m, 4H), 2,57 (m, 2H), 1,92–1,81 (m, 1H), 0,89 (m, 6H). Способ 2: RT=1,09 мин. M+H=404,1
9		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,18 (s, 1 H), 8,70 (d, $J=3,01$ Гц, 1 H), 8,55 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,20 (dd, $J=6,90$, 2,64 Гц, 1 H), 7,56–7,78 (m, 1 H), 7,45 (dd, $J=11,42$, 9,16 Гц, 1 H), 7,15 (d, $J=3,01$ Гц, 1 H), 4,41 (t, $J=12,67$ Гц, 4 H), 2,95 (s, 6 H). Способ 1: RT=2,84 мин.; M+H=391,1

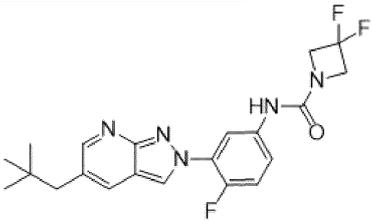
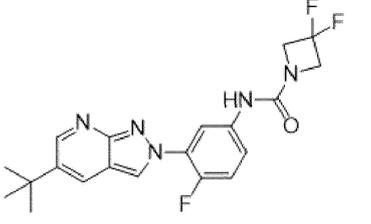
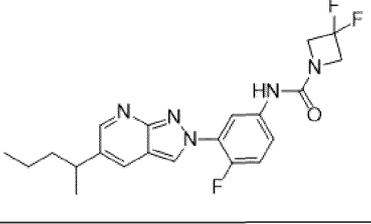
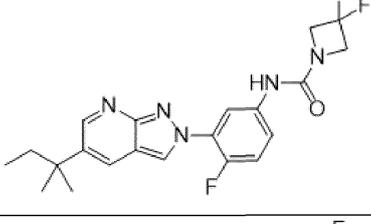
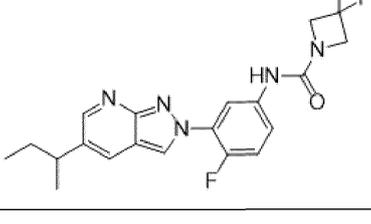
10		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,42 (d, $J=2,51$ Гц, 1 H), 8,22 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,05 (dd, $J=6,78, 2,76$ Гц, 1 H), 7,58–7,62 (m, 1 H), 7,30 (dd, $J=11,04, 9,16$ Гц, 1 H), 7,01 (d, $J=2,64$ Гц, 1 H), 4,10 (t, $J=7,65$ Гц, 4 H), 3,99 (t, $J=7,22$ Гц, 4 H), 2,41–2,49 (m, 2 H), 2,27–2,35 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,80 мин.; M+H=367,1
11		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 9,49 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,06 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,96 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,74 (ddd, $J=4,8, 1,9, 0,9$ Гц, 1H), 8,53 (dd, $J=7,0, 2,7$ Гц, 1H), 8,14 (dt, $J=8,0, 1,1$ Гц, 1H), 8,01–7,91 (m, 2H), 7,62 (dd, $J=11,2, 9,1$ Гц, 1H), 7,50–7,38 (m, 2H), 6,14 (dd, $J=7,0, 3,7$ Гц, 1H). Способ 2: RT=0,91 мин.; M+H=418,1
12		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 9,48 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,03 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,95 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,74 (ddd, $J=4,8, 1,9, 0,9$ Гц, 1H), 8,42 (dd, $J=7,0, 2,7$ Гц, 1H), 8,13 (dt, $J=8,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,96 (td, $J=7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,73 (ddd, $J=9,0, 4,2, 2,7$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J=11,2, 9,1$ Гц, 1H), 7,42 (ddd, $J=7,5, 4,8, 1,0$ Гц, 1H), 3,17 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 0,85 (d, $J=5,9$ Гц, 4H). Способ 1: RT=2,74 мин.; M+H=374,1
13		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,99 (s, 1H), 9,26 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,82 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,73 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,52 (ddd, $J=4,8, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=7,1, 2,7$ Гц, 1H), 7,91 (dt, $J=8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,74 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,52 (ddd, $J=9,0, 4,2, 2,7$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J=11,2, 9,1$ Гц,

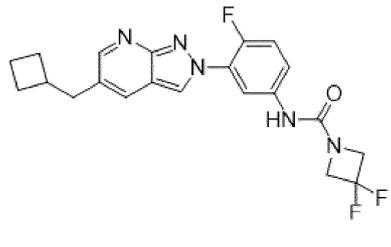
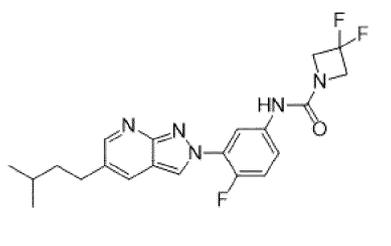
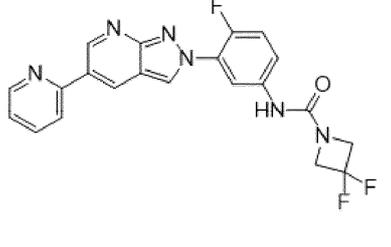
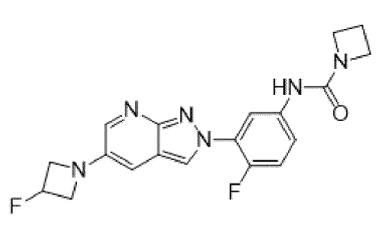
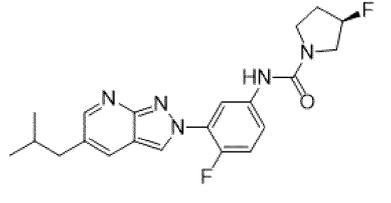
		1H), 7,21 (ddd, $J=7,5, 4,8, 1,0$ Гц, 1H), 2,04 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 0,92–0,80 (m, 1H), 0,37–0,22 (m, 2H), 0,01 (dd, $J=4,8, 1,6$ Гц, 2H). Способ 1: RT=2,80 мин.; M+H=388,1
14		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,08–8,04 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,44–5,30 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 0,99 (m, 6H). Способ 1: RT=3,15 мин.; M+H=386,1
15		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,61 (m, 2H), 8,12 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,44–5,29 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,15–2,08 (m, 1H), 1,15–1,03 (m, 2H), 0,88–0,77 (m, 2H). Способ 1: RT=2,79 мин.; M+H=370,1
16		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,13–8,06 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,98 (dt, $J=13,5, 6,8$ Гц, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H). Способ 1: RT=3,21 мин.; M+H=408,1
17		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,18–2,07 (m, 1H), 1,13–1,06 (m, 2H), 0,87–0,79 (m, 2H). Способ 1: RT=3,03 мин.; M+H=392,1

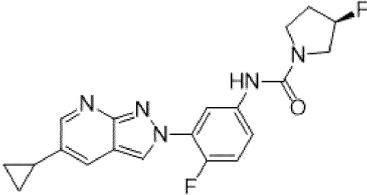
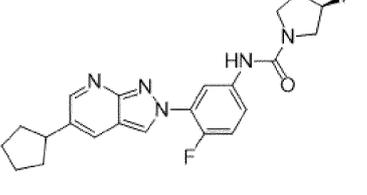
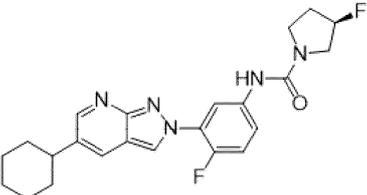
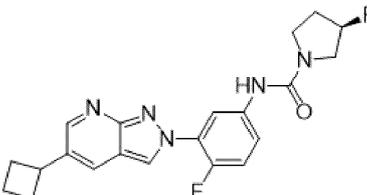
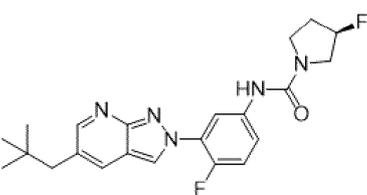
18		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,77 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,29–7,24 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,35–5,20 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,85–1,67 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 0,81 (m, 2H). Способ 1: RT=3,03 мин.; M+H=398,1
19		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,75–8,47 (m, 2H), 8,16–8,07 (m, 1H), 7,74–7,61 (m, 1H), 7,41–7,31 (m, 1H), 7,24–7,01 (m, 1H), 5,47–5,26 (m, 1H), 4,46–4,31 (m, 2H), 4,21–4,06 (m, 2H), 2,10–1,31 (m, 10H), 0,96–0,83 (m, 1H). Способ 1: RT=2,99 мин.; M+H=412,1
20		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,70 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,16–8,08 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,38–7,30 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,44–5,29 (m, 1H), 4,46–4,31 (m, 2H), 4,20–4,06 (m, 2H), 2,61–2,51 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,41–2,31 (m, 1H), 2,32–2,20 (m, 1H), 2,20–2,05 (m, 1H), 2,05–1,91 (m, 1H), 1,84–1,57 (m, 1H). Способ 1: RT=2,92 мин.; M+H=384,1
21		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,69 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,16–8,10 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,68–7,61 (m, 1H), 7,39–7,32 (m, 1H), 5,44–5,30 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,70 (s, 2H), 0,99 (s, 9H). Способ 1: RT=2,62 мин.; M+H=400,2

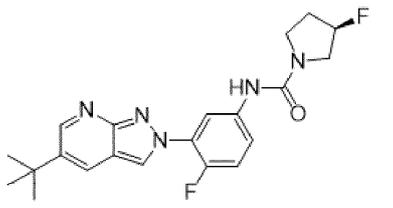
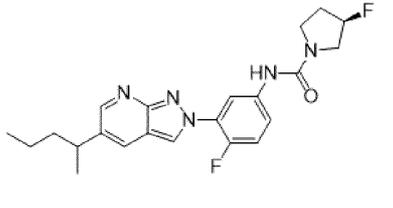
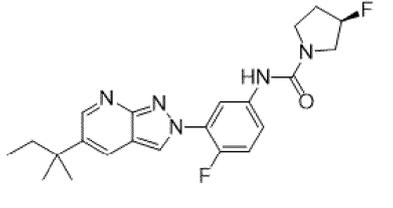
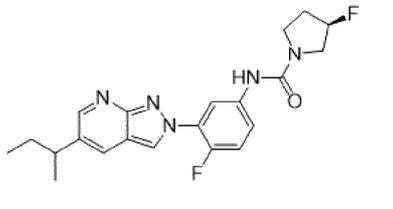
22		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,69–8,54 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,40–7,25 (m, 1H), 7,20–7,10 (m, 1H), 5,43–5,28 (m, 1H), 4,43–4,31 (m, 2H), 4,20–4,05 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). Способ 1: RT=2,72 мин.; M+H=386,1
23		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,76–8,57 (m, 2H), 8,16–8,06 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,44–7,31 (m, 2H), 5,44–5,30 (m, 1H), 4,44–4,34 (m, 2H), 4,21–4,08 (m, 2H), 2,85–2,72 (m, 1H), 1,87–1,57 (m, 3H), 1,46–1,33 (m, 3H), 0,98–0,67 (m, 4H). Способ 1: RT=3,13 мин.; M+H=400,1
24		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,55 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,33–5,18 (m, 1H), 4,33–4,21 (m, 2H), 4,10–3,96 (m, 2H), 1,90–1,67 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,66 (t, J=7,4 Гц, 3H). Способ 1: RT=2,89 мин.; M+H=400,1
25		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,74–8,63 (m, 1H), 8,62–8,52 (m, 1H), 8,16–8,05 (m, 1H), 7,73–7,59 (m, 1H), 7,40–7,29 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,44–5,26 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,20–4,06 (m, 2H), 1,90–1,61 (m, 2H), 1,52–1,30 (m, 3H), 1,03–0,81 (m, 3H), 0,77 (m, 1H). Способ 1: RT=2,78 мин.; M+H=386,1
26		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,67 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,16–8,08 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,38–7,31 (m, 1H), 5,44–5,30 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,19–2,04 (m, 2H), 1,98–1,66 (m, 4H), 0,91 (m,

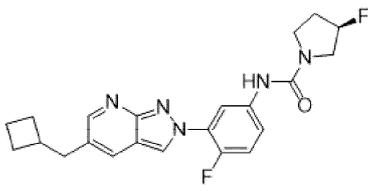
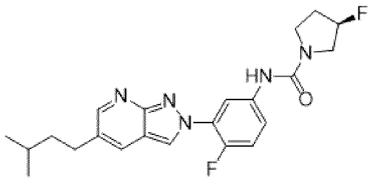
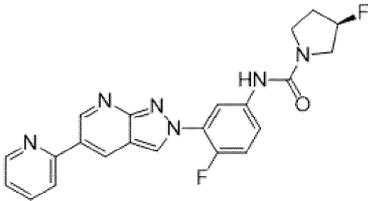
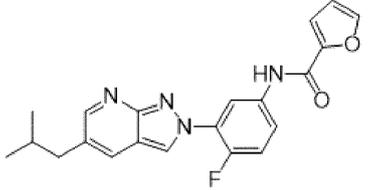
		1H). Способ 1: RT=3,10 мин.; M+N=398,1
27		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,11–8,05 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,39–7,31 (m, 1H), 5,44–5,30 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,87–2,76 (m, 2H), 1,69–1,57 (m, 2H), 1,04–0,85 (m, 6H), 0,76 (m, 1H). Способ 1: RT=3,18 мин.; M+N=400,1
28		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 9,37 (m, 1H), 8,86 (m, 2H), 8,70 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,04–7,92 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,45–7,31 (m, 2H), 5,45–5,30 (m, 1H), 4,46–4,34 (m, 2H), 4,21–4,08 (m, 2H). Способ 1: RT=2,67 мин.; M+N=407,1
29		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,53 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85–7,79 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,29–7,22 (m, 1H), 4,32 (t, J=12,3 Гц, 4H), 2,07–1,95 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,71 (m, 2H). Способ 2: RT=1,10 мин.; M+N=388,1
30		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,71–8,62 (m, 1H), 8,25–8,12 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,73–7,60 (m, 1H), 7,45–7,29 (m, 2H), 4,44 (m, 4H), 2,19 (m, 1H), 1,97–1,49 (m, 6H), 0,90 (m, 2H). Способ 2: RT=1,09 мин.; M+N=416,1
31		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,59 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,29–7,23 (m, 1H), 4,32 (t, J=12,3 Гц, 4H), 2,37 (m, 2H), 2,27–1,98 (m, 4H), 1,91–1,83 (m, 1H). Способ 1: RT=3,16 мин.; M+N=402,1

32		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,70 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,41–7,34 (m, 1H), 4,43 (t, $J=12,3$ Гц, 4H), 2,69 (s, 2H), 0,99 (s, 9H). Способ 2: RT=1,27 мин.; M+H=418,1
33		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,64 (m, 1H), 8,61–8,55 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,71–7,64 (m, 1H), 7,37–7,28 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,42 (m, 4H), 1,52 (m, 9H). Способ 2: RT=1,04 мин.; M+H=404,1
34		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,68 (m, 1H), 8,63–8,57 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,98–7,91 (m, 1H), 7,69–7,62 (m, 1H), 7,39–7,32 (m, 1H), 4,42 (m, 4H), 1,53–1,33 (m, 5H), 1,00–0,72 (m, 6H). Способ 2: RT=1,14 мин.; M+H=418,1
35		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,65 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,40–7,31 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,42 (m, 4H), 1,93–1,79 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,37 (m, 3H), 0,81–0,66 (m, 3H). Способ 2: RT=1,10 мин.; M+H=418,1
36		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,68 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,70–7,63 (m, 1H), 7,39–7,33 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,43 (m, 4H), 1,91–1,79 (m, 2H), 1,54–1,36 (m, 4H), 0,92 (m, 3H). Способ 2: RT=1,14 мин.; M+H=404,1

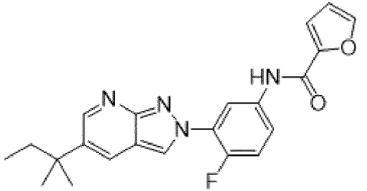
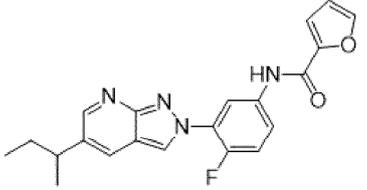
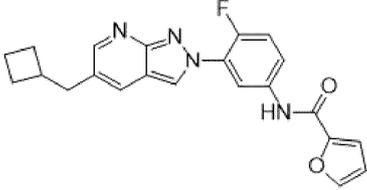
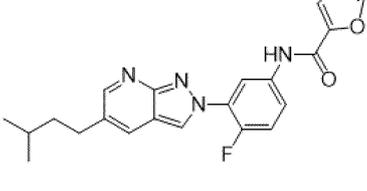
37		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,59–8,54 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,07–8,00 (m, 1H), 7,96–7,92 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,29–7,23 (m, 1H), 4,32 (t, $J=12,3$ Гц, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,63–2,51 (m, 1H), 2,04–1,93 (m, 2H), 1,87–1,64 (m, 4H). Способ 1: RT=3,26 мин.; M+H=416,1
38		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,67 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,10–8,04 (m, 1H), 7,69–7,62 (m, 1H), 7,40–7,33 (m, 1H), 4,43 (t, $J=12,3$ Гц, 4H), 2,89–2,78 (m, 2H), 1,72–1,53 (m, 3H), 1,04–0,86 (m, 6H). Способ 2: RT=1,30 мин.; M+H=418,1
39		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,36 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,00–8,93 (m, 2H), 8,79–8,75 (m, 1H), 8,26 (dd, $J=6,8, 2,7$ Гц, 1H), 8,19–8,14 (m, 2H), 7,70–7,64 (m, 1H), 7,64–7,56 (m, 1H), 7,46–7,35 (m, 1H), 4,44 (td, $J=12,3, 3,0$ Гц, 4H). Способ 2: RT=0,99 мин.; M+H=425,0
40		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,56 (d, $J=2,76$ Гц, 1H), 8,31 (d, $J=2,76$ Гц, 1H), 8,21 (dd, $J=7,03, 2,64$ Гц, 1H), 7,59–7,72 (m, 1H), 7,41 (dd, $J=11,36, 9,10$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=2,76$ Гц, 1H), 5,39–5,66 (m, 1H), 4,20–4,36 (m, 2H), 3,89–4,09 (m, 6H), 2,12–2,28 (m, 2H). Способ 1: RT=2,66 мин. M+H=385,3
41		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,68 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,40–5,27 (m, 1H), 3,85–3,68 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 0,99 (d, $J=6,6$ Гц, 6H). M+H=400,3

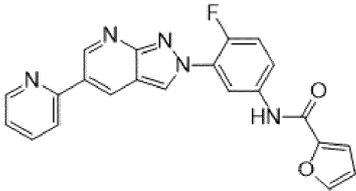
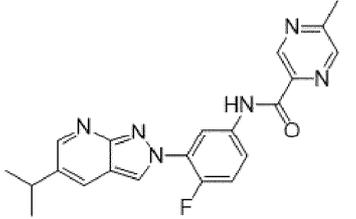
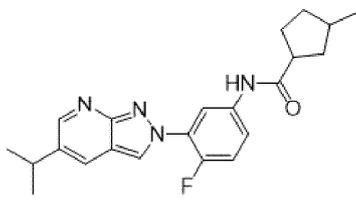
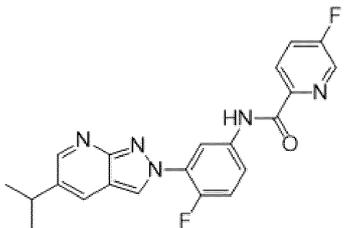
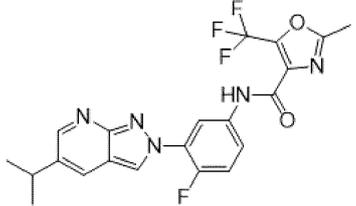
42		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,63 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 5,40–5,26 (m, 1H), 3,80–3,67 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,37–2,18 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,85–0,79 (m, 2H). Способ 2: RT=1,03 мин.; M+H=384,3
43		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,77–8,54 (m, 2H), 8,27–8,07 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,40–5,23 (m, 1H), 3,87–3,51 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 2,46–1,96 (m, 5H), 1,98–1,56 (m, 5H). Способ 2: RT=1,04 мин.; M+H=412,3
44		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,67 (m, 1H), 8,65–8,57 (m, 1H), 8,26–8,08 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,40–5,26 (m, 1H), 3,84–3,54 (m, 4H), 2,79–2,68 (m, 1H), 2,39–1,92 (m, 6H), 1,82 (m, 1H), 1,66–1,19 (m, 5H). Способ 2: RT=1,26 мин.; M+H=426,4
45		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,77 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,17–8,09 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,40–7,32 (m, 1H), 5,42–5,25 (m, 1H), 3,82–3,53 (m, 4H), 2,63–2,07 (m, 6H), 1,90–1,89 (m, 3H). Способ 1: RT=2,93 мин.; M+H=398,3
46		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,69 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,39–5,26 (m, 1H), 3,82–3,70 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,33–2,09 (m, 2H), 0,99 (s, 9H). Способ 2: RT=1,21 мин.; M+H=414,4

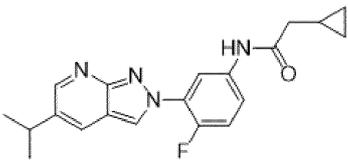
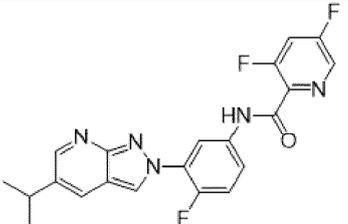
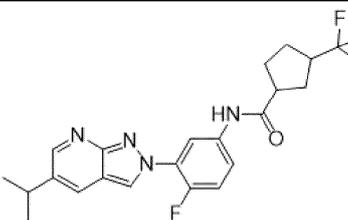
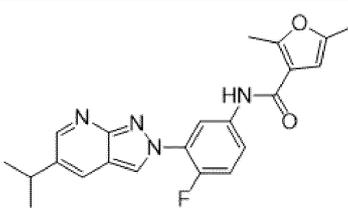
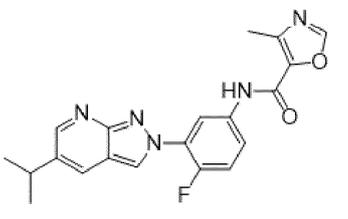
47		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,69–8,62 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 5,38–5,23 (m, 1H), 3,78–3,66 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,35–2,11 (m, 2H), 1,71–1,22 (m, 9H). Способ 2: RT=0,98 мин.; M+H=400,3
48		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,72–8,65 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,18–8,08 (m, 1H), 7,74–7,60 (m, 1H), 7,43–7,33 (m, 1H), 7,26–7,14 (m, 1H), 5,39–5,26 (m, 1H), 3,83–3,53 (m, 4H), 3,16–3,01 (m, 1H), 2,85–2,72 (m, 1H), 2,40–2,05 (m, 4H), 1,54–1,15 (m, 4H), 1,03–0,88 (m, 2H), 0,84–0,74 (m, 1H). Способ 2: RT=1,08 мин.; M+H=414,4
49		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,65 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 5,40–5,26 (m, 1H), 3,81–3,69 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,35–2,19 (m, 2H), 1,87–1,79 (m, 2H), 1,55–1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,85–0,68 (m, 3H). Способ 2: RT=1,04 мин.; M+H=414,3
50		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,64–8,56 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,69–7,59 (m, 1H), 7,41–7,30 (m, 1H), 7,22–7,14 (m, 1H), 5,40–5,26 (m, 1H), 3,82–3,55 (m, 4H), 2,97–2,77 (m, 2H), 2,37–2,21 (m, 2H), 1,75–1,65 (m, 1H), 1,52–1,21 (m, 3H), 1,11–0,82 (m, 3H). Способ 2: RT=1,18 мин.; M+H=400,3

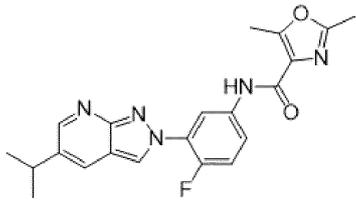
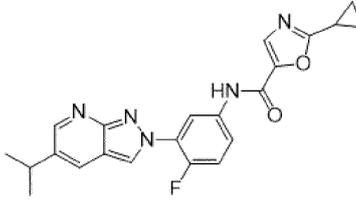
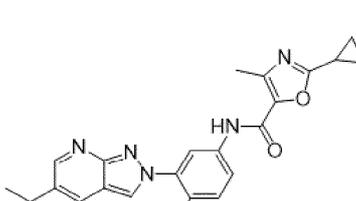
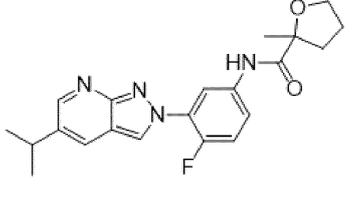
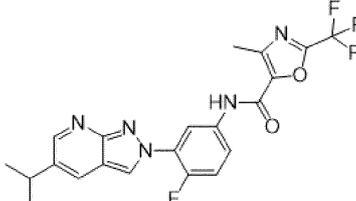
51		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,66 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,07–8,03 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,40–5,25 (m, 1H), 3,83–3,69 (m, 2H), 3,66–3,50 (m, 2H), 2,90–2,78 (m, 2H), 2,73–2,62 (m, 1H), 2,59–2,45 (m, 1H), 2,39–2,18 (m, 2H), 2,15–2,04 (m, 2H), 1,89–1,78 (m, 3H). Способ 1: RT=3,16 мин.; M+H=412,3
52		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,67 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,10–8,05 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,40–5,26 (m, 1H), 3,83–3,69 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,89–2,77 (m, 2H), 2,38–2,05 (m, 3H), 1,70–1,57 (m, 2H), 1,04–0,88 (m, 6H). Способ 2: RT=1,25 мин.; M+H=414,4
53		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,37 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,86 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,05–7,92 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 5,40–5,27 (m, 1H), 3,85–3,70 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,38–2,09 (m, 2H). Способ 2: RT=0,93 мин.; M+H=421,3
54		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,72 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,71–6,63 (m, 1H), 2,68 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,98 (m, 1H), 0,99 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,20 мин.; M+H=379,3

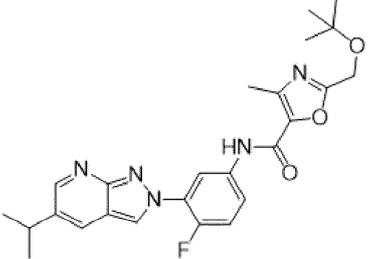
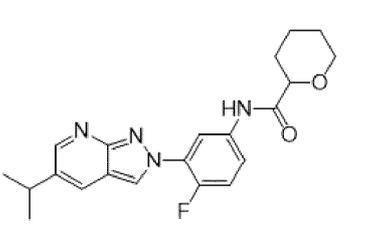
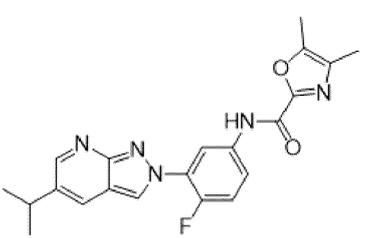
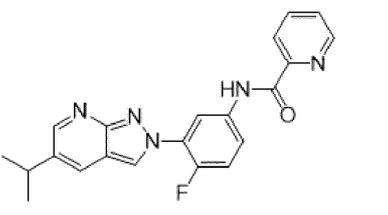
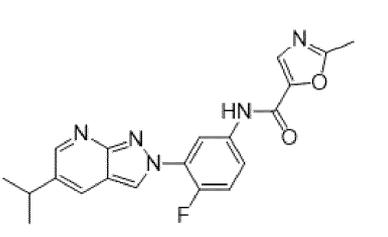
55		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,67 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,95–7,87 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 2,17–2,08 (m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,86–0,79 (m, 2H). Способ 2: RT=1,11 мин.; M+H=363,3
56		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,71 (m, 1H), 8,69–8,65 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,80–7,76 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,33–7,29 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,25–3,18 (m, 1H), 2,27–2,14 (m, 3H), 1,85–1,66 (m, 5H). Способ 2: RT=1,27 мин.; M+H=391,3
57		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,67 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,34–7,29 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 1,98 (m, 3H), 1,88–1,72 (m, 3H), 1,40–1,28 (m, 3H). M+H=405,3
58		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,56 (d, $J=2,63$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J=2,89$ Гц, 1H), 8,19 (dd, $J=7,09, 2,70$ Гц, 1H), 7,60–7,69 (m, 1H), 7,42 (dd, $J=11,36, 9,10$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J=2,76$ Гц, 1H), 5,28–5,63 (m, 2H), 4,20–4,37 (m, 4H), 3,93–4,09 (m, 4H). Способ 1: RT=2,61 мин. M+H=403,2
59		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,73 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,70–6,64 (m, 1H), 2,70 (s, 2H), 0,99 (s, 9H). Способ 2: RT=1,29 мин.; M+H=393,3

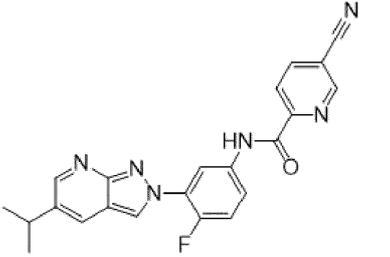
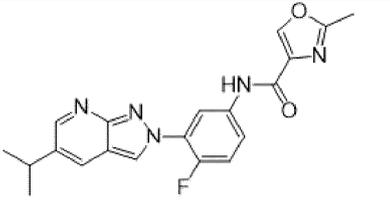
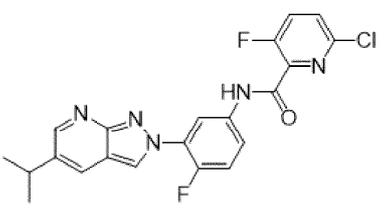
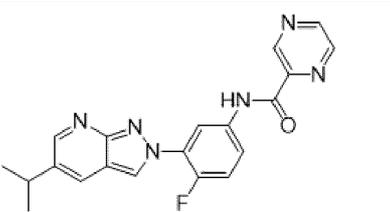
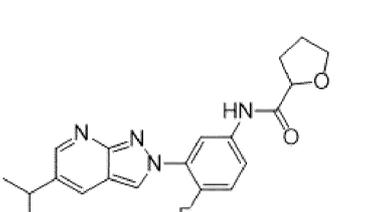
60		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,66 (m, 1H), 8,64–8,54 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 2,03–1,79 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,75 (m, 3H). Способ 2: RT=1,11 мин.; M+H=393,3
61		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,61 (m, 1H), 8,48–8,38 (m, 1H), 8,15–8,04 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,81–7,74 (m, 1H), 7,53–7,43 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 2,86–2,75 (m, 1H), 1,89–1,66 (m, 2H), 1,54–1,27 (m, 3H), 1,06–0,82 (m, 3H). Способ 1: RT=3,09 мин.; M+H=379,3
62		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,74–8,66 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,12–8,04 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,15–2,05 (m, 1H), 1,98–1,67 (m, 3H), 1,51–1,35 (m, 1H), 1,00 (m, 1H). Способ 1: RT=3,26 мин.; M+H=391,3
63		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,12–8,05 (m, 1H), 7,95–7,88 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,70–6,64 (m, 1H), 2,87–2,75 (m, 2H), 1,82–1,56 (m, 3H), 1,05–0,82 (m, 6H). Способ 2: RT=1,32 мин.; M+H=393,3

64		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,42–9,35 (m, 1H), 8,94–8,90 (m, 1H), 8,89–8,85 (m, 1H), 8,73–8,66 (m, 1H), 8,51–8,45 (m, 1H), 8,06–7,89 (m, 3H), 7,81–7,76 (m, 1H), 7,51–7,40 (m, 2H), 7,35–7,29 (m, 1H), 6,70–6,64 (m, 1H). Способ 2: RT=1,01 мин.; M+H=400,3
65		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,21 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,67 (m, 2H), 8,56 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,39 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,11 мин.; M+H=391,3
66		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,31–8,26 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,03–2,84 (m, 1H), 2,35–1,70 (m, 6H), 1,38 (m, 7H), 1,06 (m, 3H). Способ 1: RT=3,36 мин.; M+H=381,4
67		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,74–8,69 (m, 1H), 8,69–8,64 (m, 1H), 8,64–8,59 (m, 1H), 8,59–8,53 (m, 1H), 8,33–8,26 (m, 1H), 8,16–8,10 (m, 1H), 8,01–7,94 (m, 1H), 7,86–7,77 (m, 1H), 7,51–7,41 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,22 мин.; M+H=394,3
68		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,73 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 3,19–3,09 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,39 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,29 мин.; M+H=448,3

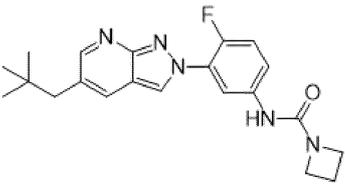
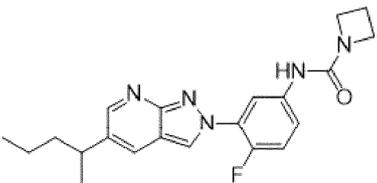
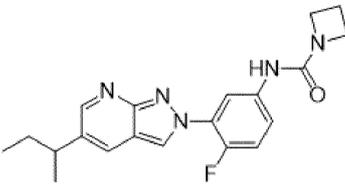
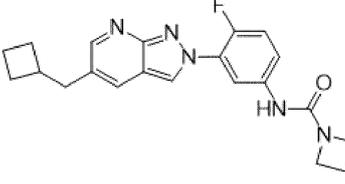
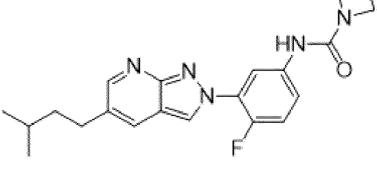
69		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,45 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,09–2,01 (m, 2H), 1,13 (2s, 6H), 0,96–0,83 (m, 1H), 0,42–0,29 (m, 2H), 0,08–0,05 (m, 2H). Способ 1: RT=3,06 мин.; M+H=353,3
70		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,56–8,48 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,12 мин.; M+H=412,3
71		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,15–8,09 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 3,18–3,07 (m, 1H), 3,07–2,74 (m, 2H), 2,27–1,73 (m, 6H), 1,56–1,17 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,35 мин.; M+H=435,3
72		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,46–7,38 (m, 1H), 6,53–6,45 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,39 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,31 мин.; M+H=393,3
73		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,39 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,00 мин.; M+H=380,3

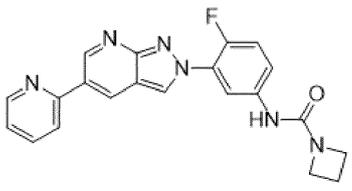
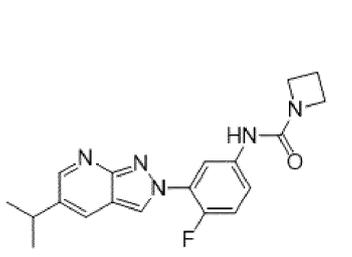
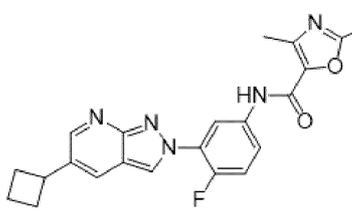
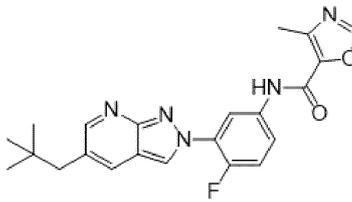
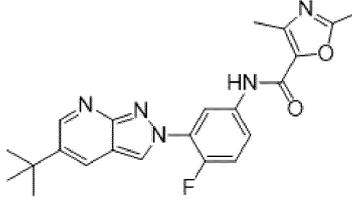
74		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,47–7,36 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,49–1,19 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,23 мин.; M+H=394,3
75		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,75–8,69 (m, 1H), 8,69–8,63 (m, 1H), 8,45–8,39 (m, 1H), 8,16–8,09 (m, 1H), 7,95–7,87 (m, 1H), 7,51–7,41 (m, 1H), 3,20–3,06 (m, 1H), 2,29–2,19 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H), 1,27–1,14 (m, 4H). Способ 1: RT=3,15 мин.; M+H=406,3
76		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,74–8,68 (m, 1H), 8,69–8,62 (m, 1H), 8,46–8,39 (m, 1H), 8,16–8,09 (m, 1H), 7,92–7,83 (m, 1H), 7,48–7,38 (m, 1H), 3,20–3,08 (m, 1H), 2,49–2,39 (m, 3H), 2,23–2,12 (m, 1H), 1,38 (2s, 6H), 1,29–1,12 (m, 4H). Способ 1: RT=3,24 мин.; M+H=420,3
77		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,72–8,67 (m, 1H), 8,67–8,63 (m, 1H), 8,39–8,33 (m, 1H), 8,15–8,09 (m, 1H), 7,85–7,77 (m, 1H), 7,45–7,37 (m, 1H), 4,13–3,97 (m, 2H), 3,22–3,09 (m, 1H), 2,47–2,31 (m, 1H), 2,09–1,77 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,38 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,10 мин.; M+H=383,3
78		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,72 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,49–7,41 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,63–2,47 (s, 3H), 1,38 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,39 мин.; M+H=448,3

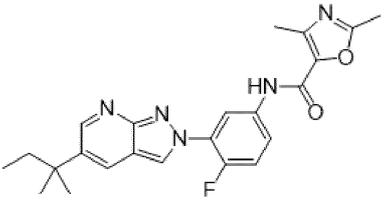
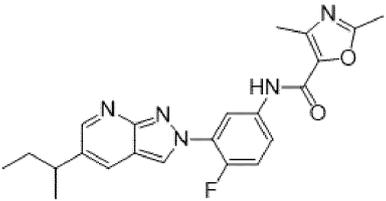
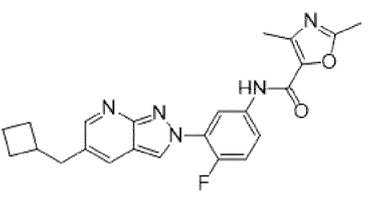
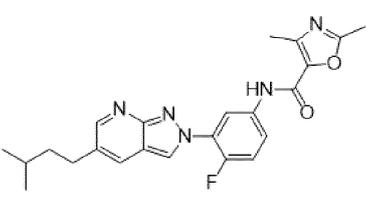
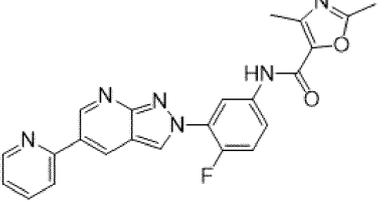
79		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,49–1,34 (2s, 6H), 1,34–1,20 (s, 9H). Способ 1: RT=3,36 мин.; M+H=466,4
80		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,12–2,04 (m, 1H), 2,01–1,92 (m, 1H), 1,75–1,49 (m, 4H), 1,38 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,17 мин.; M+H=383,3
81		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,74–8,68 (m, 1H), 8,68–8,63 (m, 1H), 8,49–8,44 (m, 1H), 8,16–8,09 (m, 1H), 7,95–7,87 (m, 1H), 7,50–7,39 (m, 1H), 3,21–3,06 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,38 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,18 мин.; M+H=394,3
82		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,76–8,69 (m, 2H), 8,67 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,07–7,96 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,57–1,21 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,18 мин.; M+H=376,3
83		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,74–8,69 (m, 1H), 8,68–8,63 (m, 1H), 8,46–8,40 (m, 1H), 8,16–8,11 (m, 1H), 7,94–7,87 (m, 1H), 7,79–7,75 (m, 1H), 7,50–7,41 (m, 1H), 3,21–3,07 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,39 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,01 мин.; M+H=380,3

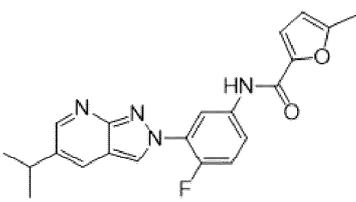
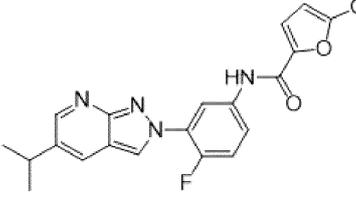
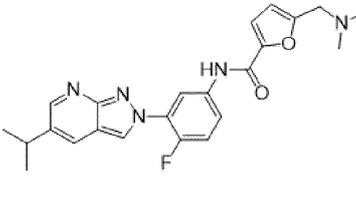
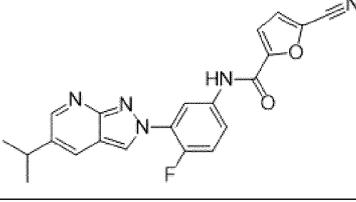
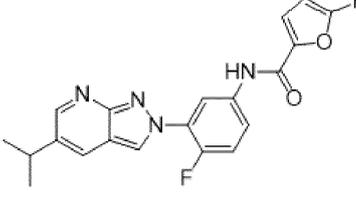
84		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9,06 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,45–8,34 (m, 2H), 8,17–8,12 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,15 мин.; M+H=401,3
85		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,08 мин.; M+H=380,3
86		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 3,20–3,08 (m, 1H), 1,45–1,20 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,22 мин.; M+H=428,3
87		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9,36 (m, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,38 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,05 мин.; M+H=377,3
88		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,38 (2s, 6H). Способ 1: RT=2,93 мин.; M+H=369,3

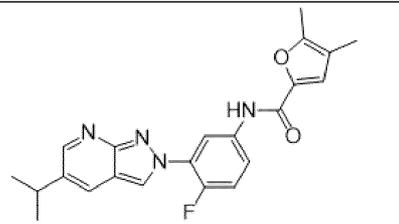
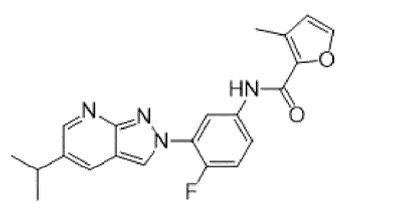
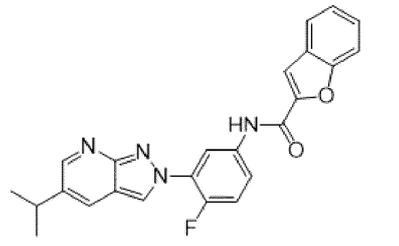
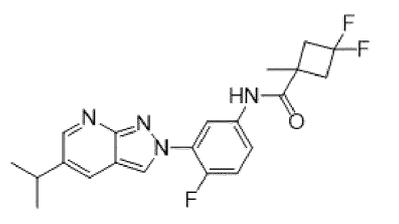
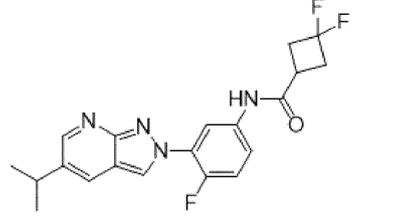
89		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,73 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,92–7,85 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,38 (d, $J=6,9$ Гц, 6H). Способ 1: RT=3,35 мин.; M+H=427,3
90		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,69 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,38 (2s, 6H), 1,01–0,84 (m, 4H). Способ 1: RT=3,07 мин.; M+H=339,3
91		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,64–8,57 (m, 2H), 8,14–8,09 (m, 1H), 7,94–7,89 (m, 1H), 7,66–7,59 (m, 1H), 7,36–7,29 (m, 1H), 4,17–4,05 (m, 4H), 2,39–2,26 (m, 2H), 2,17–2,06 (m, 1H), 1,13–1,04 (m, 2H), 0,87–0,77 (m, 2H). Способ 1: RT=2,82 мин.; M+H=352,3
92		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,62 (d, $J=2,64$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J=2,76$ Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=7,09, 2,70$ Гц, 1H), 7,65–7,72 (m, 1H), 7,42 (dd, $J=11,29, 9,16$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=2,89$ Гц, 1H), 4,41 (t, $J=12,23$ Гц, 4H), 3,98 (t, $J=7,53$ Гц, 4H), 2,20 (квинт., $J=7,56$ Гц, 2H). Способ 1: RT=2,81 мин. M+H=403,2
93		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,76–8,65 (m, 1H), 8,64–8,58 (m, 1H), 8,14–8,06 (m, 1H), 7,67–7,60 (m, 1H), 7,38–7,30 (m, 1H), 7,18–7,01 (m, 1H), 4,17–3,96 (m, 4H), 3,84–3,69 (m, 1H), 2,62–2,09 (m, 7H), 2,04–1,93 (m, 1H). Способ 1: RT=2,94 мин.; M+H=366,3

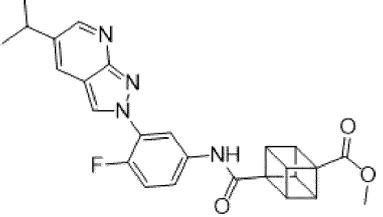
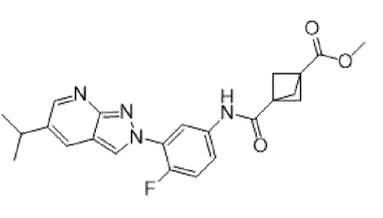
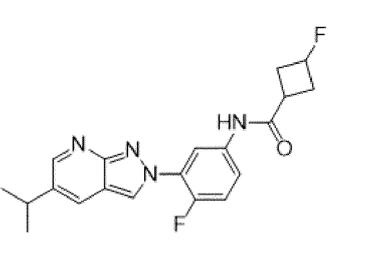
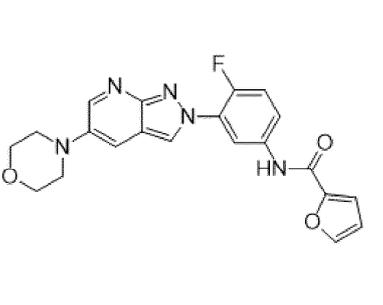
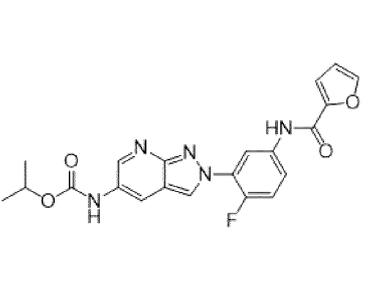
94		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,71–8,66 (m, 1H), 8,56–8,50 (m, 1H), 8,15–8,09 (m, 1H), 8,09–8,04 (m, 1H), 7,68–7,60 (m, 1H), 7,38–7,30 (m, 1H), 4,18–4,04 (m, 4H), 2,69 (s, 2H), 2,40–2,27 (m, 2H), 0,99 (s, 9H). Способ 1: RT=3,19 мин.; M+H=382,4
95		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,69–8,64 (m, 1H), 8,62–8,56 (m, 1H), 8,15–8,05 (m, 2H), 7,67–7,61 (m, 1H), 7,37–7,30 (m, 1H), 4,17–4,05 (m, 4H), 2,84–2,75 (m, 2H), 2,39–2,26 (m, 2H), 1,80–1,66 (m, 2H), 1,48–1,34 (m, 4H), 1,01–0,87 (m, 3H). Способ 1: RT=3,22 мин.; M+H=382,4
96		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,65 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,15–8,06 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,17–4,05 (m, 4H), 2,85–2,76 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,78–1,64 (m, 2H), 1,43 (m, 3H), 1,00 (m, 3H). Способ 1: RT=3,13 мин.; M+H=368,3
97		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,71–8,62 (m, 1H), 8,63–8,52 (m, 1H), 8,14–8,07 (m, 1H), 8,07–8,01 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 4,19–4,04 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,39–2,27 (m, 2H), 2,16–2,03 (m, 2H), 1,99–1,76 (m, 4H). Способ 1: RT=3,11 мин.; M+H=380,3
98		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,65 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,15–8,02 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 4,18–4,01 (m, 4H), 2,92–2,69 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,84–1,53 (m, 3H), 1,06–0,89 (m, 6H). Способ 1: RT=3,18 мин.; M+H=382,4

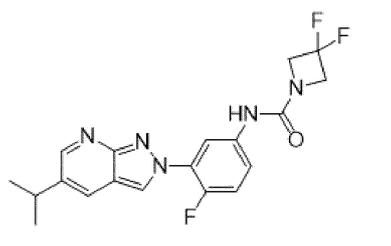
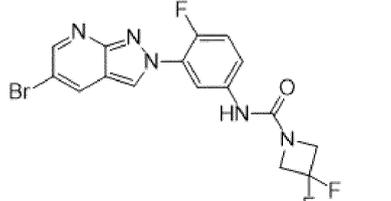
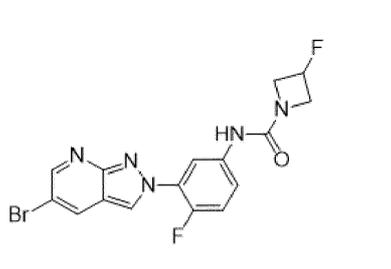
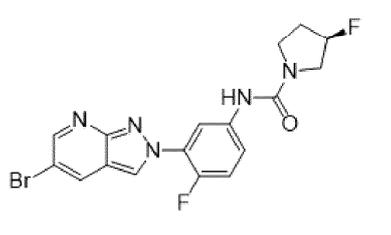
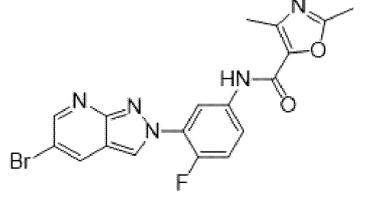
99		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,37 (m, 1H), 8,87 (m, 2H), 8,70 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,05–7,92 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 4,17–4,07 (m, 4H), 2,33 (m, 2H). Способ 1: RT=2,66 мин.; M+H=389,3
100		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,78 (d, J=2,63 Гц, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,68 (d, J=2,38 Гц, 1 H), 8,24 (dd, J=7,03, 2,76 Гц, 1 H), 8,05 (d, J=1,88 Гц, 1 H), 7,66–7,73 (m, 1 H), 7,44 (dd, J=11,29, 9,16 Гц, 1 H), 3,98 (t, J=7,59 Гц, 4 H), 3,02–3,14 (m, 1 H), 2,10–2,27 (m, 2 H), 1,30 (d, J=6,90 Гц, 6 H). Способ 2: RT=0,94 мин.; M+H=354,1
101		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,07 (m, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,52–7,43 (m, 1H), 7,36–7,29 (m, 1H), 2,69–2,56 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 2,34–2,12 (m, 3H), 2,07–1,93 (m, 2H). Способ 1: RT=3,08 мин.; M+H=406,3
102		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,83 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,25–8,20 (m, 1H), 7,92–7,86 (m, 1H), 7,50–7,43 (m, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,00 (m, 9H). Способ 1: RT=3,28 мин.; M+H=422,3
103		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,79–8,68 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 7,98–7,91 (m, 1H), 7,47–7,38 (m, 1H), 7,31–7,24 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,55 (m, 9H). Способ 1: RT=2,90 мин.; M+H=408,3

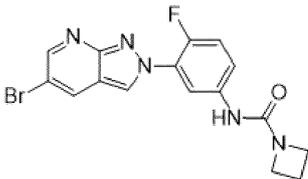
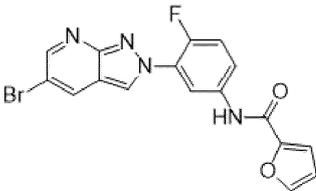
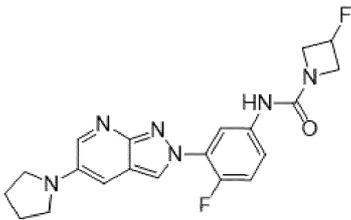
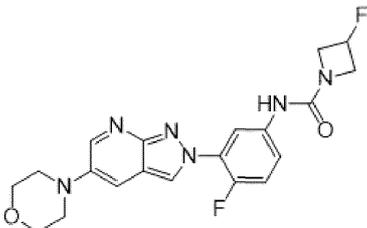
104		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,86 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,38–7,32 (m, 1H), 2,54 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,98–1,81 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 0,84–0,74 (m, 3H). Способ 1: RT=2,96 мин.; M+H=422,4
105		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,78–8,70 (m, 1H), 8,67–8,58 (m, 1H), 8,52–8,42 (m, 1H), 7,92–7,84 (m, 1H), 7,52–7,44 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,53–1,40 (m, 3H), 1,04–0,89 (m, 3H), 0,80 (m, 1H). Способ 1: RT=3,13 мин.; M+H=408,3
106		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,77 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,74–2,65 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,96–1,80 (m, 4H). Способ 1: RT=3,24 мин.; M+H=420,3
107		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,85 (m, 1H), 8,73–8,66 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 2,88–2,80 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,72–1,59 (m, 3H), 1,03–0,92 (m, 6H). Способ 1: RT=3,30 мин.; M+H=422,4
108		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,38 (m, 1H), 8,96 (m, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,79–8,71 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,12–8,04 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,56–7,42 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,47 (m, 3H). Способ 1: RT=2,78 мин.; M+H=429,3

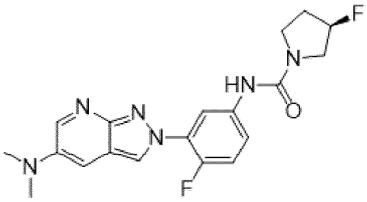
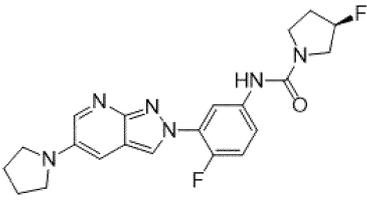
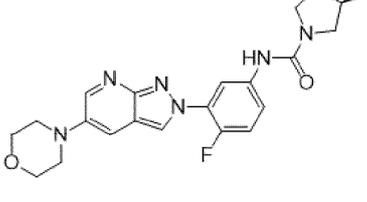
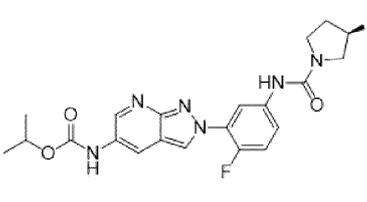
109		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,71 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,14 (dd, $J=2,2, 0,7$ Гц, 1H), 7,91 (ddd, $J=9,1, 4,2, 2,7$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=11,0, 9,1$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 6,31–6,24 (m, 1H), 3,14 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,49–1,29 (m, 6H). Способ 2: RT=1,07 мин.; M+N=379,3
110		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,71 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,02–3,89 (m, 3H), 3,18–3,10 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Способ 2: RT=1,05 мин.; M+N=395,3
111		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,73 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,37 (2s, 6H), 1,47–1,31 (2s, 6H). Способ 2: RT=0,74 мин.; M+N=422,3
112		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,73 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,54–7,40 (m, 3H), 3,16–3,09 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Способ 2: RT=1,08 мин.; M+N=390,3
113		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,72 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 3,19–3,10 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Способ 2: RT=1,07 мин.; M+N=383,3

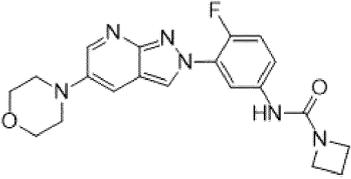
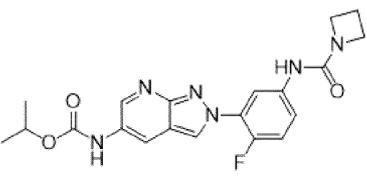
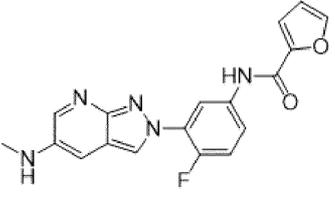
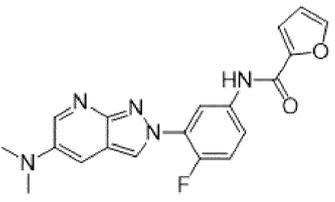
114		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,48–7,38 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,40–2,21 (m, 3H), 2,03 (m, 3H), 1,62–1,15 (2s, 6H). Способ 2: RT=1,13 мин.; M+H=393,3
115		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,71 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,44–1,26 (2s, 6H). Способ 2: RT=1,11 мин.; M+H=379,3
116		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,72 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,79–7,74 (m, 1H), 7,69–7,62 (m, 2H), 7,53–7,42 (m, 2H), 7,39–7,31 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,38 (2s, 6H). Способ 2: RT=1,17 мин.; M+H=415,3
117		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 3,19–3,04 (m, 3H), 2,60–2,47 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,38 (2s, 6H). Способ 2: RT=1,12 мин.; M+H=403,3
118		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 3,21–3,05 (m, 2H), 2,98–2,72 (m, 4H), 1,57–1,19 (2s, 6H). Способ 2: RT=1,08 мин.; M+H=389,3

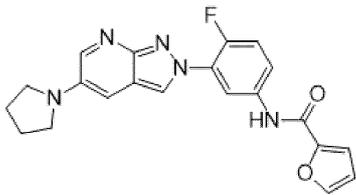
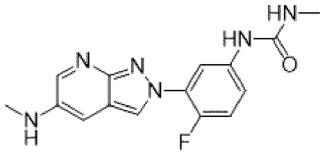
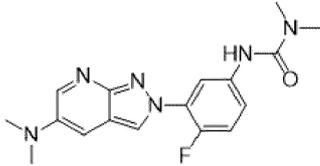
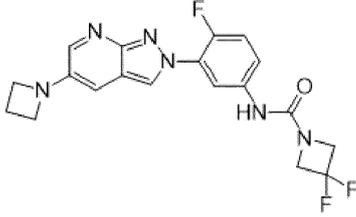
119		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 4,33 (m, 3H), 4,25 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 1,43–1,28 (2s, 6H). Способ 2: RT=1,07 мин.; M+H=459,3
120		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 3,76–3,64 (m, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,48–2,26 (m, 6H), 1,48–1,17 (2s, 6H). Способ 2: RT=1,04 мин.; M+H=423,3
121		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 5,37–5,12 (m, 1H), 3,29–3,22 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,73–2,41 (m, 4H), 1,60–1,16 (2s, 6H). Способ 1: RT=3,06 мин.; M+H=371,3
122		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,86 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,63–7,67 (m, 1H), 8,51 (dd, <i>J</i> =6,72, 2,45 Гц, 1H), 7,92 (brs, 1H), 7,85–7,89 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> =11,07, 9,11 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> =3,55 Гц, 1H), 6,67 (dd, <i>J</i> =3,48, 1,77 Гц, 1H), 3,90–3,93 (m, 4H), 3,25–3,28 (m, 4H). Способ 1: RT=2,65 мин.; M+H=408,1
123		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,91–8,94 (m, 2H), 8,73 (brs, 1H), 8,54 (dd, <i>J</i> =6,78, 2,64 Гц, 1H), 7,87–7,91 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> =10,85, 9,10 Гц, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> =3,14 Гц, 1H), 6,67 (dd, <i>J</i> =3,51, 1,76 Гц, 1H), 5,01–5,09 (m, 1H), 1,35 (d, <i>J</i> =6,15 Гц, 6H). Способ 1: RT=3,03 мин.; M+H=424,1

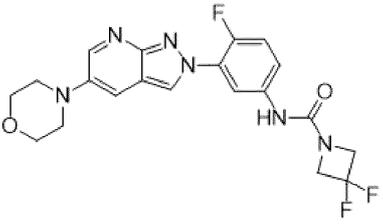
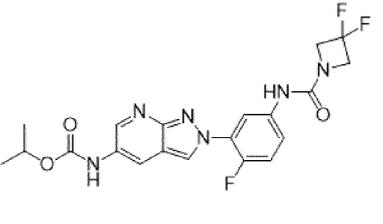
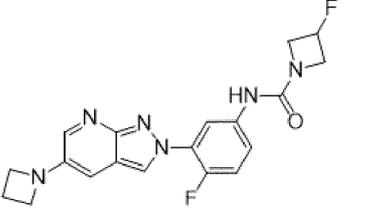
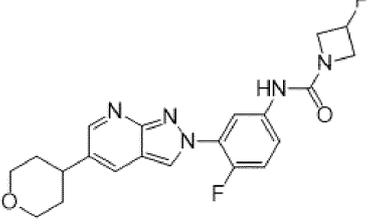
124		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,24 (br s, 1 H), 8,80 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,69 (d, J=2,13 Гц, 1 H), 8,22 (dd, J=7,03, 2,64 Гц, 1 H), 8,05 (d, J=2,01 Гц, 1 H), 7,63–7,74 (m, 1 H), 7,49 (dd, J=11,17, 9,29 Гц, 1 H), 4,41 (t, J=12,74 Гц, 4 H), 3,08 (квint., J=6,81 Гц, 1 H), 1,30 (d, J=6,90 Гц, 6 H). Способ 1: RT=3,07 мин.; M+H=390,1
125		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ 9,25 (s, 1 H), 8,91 (br s, 1 H), 8,76 (br s, 1 H), 8,63 (br s, 1 H), 8,25 (br s, 1 H), 7,69 (br s, 1 H), 7,51 (br t, J=10,16 Гц, 1 H), 4,41 (br t, J=12,67 Гц, 4 H). Способ 1: RT=2,98 мин.
126		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ 8,98 (s, 1 H), 8,90 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,76 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,63 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,24 (dd, J=7,03, 2,76 Гц, 1 H), 7,67–7,74 (m, 1 H), 7,49 (dd, J=11,17, 9,16 Гц, 1 H), 5,29–5,51 (m, 1 H), 4,25–4,39 (m, 2 H), 3,96–4,10 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,82 мин.
127		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ 8,90 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,76 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,63 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,27 (dd, J=7,03, 2,76 Гц, 1 H), 7,71–7,77 (m, 1 H), 7,48 (dd, J=11,17, 9,16 Гц, 1 H), 5,28–5,48 (m, 1 H), 3,40–3,78 (m, 4 H), 2,01–2,27 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,89 мин.
128		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ 10,53 (s, 1 H), 8,94 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,77 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,64 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,58 (dd, J=7,15, 2,64 Гц, 1 H), 7,89–7,97 (m, 1 H), 7,59 (dd, J=11,17, 9,16 Гц, 1 H), 2,52–2,53 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H). Способ 1:

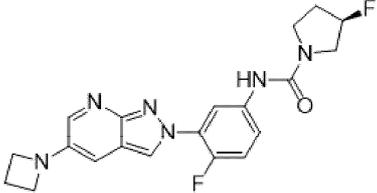
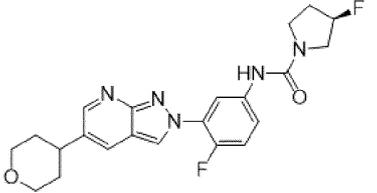
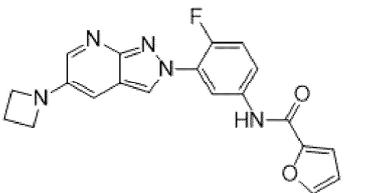
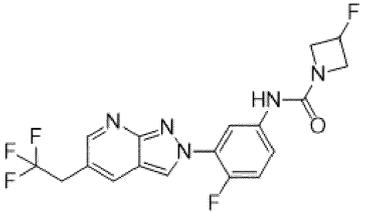
		RT=3,03 мин.
129		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ 8,89 (d, $J=2,01$ Гц, 1 H), 8,70–8,80 (m, 2 H), 8,62 (d, $J=2,26$ Гц, 1 H), 8,25 (dd, $J=6,90$, 2,38 Гц, 1 H), 7,72 (br d, $J=9,03$ Гц, 1 H), 7,46 (br t, $J=10,16$ Гц, 1 H), 3,98 (br t, $J=7,53$ Гц, 4 H), 2,20 (квint., $J=7,59$ Гц, 2 H). Способ 1: RT=2,82 мин.
130		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ 10,58 (br s, 1 H), 8,94 (d, $J=2,26$ Гц, 1 H), 8,77 (d, $J=2,26$ Гц, 1 H), 8,64 (d, $J=2,26$ Гц, 1 H), 8,53 (dd, $J=7,03$, 2,51 Гц, 1 H), 7,92–8,02 (m, 2 H), 7,60 (dd, $J=11,04$, 9,29 Гц, 1 H), 7,40 (d, $J=3,26$ Гц, 1 H), 6,74 (dd, $J=3,26$, 1,51 Гц, 1 H). Способ 1: RT=2,98 мин.
131		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4), δ 8,47 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 8,38 (d, $J=2,63$ Гц, 1 H), 8,07 (dd, $J=6,84$, 2,70 Гц, 1 H), 7,58–7,62 (m, 1 H), 7,31 (dd, $J=11,11$, 9,10 Гц, 1 H), 7,00 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 5,27–5,46 (m, 1 H), 4,33–4,43 (m, 2H), 4,08–4,18 (m, 2H), 3,40 (t, $J=6,53$ Гц, 4 H), 2,05–2,12 (m, 4 H). Способ 1: RT=3,01 мин.; M+H=399,1
132		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4), δ 8,47 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 8,38 (d, $J=2,63$ Гц, 1 H), 8,07 (dd, $J=6,84$, 2,70 Гц, 1 H), 7,58–7,62 (m, 1 H), 7,31 (dd, $J=11,11$, 9,10 Гц, 1 H), 7,00 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 5,27–5,46 (m, 1 H), 4,33–4,43 (m, 2H), 4,08–4,18 (m, 2H), 3,40 (t, $J=6,53$ Гц, 4 H), 2,05–2,12 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,65 мин.; M+H=415,2

133		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,96 (br s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,32 (dd, J=6,27, 2,01 Гц, 1 H), 8,21 (br d, J=4,27 Гц, 1 H), 7,54–7,71 (m, 1 H), 7,41 (dd, J=10,92, 9,16 Гц, 1 H), 5,22–5,49 (m, 1 H), 3,52–3,89 (m, 4 H), 3,21 (d, J=1,25 Гц, 6 H), 2,03–2,46 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,75 мин.; M+H=387,1
134		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄), δ 8,69 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,58 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J=6,84, 2,70 Гц, 1 H), 7,57–7,61 (m, 1 H), 7,51 (d, J=2,64 Гц, 1 H), 7,36 (dd, J=10,98, 9,10 Гц, 1 H), 5,27–5,40 (m, 1 H), 3,43–3,84 (m, 8H), 1,99–2,37 (m, 6 H). Способ 1: RT=2,98 мин.; M+H=413,1
135		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄), δ 8,97–9,03 (m, 2 H), 8,26–8,31 (m, 2 H), 7,58–7,62 (m, 1 H), 7,37 (dd, J=10,92, 9,16 Гц, 1 H), 5,27–5,40 (m, 1 H), 3,90–3,93 (m, 4H), 3,55–3,84 (m, 4H), 3,31–3,33 (m, 4H), 1,97–2,36 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,58 мин.; M+H=429,1
136		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄), δ 8,62 (dd, J=9,10, 2,32 Гц, 2 H), 8,44 (brs, 1 H), 8,10 (dd, J=6,78, 2,64 Гц, 1 H), 7,60–7,64 (m, 1 H), 7,34 (dd, J=10,92, 9,16 Гц, 1 H), 5,26–5,39 (m, 1 H), 4,98–5,04 (m, 1H), 3,53–3,82 (m, 4H), 2,07–2,35 (m, 2 H), 1,33 (d, J=2,67 Гц, 6 H). Способ 1: RT=2,92 мин.; M+H=445,1

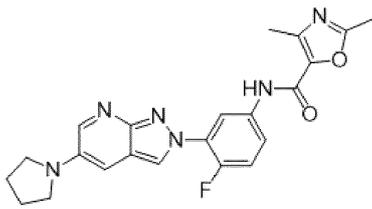
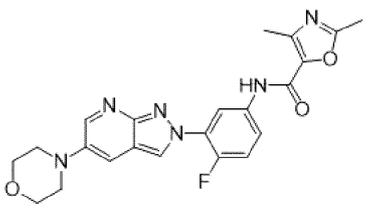
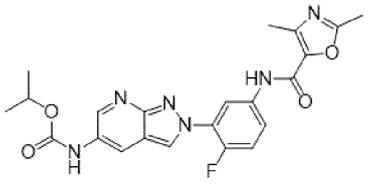
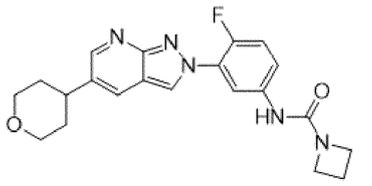
137		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,68 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,54 (d, <i>J</i> =2,38 Гц, 1 H), 8,09 (dd, <i>J</i> =6,84, 2,70 Гц, 1 H), 7,60–7,64 (m, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> =2,64 Гц, 1 H), 7,32 (dd, <i>J</i> =10,98, 9,10 Гц, 1 H), 4,11 (t, <i>J</i> =7,65 Гц, 4 H), 3,90–3,92 (m, 4 H), 3,19–3,21 (m, 4 H), 2,29–2,36 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,58 мин.; M+H=397,2
138		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,61–8,63 (m, 2 H), 8,45 (brs, 1 H), 8,09 (dd, <i>J</i> =6,78, 2,64 Гц, 1 H), 7,62–7,64 (m, 1 H), 7,30–7,35 (m, 1 H), 7,30–7,35 (m, 1 H), 4,98–5,04 (m, 1H), 4,11 (t, <i>J</i> =7,65 Гц, 4 H), 2,32 (t, <i>J</i> =7,62 Гц, 2 H), 1,33 (d, <i>J</i> =6,15 Гц, 6 H). Способ 1: RT=2,87 мин.; M+H=413,1
139		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,49 (s, 1 H), 8,43–8,63 (m, 2 H), 8,35 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 7,98 (d, <i>J</i> =1,00 Гц, 1 H), 7,82–7,94 (m, 1 H), 7,53 (dd, <i>J</i> =11,29, 9,03 Гц, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> =3,01 Гц, 1 H), 6,67–6,84 (m, 2 H), 6,09 (q, <i>J</i> =4,77 Гц, 1 H), 2,73 (d, <i>J</i> =5,02 Гц, 3 H). Способ 1: RT=2,67 мин.; M+H=352,0
140		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,51 (s, 1 H), 8,71 (d, <i>J</i> =3,01 Гц, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,49 (dd, <i>J</i> =7,15, 2,64 Гц, 1 H), 7,98 (d, <i>J</i> =1,00 Гц, 1 H), 7,86–7,94 (m, 1 H), 7,54 (dd, <i>J</i> =11,42, 9,16 Гц, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> =3,51 Гц, 1 H), 7,16 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 6,73 (dd, <i>J</i> =3,39, 1,63 Гц, 1 H), 2,96 (s, 6 H). Способ 1: RT=2,82 мин.; M+H=366,1

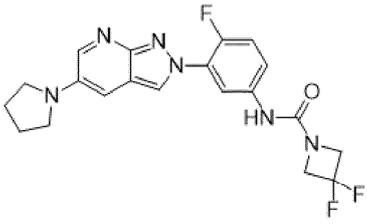
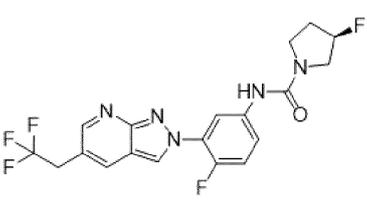
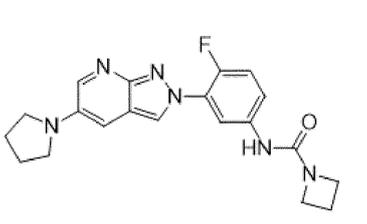
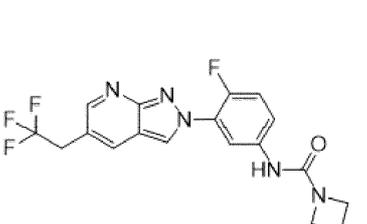
141		<p>^1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4), δ 8,48 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 8,42 (d, $J=2,51$ Гц, 1 H), 8,35 (dd, $J=6,90, 2,64$ Гц, 1 H), 7,76–7,89 (m, 1 H), 7,76 (d, $J=0,88$ Гц, 1 H), 7,40 (dd, $J=11,04, 9,03$ Гц, 1 H), 7,30 (d, $J=3,26$ Гц, 1 H), 7,01 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 6,66 (dd, $J=3,45, 1,69$ Гц, 1 H), 3,39–3,42 (m, 4 H), 2,07–2,10 (m, 4 H).</p> <p>Способ 1: RT=3,18 мин.; M+H=392,2</p>
142		<p>^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ 8,68 (d, $J=2,45$ Гц, 1 H), 8,52 (br s, 1 H), 8,17 (dd, $J=6,85, 2,69$ Гц, 1 H), 7,54 (d, $J=2,45$ Гц, 1 H), 7,42–7,50 (m, 1 H), 7,35 (dd, $J=11,00, 9,05$ Гц, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H).</p> <p>Способ 1: RT=2,56 мин.; M+H=315,1</p>
143		<p>^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ 9,00 (d, $J=2,01$ Гц, 1 H), 8,91 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,31 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,25 (dd, $J=6,78, 2,51$ Гц, 1 H), 7,54–7,62 (m, 1 H), 7,40 (dd, $J=10,92, 9,16$ Гц, 1 H), 3,24 (s, 6 H), 3,07 (s, 6 H). Способ 1: RT=2,60 мин.; M+H=343,1</p>
144		<p>^1H ЯМР (400 МГц, DMSO), δ 9,19 (s, 1 H), 8,53 (d, $J=2,69$ Гц, 1 H), 8,26 (d, $J=2,69$ Гц, 1 H), 8,19 (dd, $J=6,97, 2,69$ Гц, 1 H), 7,61–7,65 (m, 1 H), 7,45 (dd, $J=11,37, 9,17$ Гц, 1 H), 6,88 (d, $J=2,81$ Гц, 1 H), 4,40 (t, $J=12,65$ Гц, 4 H), 3,91 (d, $J=7,15$ Гц, 4 H), 2,32–2,39 (m, 2 H).</p> <p>Способ 1: RT=2,82 мин.; M+H=403,1</p>

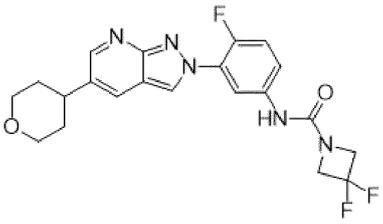
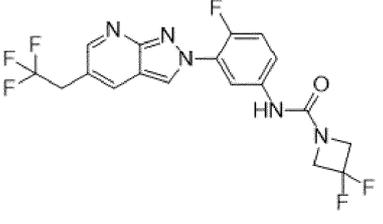
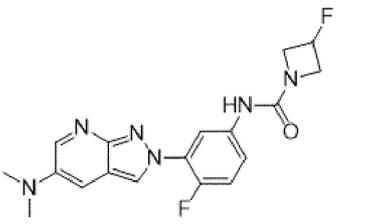
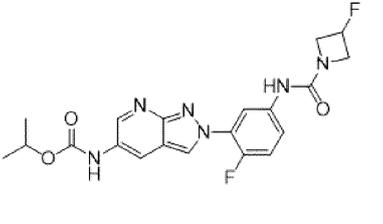
145		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO), δ 9,20 (s, 1 H), 8,74 (d, <i>J</i> =2,81 Гц, 1 H), 8,65 (d, <i>J</i> =2,69 Гц, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> =7,09, 2,69 Гц, 1 H), 7,64–7,68 (m, 1 H), 7,47 (dd, <i>J</i> =11,31, 9,11 Гц, 1 H), 7,40 (d, <i>J</i> =2,81 Гц, 1 H), 4,41 (t, <i>J</i> =12,65 Гц, 4 H), 3,79–3,82 (m, 4 H), 3,14–3,16 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,65 мин.; M+H=433,1
146		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO), δ 9,89 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,79 (d, <i>J</i> =2,57 Гц, 1 H), 8,65 (d, <i>J</i> =2,45 Гц, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,75 Гц, 1 H), 7,63–7,67 (m, 1 H), 7,47 (dd, <i>J</i> =11,25, 9,05 Гц, 1 H), 4,92–4,96 (m, 1H), 4,40 (t, <i>J</i> =12,72 Гц, 4 H), 1,28 (d, <i>J</i> =6,36 Гц, 6 H). Способ 1: RT=2,89 мин.; M+H=449,1
147		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO), δ 8,92 (s, 1 H), 8,52 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,25 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> =7,09, 2,70 Гц, 1 H), 7,61–7,69 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> =11,36, 9,10 Гц, 1 H), 6,88 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 5,28–5,49 (m, 1 H), 4,24–4,38 (m, 2 H), 3,95–4,08 (m, 2 H), 3,91 (t, <i>J</i> =7,15 Гц, 4 H), 2,33–2,41 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,75 мин.; M+H=385,2
148		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ 8,98 (s, 1 H), 8,81 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> =2,26 Гц, 1 H), 8,23 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,76 Гц, 1 H), 8,07 (d, <i>J</i> =1,76 Гц, 1 H), 7,65–7,72 (m, 1 H), 7,47 (dd, <i>J</i> =11,29, 9,29 Гц, 1 H), 5,29–5,51 (m, 1 H), 4,25–4,39 (m, 2 H), 3,96–4,09 (m, 4 H), 3,44–3,54 (m, 2 H), 2,91–3,02 (m, 1 H), 1,68–1,86 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,65 мин.; M+H=414,2

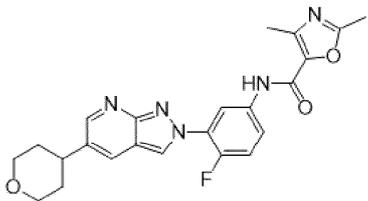
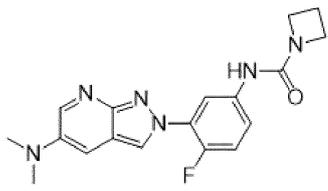
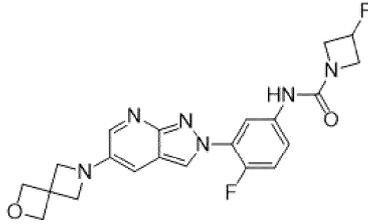
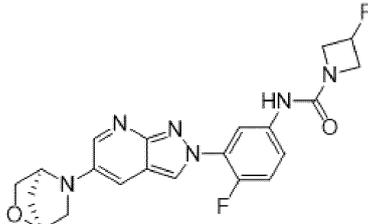
149		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO), δ 8,60 (s, 1 H), 8,53 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,25 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,76 Гц, 1 H), 7,64–7,71 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> =11,29, 9,16 Гц, 1 H), 6,88 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 5,28–5,46 (m, 1 H), 3,91 (t, <i>J</i> =7,22 Гц, 4 H), 3,62–3,73 (m, 2 H), 3,39–3,55 (m, 2 H), 2,32–2,40 (m, 2 H), 1,99–2,22 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,76 мин.; M+H=399,2
150		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄), δ 9,15 ((d, <i>J</i> =2,01 Гц, 1 H)), 8,98 (s, 1 H), 8,85 (d, <i>J</i> =1,88 Гц, 1 H), 8,33 (dd, <i>J</i> =6,78, 9,16 Гц, 1 H), 7,61–7,65 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> =11,04, 9,16 Гц, 1 H), 5,28–5,41 (m, 1 H), 4,11–4,14 (m, 2 H), 3,57–3,85 (m, 6 H), 3,14–3,20 (m, 1 H), 2,11–2,32 (m, 2 H), 1,91–1,97 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,60 мин.; M+H=428,2
151		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO), δ 10,52 (s, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,48 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,63 Гц, 1 H), 8,27 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 7,97 (dd, <i>J</i> =1,69, 0,82 Гц, 1 H), 7,86–7,91 (m, 1 H), 7,54 (dd, <i>J</i> =11,36, 9,10 Гц, 1 H), 7,38 (dd, <i>J</i> =3,51, 0,75 Гц, 1 H), 6,89 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 6,73 (dd, <i>J</i> =3,51, 1,76 Гц, 1 H), 3,91 (t, <i>J</i> =7,22 Гц, 4 H), 2,33–2,39 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,90 мин.; M+H=378,2
152		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 8,98 (s, 1 H), 8,95 (d, <i>J</i> =2,51 Гц, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> =2,01 Гц, 1 H), 8,33 (d, <i>J</i> =1,76 Гц, 1 H), 8,24 (dd, <i>J</i> =6,90, 2,63 Гц, 1 H), 7,67–7,74 (m, 1 H), 7,48 (dd, <i>J</i> =11,29, 9,29 Гц, 1 H), 5,30–5,52 (m, 1 H), 4,26–4,39 (m, 2 H),

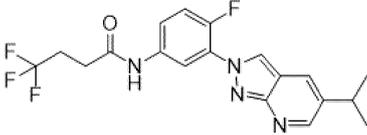
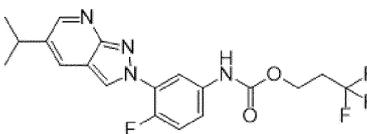
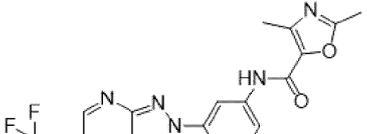
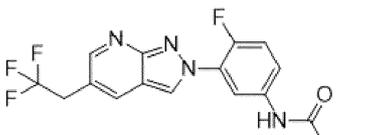
		3,97–4,09 (m, 2 H), 3,87 (q, J=11,71 Гц, 2 H). Способ 1: RT=2,76 мин.; M+H=412,2
153		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,99 (d, J=2,20 Гц, 1 H), 8,71 (d, J=2,69 Гц, 1 H), 8,62 (dd, J=6,85, 2,69 Гц, 1 H), 8,07 (d, J=2,44 Гц, 1 H), 7,82–7,88 (m, 1 H), 7,51 (dd, J=10,88, 9,17 Гц, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H). Способ 1: RT=2,76 мин.; M+H=381,1
154		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,92 (d, J=2,20 Гц, 1 H), 8,80 (d, J=2,69 Гц, 1 H), 8,53 (dd, J=6,85, 2,69 Гц, 1 H), 8,17 (d, J=2,93 Гц, 1 H), 7,69–7,77 (m, 1 H), 7,40 (dd, J=11,00, 9,29 Гц, 1 H), 3,12 (s, 6 H), 2,46 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H). Способ 1: RT=2,84 мин.; M+H=395,1
155		¹ ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,48 (s, 1 H), 8,57 (d, J=2,64 Гц, 1 H), 8,54 (dd, J=7,15, 2,64 Гц, 1 H), 8,28 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 7,84–7,90 (m, 1 H), 7,54 (dd, J=11,29, 9,03 Гц, 1 H), 6,90 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 3,93 (t, J=7,15 Гц, 4 H), 2,50–2,50 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,33–2,39 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,89 мин.; M+H=407,1
156		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,96 (br s, 1 H), 8,79 (d, J=2,57 Гц, 1 H), 8,69 (d, J=2,32 Гц, 1 H), 8,23 (dd, J=6,97, 2,69 Гц, 1 H), 8,05 (d, J=1,96 Гц, 1 H), 7,64–7,73 (m, 1 H), 7,46 (dd, J=11,25, 9,17 Гц, 1 H), 5,28–5,52 (m, 1 H), 4,26–4,39 (m, 2 H), 3,96–4,10 (m, 2 H), 3,03–3,14 (m, 1 H), 1,30 (d, J=6,97 Гц, 6 H). Способ 2: RT=0,95 мин.; M+H=372,2

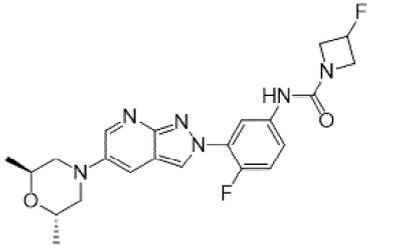
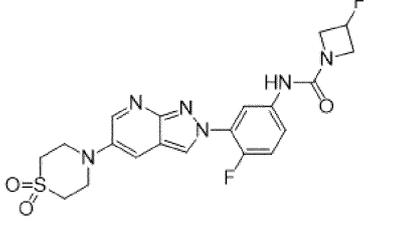
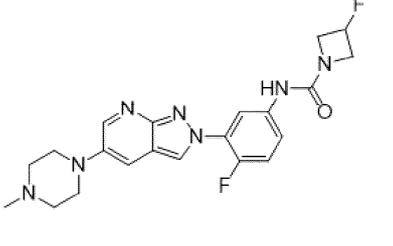
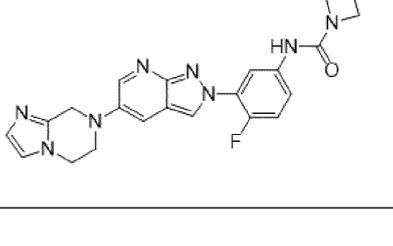
157		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s, 1 H), 8,65 (d, J=2,64 Гц, 1 H), 8,59 (d, J=2,89 Гц, 1 H), 8,55–8,58 (m, 1 H), 7,83–7,90 (m, 1 H), 7,55 (dd, J=11,29, 9,16 Гц, 1 H), 7,12 (br s, 1 H), 3,38 (br t, J=6,40 Гц, 4 H), 2,50 (br s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 1,97–2,06 (m, 4 H). Способ 1: RT=3,12 мин.; M+H=421,1
158		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1 H), 8,81 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 8,73 (d, J=2,64 Гц, 1 H), 8,55 (dd, J=7,03, 2,64 Гц, 1 H), 7,86–7,92 (m, 1 H), 7,54–7,59 (m, 1 H), 7,50–7,54 (m, 1 H), 3,79–3,84 (m, 4 H), 3,15–3,21 (m, 4 H), 2,49–2,50 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H). Способ 1: RT=2,79 мин.; M+H=437,1
159		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1 H), 9,95 (br s, 1 H), 8,85 (d, J=2,38 Гц, 1 H), 8,69 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,56 (dd, J=7,03, 2,63 Гц, 1 H), 8,40 (br s, 1 H), 7,86–7,93 (m, 1 H), 7,57 (dd, J=11,04, 9,16 Гц, 1 H), 4,95 (dt, J=12,55, 6,27 Гц, 1 H), 2,50–2,50 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 1,30 (d, J=6,27 Гц, 6 H). Способ 1: RT=2,97 мин.; M+H=453,2
160		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,71 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,68 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,17 (d, J=2,01 Гц, 1 H), 8,14 (dd, J=7,03, 2,51 Гц, 1 H), 7,65 (dt, J=9,29, 3,39 Гц, 1 H), 7,32–7,39 (m, 1 H), 4,09–4,16 (m, 6 H), 3,61–3,69 (m, 2 H), 3,05 (br s, 1 H), 2,34 (квинт., J=7,65 Гц, 2 H), 1,86–1,95 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,68 мин.; M+H=396,2

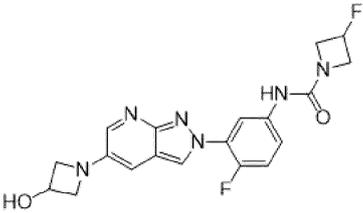
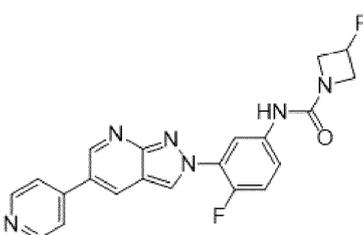
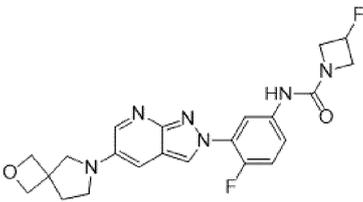
161		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO), δ 9,19 (s, 1 H), 8,50 (dd, <i>J</i> =6,59, 2,82 Гц, 2 H), 8,20 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,76 Гц, 1 H), 7,58–7,66 (m, 1 H), 7,44 (dd, <i>J</i> =11,42, 9,16 Гц, 1 H), 6,88 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 4,40 (t, <i>J</i> =12,67 Гц, 4 H), 3,35 (br s, 4 H), 1,93–2,03 (m, 4 H). Способ 1: RT=3,16 мин.; M+H=417,2
162		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄), δ 9,09 (d, <i>J</i> =2,01 Гц, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,27 (dd, <i>J</i> =6,78, 2,76 Гц, 1 H), 7,65 (ddd, <i>J</i> =9,07, 4,11, 2,76 Гц, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> =10,92, 9,03 Гц, 1 H), 5,24–5,43 (m, 1 H), 3,54–3,91 (m, 6 H), 2,07–2,37 (m, 2 H) Способ 1: RT=2,82 мин.; M+H=426,2
163		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄), δ 8,68 (s, 1 H), 8,50 (dd, <i>J</i> =12,61, 2,82 Гц, 2 H), 8,21 (dd, <i>J</i> =7,09, 2,70 Гц, 1 H), 7,61–7,67 (m, 1 H), 7,40 (dd, <i>J</i> =11,36, 9,10 Гц, 1 H), 6,89 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 3,97 (t, <i>J</i> =7,53 Гц, 4 H), 3,36 (br s, 4 H), 2,19 (квинт., <i>J</i> =7,56 Гц, 2 H), 1,95–2,04 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,95 мин.; M+H=381,2
164		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,79 (d, <i>J</i> =2,26 Гц, 1 H) 8,68 (d, <i>J</i> =2,01 Гц, 1 H) 8,36 (d, <i>J</i> =1,51 Гц, 1 H) 8,15 (dd, <i>J</i> =6,65, 2,64 Гц, 1 H) 7,67 (ddd, <i>J</i> =9,10, 4,20, 2,76 Гц, 1 H) 7,35–7,36 (m, 1 H) 7,26–7,47 (m, 1 H) 4,13 (t, <i>J</i> =7,65 Гц, 4 H) 3,74 (q, <i>J</i> =10,88 Гц, 2 H) 2,34 (квинт., <i>J</i> =7,65 Гц, 2 H) Способ 1: RT=2,75 мин.; M+H=394,2

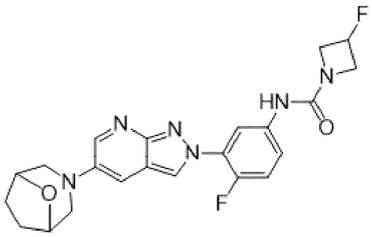
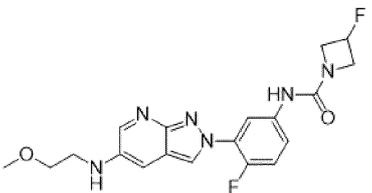
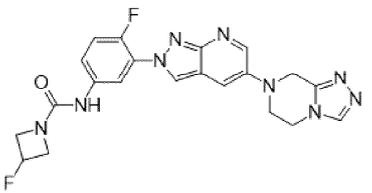
165		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ 9,24 (s, 1 H), 8,82 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,70 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,23 (dd, J=6,90, 2,89 Гц, 1 H), 8,07 (d, J=2,01 Гц, 1 H), 7,65–7,71 (m, 1 H), 7,49 (dd, J=11,29, 9,03 Гц, 1 H), 4,41 (t, J=12,67 Гц, 4 H), 4,00 (dd, J=10,54, 3,76 Гц, 2 H), 3,45–3,54 (m, 2 H), 2,92–3,01 (m, 1 H), 1,69–1,86 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,81 мин.; M+H=432,2
166		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ 9,24 (s, 1 H), 8,96 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,69 (d, J=2,01 Гц, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,24 (dd, J=7,03, 2,51 Гц, 1 H), 7,66–7,73 (m, 1 H), 7,51 (dd, J=11,29, 9,29 Гц, 1 H), 4,42 (t, J=12,80 Гц, 4 H), 3,87 (q, J=11,46 Гц, 2 H). Способ 1: RT=2,85 мин.; M+H=430,1
167		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,92 (s, 1 H), 8,70 (d, J=2,93 Гц, 1 H), 8,55 (d, J=2,93 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J=6,97, 2,57 Гц, 1 H), 7,56–7,74 (m, 1 H), 7,43 (dd, J=11,49, 9,05 Гц, 1 H), 7,16 (d, J=2,93 Гц, 1 H), 5,25–5,57 (m, 1 H), 4,22–4,40 (m, 2 H), 3,87–4,12 (m, 2 H), 2,96 (s, 6 H). Способ 1: RT=2,69 мин.; M+H=373,1
168		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄), δ 8,64 (br d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,61 (br d, J=2,64 Гц, 1 H), 8,44 (br s, 1 H), 8,10 (dd, J=6,71, 2,70 Гц, 1 H), 7,60–7,67 (m, 1 H), 7,33 (dd, J=10,92, 9,16 Гц, 1 H), 5,25–5,47 (m, 1 H), 5,01 (dt, J=12,52, 6,23 Гц, 1 H), 4,32–4,43 (m, 2 H), 4,07–4,19 (m, 2 H), 1,33 (d, J=6,27 Гц, 6 H). Способ 1: RT=2,88 мин.; M+H=431,1

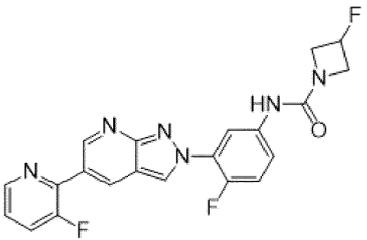
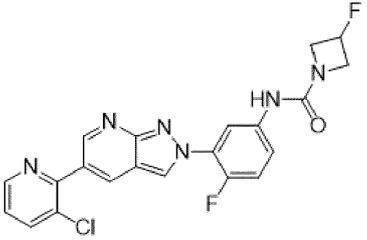
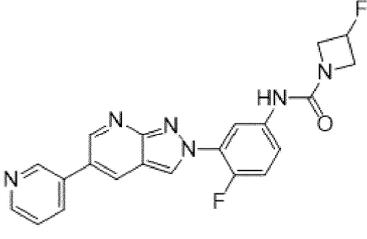
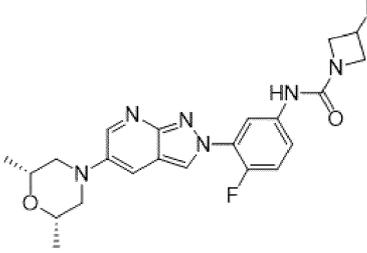
169		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,57 (s, 1 H), 9,05 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,88 (d, J=2,01 Гц, 1 H), 8,59 (dd, J=7,03, 2,51 Гц, 1 H), 8,43 (d, J=1,76 Гц, 1 H), 7,89–7,99 (m, 1 H), 7,59 (dd, J=11,04, 9,03 Гц, 1 H), 4,00 (br dd, J=10,79, 3,26 Гц, 2 H), 3,48 (td, J=11,36, 2,38 Гц, 2 H), 2,98–3,10 (m, 1 H), 2,50 (br s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 1,70–1,89 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,77 мин.; M+H=436,2
170		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,69 (d, J=3,01 Гц, 1 H), 8,66–8,68 (m, 1 H), 8,53 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J=7,03, 2,76 Гц, 1 H), 7,57–7,77 (m, 1 H), 7,40 (dd, J=11,29, 9,03 Гц, 1 H), 7,15 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 3,98 (t, J=7,53 Гц, 4 H), 2,95 (s, 6H), 2,20 (квинт., J=7,59 Гц, 2 H). Способ 1: RT=2,62 мин.; M+H=355,2
171		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,55 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,27 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=7,1, 2,7 Гц, 1H), 7,64 (ddd, J=9,1, 4,1, 2,7 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=11,4, 9,1 Гц, 1H), 6,94 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,40 (dtt, J=57,5, 6,1, 3,1 Гц, 1H), 4,75 (s, 4H), 4,31 (dddd, J=21,8, 10,4, 6,0, 1,4 Гц, 2H), 4,10 (s, 4H), 4,08–3,96 (m, 2H). Способ 1: RT=2,55 мин.; M+H=427,2
172		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,51 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=7,1, 2,7 Гц, 1H), 7,64 (ddd, J=9,0, 4,1, 2,7 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=11,4, 9,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=2,9 Гц, 1H), 5,40 (ddq, J=57,5, 6,1, 3,0 Гц, 1H), 4,69 (d, J=23,8 Гц, 2H), 4,40–4,23 (m, 2H), 4,09–4,05 (m, 1H), 4,04–3,95 (m, 1H), 3,82–

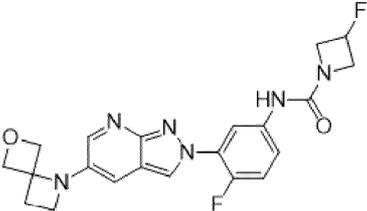
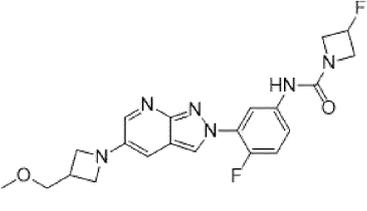
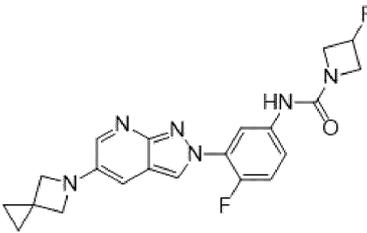
		3,70 (m, 2H), 3,70–3,58 (m, 1H), 3,08 (ddd, $J=9,6, 1,4, 0,7$ Гц, 1H), 1,99–1,84 (m, 2H). Способ 2: RT=0,90 мин.; M+H=427,2
173		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 8,81 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,69 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,36 (dd, $J=7,0, 2,7$ Гц, 1H), 8,05 (dd, $J=2,3, 0,8$ Гц, 1H), 7,68 (ddd, $J=9,1, 4,2, 2,7$ Гц, 1H), 7,54 (dd, $J=11,2, 9,0$ Гц, 1H), 3,08 (pd, $J=6,9, 0,8$ Гц, 1H), 2,72–2,55 (m, 4H), 1,30 (d, $J=6,9$ Гц, 6H). Способ 1: RT=3,19 мин.; M+H=395,2
174		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,80 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,69 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,26–8,15 (m, 1H), 8,05 (dd, $J=2,3, 0,8$ Гц, 1H), 7,65–7,45 (m, 2H), 4,35 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,18–3,00 (m, 1H), 2,74 (qt, $J=11,5, 5,9$ Гц, 2H), 1,30 (d, $J=6,9$ Гц, 6H). Способ 1: RT=3,25 мин.; M+H=411,2
175		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 9,00 (d, $J=2,51$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J=2,01$ Гц, 1H), 8,58 (dd, $J=7,03, 2,51$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86–7,97 (m, 1H), 7,52–7,67 (m, 1H), 3,88 (q, $J=11,13$ Гц, 2H), 2,40 (s, 6H). Способ 1: RT=2,88 мин.; M+H=434,1
176		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,91 (d, $J=1,88$ Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,44–8,51 (m, 2H), 7,93 (dt, $J=7,18, 4,44$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=1,13$ Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=11,11, 9,22$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=3,51$ Гц, 1H), 6,68 (dd, $J=3,58, 1,69$ Гц, 1H), 3,77 (q, $J=10,75$ Гц, 2H). Способ 1: RT=2,86 мин.; M+H=405,1

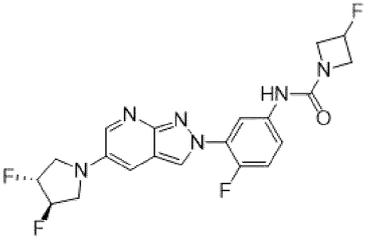
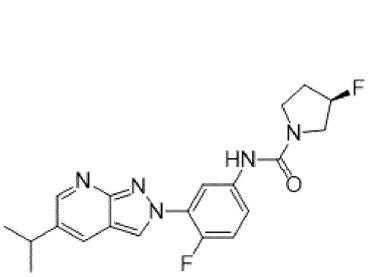
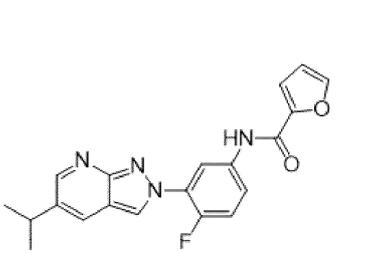
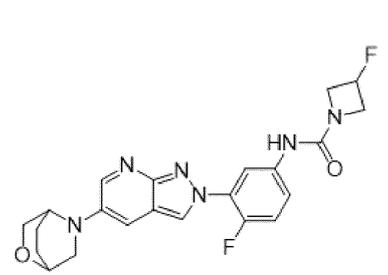
177		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ 8,94 (s, 1 H), 8,71 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 8,61 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J=7,03, 2,51 Гц, 1 H), 7,65 (dt, J=8,60, 3,61 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J=11,17, 9,16 Гц, 1 H), 7,37 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 5,28–5,54 (m, 1 H), 4,24–4,40 (m, 2 H), 3,93–4,19 (m, 4 H), 3,18 (dd, J=11,67, 2,89 Гц, 2 H), 2,87 (dd, J=11,67, 5,90 Гц, 2 H), 1,26 (d, J=6,27 Гц, 6 H). Способ 2: RT=0,92 мин.; M+H=443,2
178		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ 8,95 (s, 1 H), 8,76 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 8,64 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 8,20 (dd, J=7,03, 2,51 Гц, 1 H), 7,62–7,69 (m, 1 H), 7,60 (d, J=3,01 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J=11,29, 9,03 Гц, 1 H), 5,28–5,55 (m, 1 H), 4,24–4,41 (m, 2 H), 3,94–4,10 (m, 2 H), 3,67–3,82 (m, 4 H), 3,25–3,31 (m, 4 H). Способ 2: RT=0,72 мин.; M+H=463,1
179		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄), δ 8,68 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 8,55 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,11 (dd, J=6,78, 2,76 Гц, 1 H), 7,60–7,67 (m, 1 H), 7,55 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 7,35 (dd, J=10,92, 9,16 Гц, 1 H), 5,27–5,49 (m, 1 H), 4,34–4,47 (m, 2 H), 4,08–4,21 (m, 2 H), 3,22–3,31 (m, 4 H), 2,68–2,76 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H). Способ 2: RT=0,51 мин.; M+H=428,2
180		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ 8,95 (s, 1 H), 8,87 (d, J=3,01 Гц, 1 H), 8,66 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J=7,15, 2,64 Гц, 1 H), 7,66 (dt, J=8,85, 3,48 Гц, 1 H), 7,54 (d, J=3,01 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J=11,29, 9,29 Гц, 1 H), 7,14 (d, J=1,00 Гц, 1 H), 6,92 (d, J=1,00 Гц, 1 H), 5,30–5,51 (m, 1 H), 4,40

		(s, 2 H), 4,26–4,38 (m, 2 H), 4,15 (t, J=5,40 Гц, 2 H), 3,97–4,09 (m, 2 H), 3,76 (t, J=5,40 Гц, 2 H). Способ 2: RT=0,53 мин.; M+H=451,2
181		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ 8,93 (s, 1 H), 8,54 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 8,28 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 8,20 (dd, J=7,15, 2,64 Гц, 1 H), 7,61–7,70 (m, 1 H), 7,43 (dd, J=11,42, 9,16 Гц, 1 H), 6,92 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 5,68 (d, J=6,78 Гц, 1 H), 5,28–5,51 (m, 1 H), 4,57–4,67 (m, 1 H), 4,25–4,40 (m, 2 H), 4,20 (t, J=7,15 Гц, 2 H), 3,94–4,11 (m, 2 H), 3,56–3,65 (m, 2 H). Способ 2: RT=0,70 мин.; M+H=401,1
182		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ 9,17 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 9,03 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,75 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,67–8,73 (m, 2 H), 8,28 (dd, J=6,90, 2,64 Гц, 1 H), 7,84–7,90 (m, 2 H), 7,68–7,75 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=11,29, 9,03 Гц, 1 H), 5,30–5,52 (m, 1 H), 4,27–4,40 (m, 2 H), 3,97–4,10 (m, 2 H). Способ 2: RT=0,58 мин.; M+H=407,1
183		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄), δ 8,50 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 8,44 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,10 (dd, J=6,78, 2,76 Гц, 1 H), 7,59–7,65 (m, 1 H), 7,34 (dd, J=10,79, 9,03 Гц, 1 H), 7,09 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 5,28–5,49 (m, 1 H), 4,77–4,82 (m, 2 H), 4,70–4,74 (m, 2 H), 4,34–4,46 (m, 2 H), 4,09–4,21 (m, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,48 (t, J=6,78 Гц, 2 H), 2,42 (t, J=6,78 Гц, 2 H). Способ 2: RT=0,82 мин.; M+H=441,2

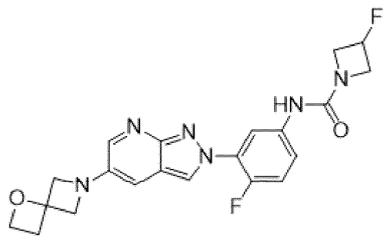
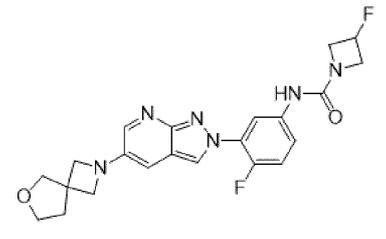
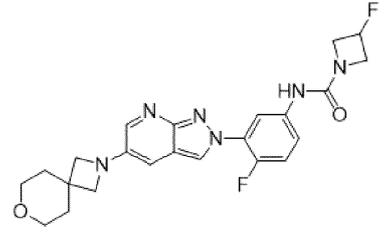
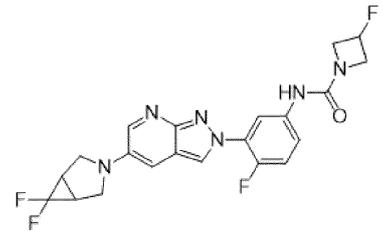
184		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO), δ 8,93 (s, 1 H), 8,73 (d, <i>J</i> =2,81 Гц, 1 H), 8,57 (d, <i>J</i> =2,69 Гц, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,63 Гц, 1 H), 7,60–7,68 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> =11,31, 9,11 Гц, 1 H), 7,23 (d, <i>J</i> =2,81 Гц, 1 H), 5,27–5,50 (m, 1 H), 4,44 (br s, 2 H), 4,24–4,37 (m, 2 H), 3,94–4,07 (m, 2 H), 3,42 (br d, <i>J</i> =10,88 Гц, 2 H), 2,81–2,92 (m, 2 H), 1,80–1,99 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,70 мин.; M+H=441,3
185		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,90 (s, 1 H), 8,33–8,47 (m, 2 H), 8,17 (dd, <i>J</i> =6,96, 2,57 Гц, 1 H), 7,62 (dt, <i>J</i> =8,78, 3,51 Гц, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> =11,29, 9,16 Гц, 1 H), 6,83 (d, <i>J</i> =2,51 Гц, 1 H), 6,02 (br t, <i>J</i> =5,14 Гц, 1 H), 5,24–5,51 (m, 1 H), 4,21–4,40 (m, 2 H), 3,92–4,09 (m, 2 H), 3,57 (br t, <i>J</i> =5,52 Гц, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,20–3,25 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,60 мин.; M+H=403,2
186		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,95 (s, 1 H), 8,86 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,66 (d, <i>J</i> =2,51 Гц, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> =6,90, 2,64 Гц, 1 H), 7,62–7,69 (m, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 7,44 (dd, <i>J</i> =10,98, 9,22 Гц, 1 H), 5,29–5,50 (m, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,26–4,37 (m, 2 H), 4,21 (br t, <i>J</i> =5,40 Гц, 2 H), 3,95–4,09 (m, 2 H), 3,76 (br t, <i>J</i> =5,33 Гц, 2 H). Способ 1: RT=2,27 мин.; M+H=452,2

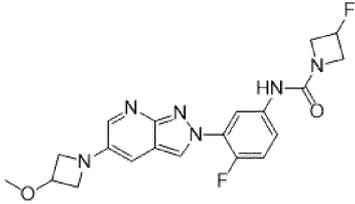
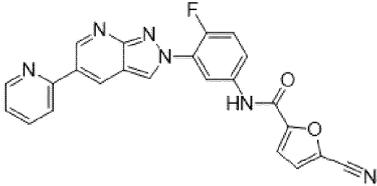
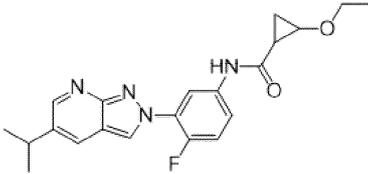
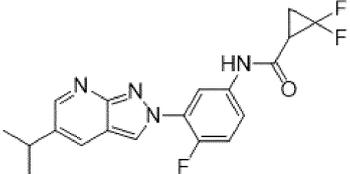
187		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,27 (s, 1 H), 9,00–9,09 (m, 2 H), 8,82 (s, 1 H), 8,63 (br d, $J=4,39$ Гц, 1 H), 8,29 (dd, $J=6,90, 2,51$ Гц, 1 H), 7,93 (dd, $J=10,73, 8,47$ Гц, 1 H), 7,72 (dt, $J=8,60, 3,48$ Гц, 1 H), 7,52–7,58 (m, 1 H), 7,46–7,51 (m, 1 H), 5,28–5,55 (m, 1 H), 4,25–4,44 (m, 2 H), 3,93–4,14 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,74 мин.; M+H=425,1
188		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,02–9,05 (m, 2 H), 9,00 (d, $J=2,38$ Гц, 1 H), 8,72 (dd, $J=4,64, 1,38$ Гц, 1 H), 8,69 (d, $J=2,26$ Гц, 1 H), 8,29 (dd, $J=6,96, 2,70$ Гц, 1 H), 8,14 (dd, $J=8,16, 1,38$ Гц, 1 H), 7,69–7,76 (m, 1 H), 7,52–7,55 (m, 1 H), 7,47–7,51 (m, 1 H), 5,28–5,53 (m, 1 H), 4,28–4,39 (m, 2 H), 3,97–4,10 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,76 мин.; M+H=441,0
189		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,11 (d, $J=2,38$ Гц, 1 H), 9,03 (d, $J=1,88$ Гц, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,99 (d, $J=2,51$ Гц, 1 H), 8,62–8,66 (m, 2 H), 8,28 (dd, $J=6,90, 2,64$ Гц, 1 H), 8,24 (dt, $J=8,22, 1,79$ Гц, 1 H), 7,69–7,75 (m, 1 H), 7,56 (dd, $J=7,40, 4,77$ Гц, 1 H), 7,50 (dd, $J=11,17, 9,16$ Гц, 1 H), 5,23–5,56 (m, 1 H), 4,27–4,41 (m, 2 H), 3,97–4,11 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,40 мин.; M+H=407,1
190		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,91 (s, 1 H), 8,73 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,58 (d, $J=2,64$ Гц, 1 H), 8,18 (dd, $J=7,03, 2,64$ Гц, 1 H), 7,57–7,68 (m, 1 H), 7,41 (dd, $J=11,29, 9,03$ Гц, 1 H), 7,35 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 5,25–5,49 (m, 1 H), 4,23–4,36 (m, 2 H), 3,93–4,07 (m, 2 H), 3,69–3,84 (m, 2 H), 3,56 (br

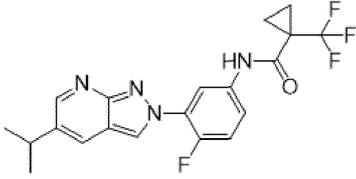
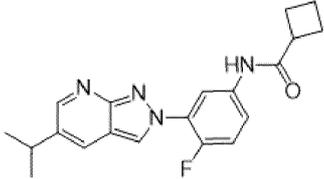
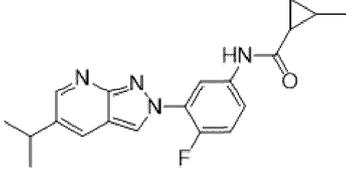
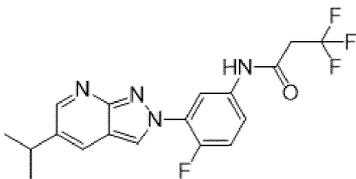
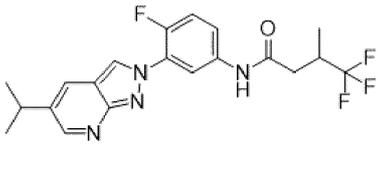
		d, $J=10,92$ Гц, 2 H), 2,24–2,32 (m, 2 H), 1,15 (d, $J=6,15$ Гц, 6 H). Способ 1: RT=2,77 мин. M+H=443,3
191		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,94 (s, 1 H), 8,60 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,56 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,22 (dd, $J=7,09, 2,70$ Гц, 1 H), 7,62–7,69 (m, 1 H), 7,44 (dd, $J=11,29, 9,16$ Гц, 1 H), 7,18 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 5,30–5,51 (m, 1 H), 5,10 (d, $J=8,28$ Гц, 2 H), 4,75 (d, $J=8,28$ Гц, 2 H), 4,26–4,38 (m, 2 H), 3,96–4,09 (m, 2 H), 3,74 (t, $J=6,96$ Гц, 2 H), 2,58 (br s, 2 H). Способ 1: RT=2,65 мин. M+H=427,2
192		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,94 (s, 1 H), 8,52 (d, $J=2,69$ Гц, 1 H), 8,26 (d, $J=2,81$ Гц, 1 H), 8,19 (dd, $J=7,03, 2,63$ Гц, 1 H), 7,60–7,68 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J=11,37, 9,17$ Гц, 1 H), 6,88 (d, $J=2,69$ Гц, 1 H), 5,28–5,50 (m, 1 H), 4,24–4,37 (m, 2 H), 4,02–4,08 (m, 1 H), 3,98 (t, $J=7,64$ Гц, 3 H), 3,65 (dd, $J=7,15, 5,69$ Гц, 2 H), 3,56 (d, $J=6,60$ Гц, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,96 (m, 1 H). Способ 1: RT=2,76 мин. M+H=429,3
193		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,92 (s, 1 H), 8,52 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,28 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,19 (dd, $J=7,03, 2,64$ Гц, 1 H), 7,59–7,67 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J=11,36, 9,10$ Гц, 1 H), 6,91 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 5,27–5,50 (m, 1 H), 4,23–4,38 (m, 2 H), 3,94–4,10 (m, 6 H), 0,68 (s, 4 H). Способ 1: RT=2,92 мин. M+H=411,3+

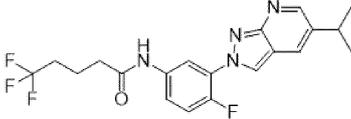
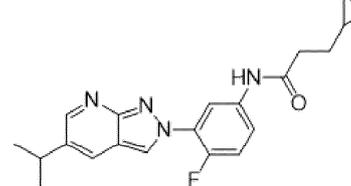
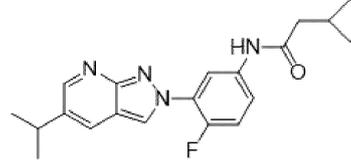
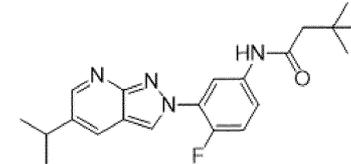
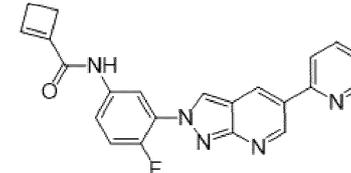
194		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,88 (s, 1 H), 8,48–8,59 (m, 2 H), 8,17 (dd, J=7,03, 2,64 Гц, 1 H), 7,54–7,67 (m, 1 H), 7,39 (dd, J=11,36, 9,10 Гц, 1 H), 7,03 (d, J=2,89 Гц, 1 H), 5,19–5,63 (m, 3 H), 4,19–4,40 (m, 2 H), 3,93–4,06 (m, 2 H), 3,57–3,87 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,77 мин. M+H=435,1
195		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,79 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,69 (d, J=2,13 Гц, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,26 (dd, J=6,96, 2,57 Гц, 1 H), 8,05 (d, J=2,01 Гц, 1 H), 7,68–7,76 (m, 1 H), 7,46 (dd, J=11,17, 9,16 Гц, 1 H), 5,27–5,49 (m, 1 H), 3,62–3,77 (m, 2 H), 3,40–3,59 (m, 2 H), 3,08 (dt, J=13,61, 6,74 Гц, 1 H), 2,02–2,25 (m, 2 H), 1,31 (d, J=6,90 Гц, 6 H). Способ 1: RT=2,95 мин.; M+H=386,1
196		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,54 (br s, 1 H), 8,83 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,70 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,51 (dd, J=7,03, 2,64 Гц, 1 H), 8,07 (d, J=2,01 Гц, 1 H), 7,98 (d, J=0,88 Гц, 1 H), 7,91–7,96 (m, 1 H), 7,57 (dd, J=11,17, 9,16 Гц, 1 H), 7,40 (d, J=3,14 Гц, 1 H), 6,74 (dd, J=3,45, 1,69 Гц, 1 H), 3,04–3,14 (m, 1 H), 1,31 (d, J=6,90 Гц, 6 H). Способ 1: RT=3,04 мин.; M+H=365,0
197		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,87–8,98 (m, 1 H), 8,60 (d, J=2,89 Гц, 1 H), 8,48 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 8,18 (dd, J=7,03, 2,64 Гц, 1 H), 7,58–7,65 (m, 1 H), 7,41 (dd, J=11,42, 9,16 Гц, 1 H), 7,04 (d, J=3,01 Гц, 1 H), 5,26–5,49 (m, 1 H), 4,23–4,36 (m, 2 H), 3,91–4,10 (m, 5 H), 3,73 (br d, J=10,42 Гц, 1 H), 3,40 (br d, J=9,66 Гц, 2 H), 1,65–2,09 (m, 4 H).

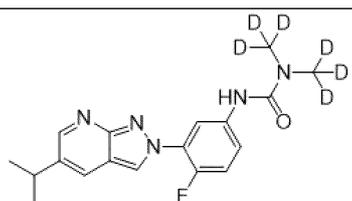
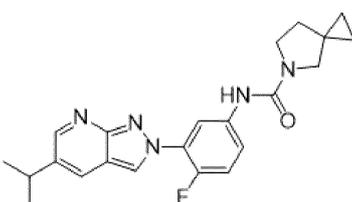
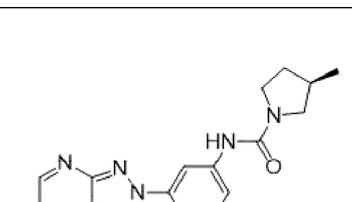
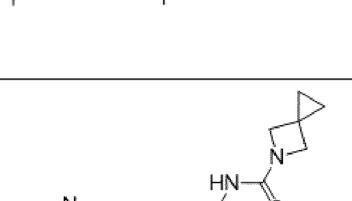
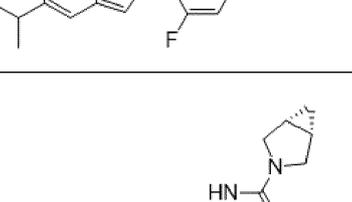
		Способ 1: RT=2,69 мин.; M+H=441,3
198		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,92 (s, 1 H), 8,40 (dd, J=2,64, 1,88 Гц, 2 H), 8,17 (dd, J=7,03, 2,76 Гц, 1 H), 7,57–7,72 (m, 1 H), 7,37–7,46 (m, 1 H), 6,76 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 6,05 (t, J=5,52 Гц, 1 H), 5,29–5,57 (m, 1 H), 4,24–4,40 (m, 2 H), 3,94–4,11 (m, 2 H), 2,85 (t, J=6,02 Гц, 2 H), 1,93 (дубл. квинт., J=13,35, 6,58, 6,58, 6,58, 6,58 Гц, 1 H), 0,99 (d, J=6,53 Гц, 6 H). Способ 1: RT=3,00 мин.; M+H=401,4
199		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,93 (s, 1 H), 8,34–8,43 (m, 2 H), 8,17 (dd, J=7,03, 2,51 Гц, 1 H), 7,59–7,68 (m, 1 H), 7,41 (dd, J=11,42, 9,16 Гц, 1 H), 6,77 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 5,97 (t, J=5,02 Гц, 1 H), 5,27–5,53 (m, 1 H), 4,24–4,40 (m, 2 H), 3,93–4,10 (m, 2 H), 3,01–3,10 (m, 2 H), 1,24 (t, J=7,15 Гц, 3 H). Способ 2: RT=0,80 мин.; M+H=373,4
200		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,40 (d, J=2,81 Гц, 1 H), 8,33 (d, J=2,81 Гц, 1 H), 8,15–8,21 (m, 1 H), 7,60–7,71 (m, 1 H), 7,37–7,48 (m, 1 H), 6,79 (d, J=2,69 Гц, 1 H), 5,84 (br d, J=7,58 Гц, 1 H), 5,27–5,52 (m, 1 H), 4,26–4,38 (m, 2 H), 3,96–4,09 (m, 2 H), 3,44–3,57 (m, 1 H), 1,19 (d, J=6,24 Гц, 6 H). Способ 1: RT=2,78 мин.; M+H=387,2

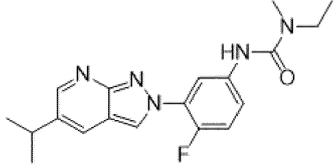
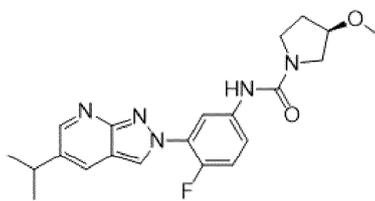
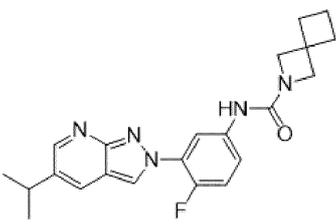
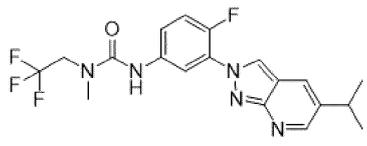
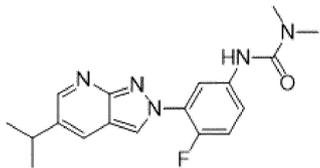
201		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,94 (s, 1 H), 8,55 (d, <i>J</i> =2,64 Гц, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,76 Гц, 1 H), 7,62–7,70 (m, 1 H), 7,43 (dd, <i>J</i> =11,29, 9,16 Гц, 1 H), 6,95 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 5,26–5,51 (m, 1 H), 4,47 (t, <i>J</i> =7,53 Гц, 2 H), 4,18–4,37 (m, 4 H), 3,92–4,08 (m, 4 H), 2,91 (t, <i>J</i> =7,53 Гц, 2 H). Способ 2: RT=0,78 мин.; M+H=427,3
202		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,92 (s, 1 H), 8,54 (d, <i>J</i> =2,64 Гц, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,64 Гц, 1 H), 7,61–7,69 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> =11,36, 9,10 Гц, 1 H), 6,93 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 5,24–5,50 (m, 1 H), 4,23–4,38 (m, 2 H), 3,86–4,06 (m, 6 H), 3,83 (s, 2 H), 3,74 (t, <i>J</i> =6,96 Гц, 2 H), 2,16 (t, <i>J</i> =6,96 Гц, 2 H). Способ 2: RT=0,80 мин.; M+H=441,3
203		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,53 (d, <i>J</i> =2,64 Гц, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,15–8,24 (m, 1 H), 7,60–7,67 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> =11,36, 9,10 Гц, 1 H), 6,89 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 5,28–5,50 (m, 1 H), 4,24–4,37 (m, 2 H), 3,89–4,08 (m, 2 H), 3,72 (s, 4 H), 3,43–3,62 (m, 4 H), 1,73–1,84 (m, 4 H). Способ 2: RT=0,85 мин.; M+H=455,3
204		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,92 (s, 1 H), 8,53 (br d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,50 (br d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,19–8,28 (m, 1 H), 7,62–7,71 (m, 1 H), 7,43 (dd, <i>J</i> =11,29, 9,16 Гц, 1 H), 6,96 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 5,29–5,50 (m, 1 H), 4,21–4,45 (m, 2 H), 3,89–4,13 (m, 2 H), 3,77 (d, <i>J</i> =10,04 Гц, 2 H), 3,65 (br d, <i>J</i> =8,91 Гц, 2 H), 2,68–2,80 (m,

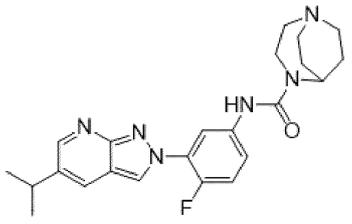
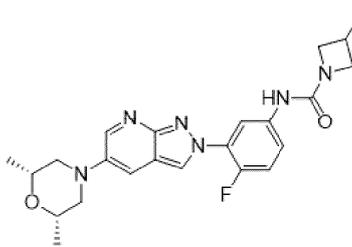
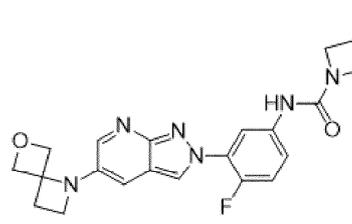
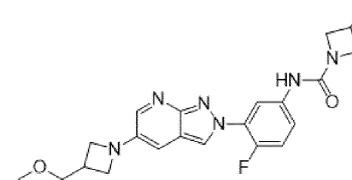
		2 Н). Способ 1: RT=2,84 мин.; M+H=447,3
205		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,76 Гц, 1H), 8,26 (d, J=2,76 Гц, 1H), 8,17 (dd, J=7,09, 2,70 Гц, 1H), 7,58–7,65 (m, 1H), 7,40 (dd, J=11,36, 9,10 Гц, 1H), 6,91 (d, J=2,76 Гц, 1H), 5,23–5,50 (m, 1H), 4,23–4,37 (m, 3H), 4,10–4,19 (m, 2H), 3,93–4,07 (m, 2H), 3,68 (dd, J=8,22, 4,33 Гц, 2H), 3,20–3,27 (m, 3H). Способ 1: RT=2,59 мин.; M+H=415,2
206		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 10,94 (s, 1H), 9,49 (d, J=2,3 Гц, 1H), 9,08 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,97 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,75 (ddd, J=0,9, 1,9, 4,8 Гц, 1H), 8,56 (dd, J=2,7, 7,0 Гц, 1H), 8,15 (dt, J=1,1, 8,1 Гц, 1H), 8,07–7,92 (m, 2H), 7,82 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=9,1, 11,2 Гц, 1H), 7,59 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,45 (ddd, J=1,1, 4,8, 7,5 Гц, 1H). Способ 1: RT=2,83 мин.; M+H=425,4
207		¹ H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- <i>d</i> 2) δ 8,67 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,93–7,83 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 3,68–3,49 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 1,90–1,76 (m, 2H), 1,37–1,32 (m, 6H), 1,28–1,07 (m, 4H). Способ 1: RT=3,08 мин.; M+H=383,3
208		¹ H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- <i>d</i> 2) δ 9,91 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,11–8,02 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,33 (m, 6H). Способ 1: RT=3,04 мин.; M+H=375,3

209		^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 8,78 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,30–2,18 (m, 2H), 2,03– 1,95 (m, 2H), 1,42–1,34 (m, 6H). Способ 1: RT=3,14 мин.; M+N=407,2
210		^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 8,66 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,92–7,88 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 3,24– 3,13 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,41–2,29 (m, 2H), 2,25–2,12 (m, 2H), 2,05–1,89 (m, 2H), 1,37–1,31 (m, 6H). Способ 1: RT=3,14 мин.; M+N=353,3
211		^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 8,66 (m, 1H), 8,49–8,40 (m, 2H), 8,17 (m, 1H), 7,92–7,84 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 1,46–1,36 (m, 1H), 1,36–1,30 (m, 6H), 1,30–1,24 (m, 1H), 1,24–1,15 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), 0,65 (m, 1H). Способ 1: RT=3,16 мин.; M+N=353,3
212		^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,74 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 1,46–1,17 (m, 6H). Способ 1: RT=3,08 мин.; M+N=381,2
213		^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 9,14 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,96–2,84 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,33 (m, 6H), 1,15 (m, 3H). Способ 1: RT=3,27 мин.; M+N=409,3

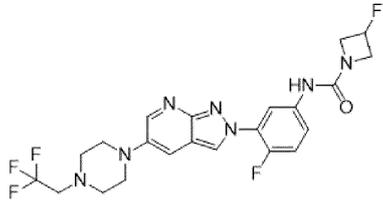
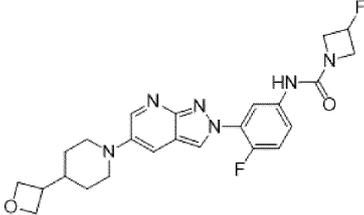
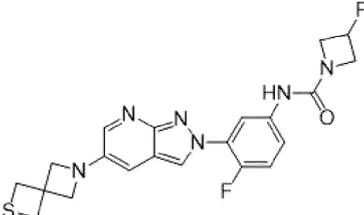
214		¹ H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d ₂) δ 8,88 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,99–7,92 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,24–2,07 (m, 2H), 1,97–1,86 (m, 2H), 1,33 (m, 6H). Способ 1: RT=3,23 мин.; M+H=409,3
215		¹ H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d ₂) δ 8,66 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,92–7,86 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,47–2,39 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,38–1,29 (m, 6H), 0,78–0,66 (m, 1H), 0,45–0,38 (m, 2H), 0,07–0,01 (m, 2H). Способ 1: RT=3,23 мин.; M+H=367,3
216		¹ H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d ₂) δ 8,66 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,91–7,83 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,17–2,10 (m, 2H), 1,94–1,78 (m, 2H), 1,78–1,66 (m, 2H), 1,37–1,30 (m, 6H). Способ 1: RT=3,19 мин.; M+H=367,3
217		¹ H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d ₂) δ 8,66 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,38–1,21 (m, 6H), 1,11–0,89 (m, 9H). Способ 1: RT=3,29 мин.; M+H=369,3
218		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 9,48 (d, J=2,3 Гц, 1H), 9,04 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,95 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,77–8,70 (m, 1H), 8,64–8,58 (m, 1H), 8,40 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=11,2, 9,1 Гц, 1H), 7,46–7,37 (m, 3H), 6,86 (d, J=1,3 Гц, 1H), 2,77–2,72 (m, 2H), 2,48–2,42 (m, 2H).

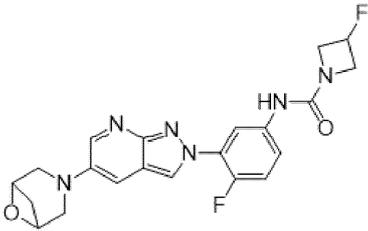
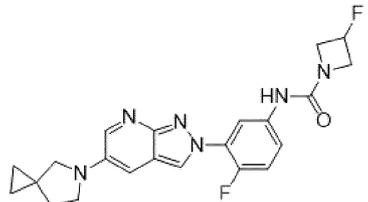
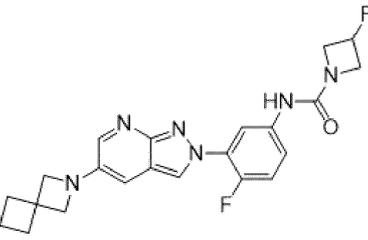
		Способ 1: RT=2,80 мин.; M+H=386,1
219		^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,70 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,90–7,81 (m, 2H), 7,27–7,19 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,43–1,28 (m, 6H). Способ 2: RT=0,90 мин.; M+H=348,3
220		^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,14–7,90 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,28–7,20 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 3,76–3,57 (m, 2H), 3,46–3,31 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 1,98–1,78 (m, 2H), 1,54–1,18 (m, 6H), 0,74–0,54 (m, 4H). Способ 2: RT=1,05 мин.; M+H=394,3
221		^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,15–7,89 (m, 2H), 7,89–7,84 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,50–3,38 (m, 1H), 3,16–2,93 (m, 2H), 2,46–2,04 (m, 2H), 1,68–1,56 (m, 1H), 1,51–1,20 (m, 6H), 1,12 (m, 3H). Способ 2: RT=1,02 мин.; M+H=382,3
222		^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,70 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,99–7,91 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,28–7,21 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,08 (m, 1H), 1,53–1,18 (m, 6H), 0,70 (m, 4H). Способ 2: RT=1,01 мин.; M+H=380,3
223		^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,13–7,80 (m, 3H), 7,27–7,19 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 3,71–3,51 (m, 4H), 3,08 (m, 1H), 1,61–1,31 (m, 6H), 1,24 (m, 2H), 0,81 (m, 1H), 0,31 (m, 1H). Способ 2: RT=0,99 мин.; M+H=380,3

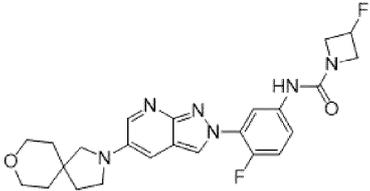
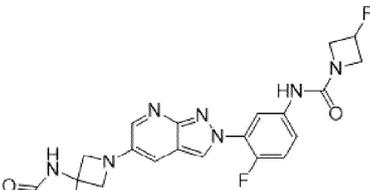
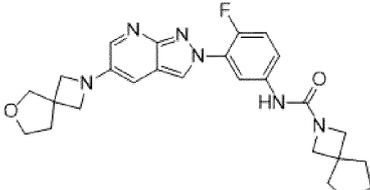
224		^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,92–7,83 (m, 2H), 7,27–7,21 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,06–2,98 (m, 3H), 1,37 (m, 6H), 1,26–1,22 (m, 3H). Способ 2: RT=0,96 мин.; M+H=356,3
225		^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,53–8,45 (m, 1H), 8,17–7,84 (m, 3H), 7,27–7,19 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,12–3,95 (m, 1H), 3,69–3,50 (m, 4H), 3,44–3,29 (m, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,24–2,01 (m, 2H), 1,54–1,18 (m, 6H). Способ 2: RT=0,92 мин.; M+H=398,3
226		^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,97–7,89 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,28–7,19 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 3,09 (m, 1H), 2,22 (m, 4H), 1,94–1,83 (m, 2H), 1,49–1,14 (m, 6H). Способ 2: RT=1,06 мин.; M+H=394,3
227		^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,28–7,20 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,19 (m, 3H), 3,09 (m, 1H), 1,37 (m, 6H). Способ 2: RT=1,04 мин.; M+H=410,3
228		^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,89–7,81 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,09–3,03 (m, 6H), 1,42–1,28 (m, 6H). Способ 2: RT=0,90 мин.; M+H=342,3

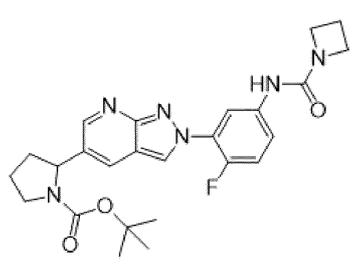
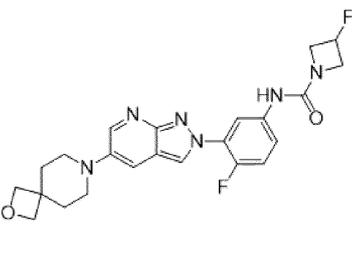
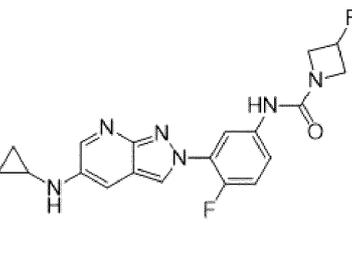
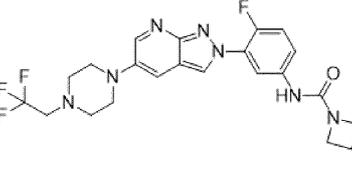
229		^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,62 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,81–7,77 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,18–7,12 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,73–3,62 (m, 2H), 3,13–2,90 (m, 6H), 2,06–1,97 (m, 3H), 1,77–1,74 (m, 2H), 1,28 (m, 6H). Способ 1: RT=2,42 мин.; M+H=423,3
230		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ ppm 8,91 (s, 1 H), 8,73 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,58 (d, $J=2,64$ Гц, 1 H), 8,18 (dd, $J=7,03, 2,64$ Гц, 1 H), 7,57–7,68 (m, 1 H), 7,41 (dd, $J=11,29, 9,03$ Гц, 1 H), 7,35 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 5,25–5,49 (m, 1 H), 4,23–4,36 (m, 2 H), 3,93–4,07 (m, 2 H), 3,69–3,84 (m, 2 H), 3,56 (br d, $J=10,92$ Гц, 2 H), 2,24–2,32 (m, 2 H), 1,15 (d, $J=6,15$ Гц, 6 H). Способ 1: RT=2,79 мин.; M+H=433,3
231		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ ppm 8,94 (s, 1 H) 8,60 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,56 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,22 (dd, $J=7,09, 2,70$ Гц, 1 H), 7,62–7,69 (m, 1 H), 7,44 (dd, $J=11,29, 9,16$ Гц, 1 H), 7,18 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 5,30–5,51 (m, 1 H), 5,10 (d, $J=8,28$ Гц, 2 H), 4,75 (d, $J=8,28$ Гц, 2 H), 4,26–4,38 (m, 2 H), 3,96–4,09 (m, 2 H), 3,74 (t, $J=6,96$ Гц, 2 H), 2,58 (br s, 2 H). Способ 1: RT=2,65 мин.; M+H=427,2
232		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ ppm 8,94 (s, 1 H), 8,52 (d, $J=2,69$ Гц, 1 H), 8,26 (d, $J=2,81$ Гц, 1 H), 8,19 (dd, $J=7,03, 2,63$ Гц, 1 H), 7,60–7,68 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J=11,37, 9,17$ Гц, 1 H), 6,88 (d, $J=2,69$ Гц, 1 H), 5,28–5,50 (m, 1 H), 4,24–4,37 (m, 2 H), 4,02–4,08 (m, 1 H), 3,98 (t, $J=7,64$ Гц, 3 H), 3,65 (dd, $J=7,15, 5,69$ Гц, 2 H), 3,56

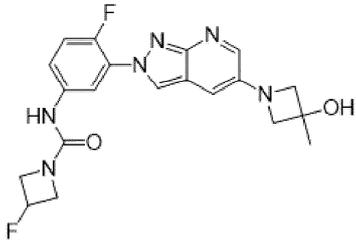
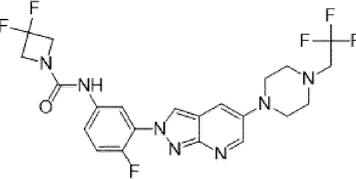
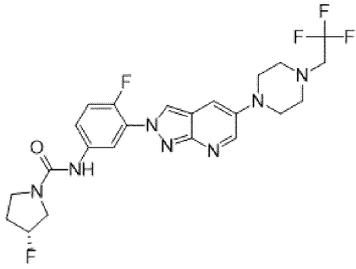
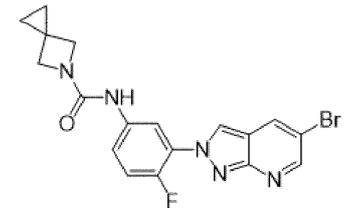
		(d, $J=6,60$ Гц, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,96 (m, 1 H). Способ 1: RT=2,70 мин.; M+H=429,3
233		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ ppm 8,92 (s, 1 H), 8,52 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,28 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,19 (dd, $J=7,03, 2,64$ Гц, 1 H), 7,59–7,67 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J=11,36, 9,10$ Гц, 1 H), 6,91 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 5,27–5,50 (m, 1 H), 4,23–4,38 (m, 2 H), 3,94–4,10 (m, 6 H), 0,68 (s, 4 H). Способ 1: RT=2,92 мин.; M+H=411,3
234		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,88 (s, 1 H), 8,48–8,59 (m, 2 H), 8,17 (dd, $J=7,03, 2,64$ Гц, 1 H), 7,54–7,67 (m, 1 H), 7,39 (dd, $J=11,36, 9,10$ Гц, 1 H), 7,03 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 5,19–5,63 (m, 3 H), 4,19–4,40 (m, 2 H), 3,93–4,06 (m, 2 H), 3,57–3,87 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,77 мин.; M+H=435,1
235		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,93–9,02 (m, 1 H), 8,68 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,53 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,20 (dd, $J=7,03, 2,64$ Гц, 1 H), 7,62–7,69 (m, 1 H), 7,43 (dd, $J=11,36, 9,10$ Гц, 1 H), 7,35 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 5,28–5,51 (m, 1 H), 4,20–4,38 (m, 4 H), 3,94–4,14 (m, 2 H), 3,79 (d, $J=10,79$ Гц, 2 H), 3,50 (br d, $J=10,67$ Гц, 2 H), 1,88–2,01 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,63 мин.; M+H=441,3
236		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,96 (s, 1 H), 8,69 (d, $J=2,69$ Гц, 1 H), 8,59 (d, $J=2,57$ Гц, 1 H), 8,19 (dd, $J=7,03, 2,63$ Гц, 1 H), 7,61–7,70 (m, 1 H), 7,31–7,47 (m, 2 H), 5,27–5,50 (m, 1 H), 4,23–4,39 (m, 2 H), 3,93–4,08 (m, 2 H), 3,56 (br d, $J=11,98$ Гц, 2 H), 2,74 (br t, $J=10,45$ Гц, 2 H), 2,23–

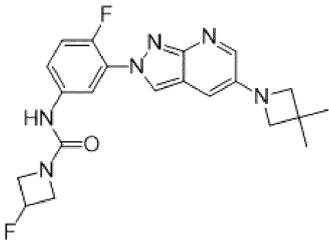
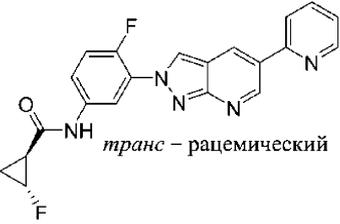
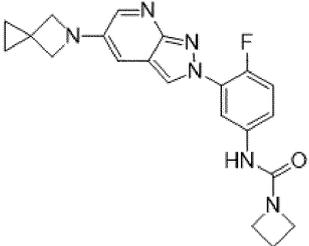
		2,33 (m, 1 H), 1,94 (br d, $J=10,76$ Гц, 2 H), 1,65–1,80 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,55 мин.; M+H=457,3
237		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,96 (s, 1 H), 8,72 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,62 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,20 (dd, $J=7,03, 2,76$ Гц, 1 H), 7,59–7,72 (m, 1 H), 7,44 (t, $J=10,41$ Гц, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 5,26–5,52 (m, 1 H), 4,25–4,39 (m, 2 H), 3,96–4,10 (m, 2 H), 3,23–3,31 (m, 2 H), 3,12–3,21 (m, 4 H), 2,76–2,90 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,88 мин.; M+H=496,4
238		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,89–8,98 (m, 1 H), 8,71 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 8,62 (d, $J=2,64$ Гц, 1 H), 8,19 (dd, $J=7,03, 2,64$ Гц, 1 H), 7,58–7,70 (m, 1 H), 7,36–7,51 (m, 2 H), 5,22–5,54 (m, 1 H), 4,63 (dd, $J=7,84, 5,96$ Гц, 2 H), 4,22–4,46 (m, 4 H), 3,92–4,11 (m, 2 H), 3,58–3,76 (m, 2 H), 2,60–2,84 (m, 3 H), 1,65–1,85 (m, 3 H), 1,17–1,32 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,74 мин.; M+H=469,3
239		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,54 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,26 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,19 (dd, $J=7,09, 2,70$ Гц, 1 H), 7,60–7,67 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J=11,36, 9,10$ Гц, 1 H), 6,93 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 5,29–5,51 (m, 1 H), 4,23–4,38 (m, 2 H), 3,92–4,09 (m, 6 H), 3,41 (s, 4 H). Способ 1: RT=2,84 мин.; M+H=443,3

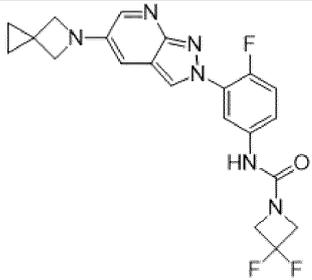
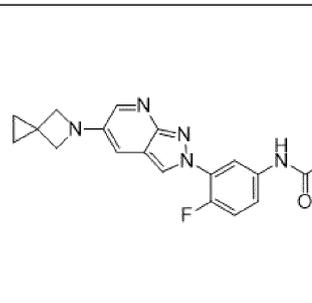
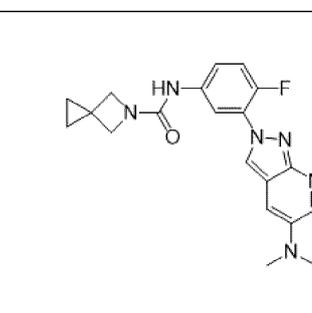
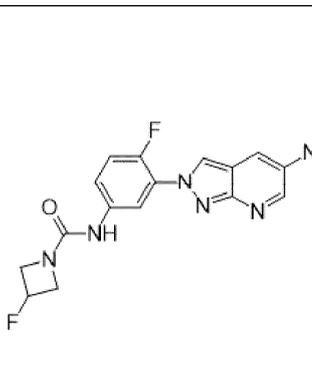
240		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,68 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 8,53 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,20 (dd, $J=7,09$, 2,70 Гц, 1 H), 7,59–7,65 (m, 1 H), 7,41 (dd, $J=11,36$, 9,10 Гц, 1 H), 7,11 (d, $J=3,01$ Гц, 1 H), 5,27–5,48 (m, 1 H), 4,73 (d, $J=6,27$ Гц, 2 H) 4,23–4,36 (m, 2 H), 3,93–4,06 (m, 2 H), 3,70 (d, $J=11,29$ Гц, 2 H) 3,48 (br d, $J=10,92$ Гц, 2 H), 3,08–3,16 (m, 1 H), 1,99 (d, $J=8,53$ Гц, 1 H). Способ 1: RT=2,52 мин.; M+H=427,3
241		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,91 (s, 1 H), 8,49 (dd, $J=7,09$, 2,82 Гц, 2 H), 8,20 (dd, $J=7,03$, 2,64 Гц, 1 H), 7,60–7,67 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J=11,48$, 9,10 Гц, 1 H), 6,88 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 5,28–5,50 (m, 1 H), 4,24–4,39 (m, 2 H), 3,97–4,08 (m, 2 H), 3,51 (t, $J=6,78$ Гц, 2 H), 3,30 (s, 2 H), 1,96 (t, $J=6,78$ Гц, 2 H), 0,60–0,71 (m, 4 H). Способ 1: RT=3,16 мин.; M+H=425,3
242		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,41–8,52 (m, 3 H), 8,23 (dd, $J=7,09$, 2,70 Гц, 1 H), 7,60–7,69 (m, 1 H), 7,38 (dd, $J=11,42$, 9,16 Гц, 1 H), 6,86 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 3,52 (dt, $J=15,34$, 6,89 Гц, 3 H), 3,28 (s, 5 H), 1,95 (t, $J=6,78$ Гц, 2 H), 1,81 (t, $J=6,78$ Гц, 2 H), 0,52–0,71 (m, 8 H). Способ 1: RT=3,26 мин.; M+H=447,3
243		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,89 (s, 1 H), 8,50 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,16 (d, $J=6,68$ Гц, 1 H), 7,59–7,64 (m, 1 H), 7,40 (dd, $J=11,36$, 9,10 Гц, 1 H), 6,85 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 5,25–5,49 (m, 1 H), 4,14–4,36 (m, 2 H), 3,93–4,05 (m, 2 H), 3,86 (s, 4 H), 2,18 (t, $J=7,59$ Гц, 4 H), 1,82 (квинт.,

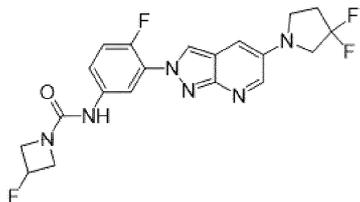
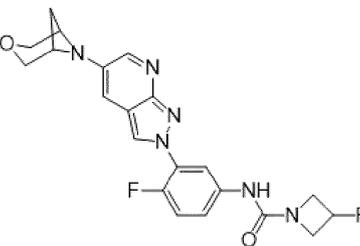
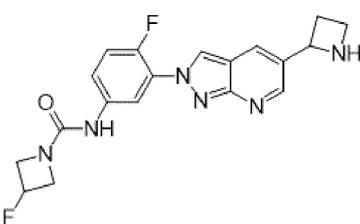
		$J=7,53$ Гц, 2 H). Способ 1: RT=3,06 мин.; M+H=425,3
244		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,92 (s, 1 H), 8,49 (dd, $J=9,47$, 2,82 Гц, 2 H), 8,20 (dd, $J=7,03$, 2,64 Гц, 1 H), 7,60–7,67 (m, 1 H), 7,41 (dd, $J=11,36$, 9,10 Гц, 1 H), 6,88 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 5,27–5,50 (m, 1 H), 4,24–4,37 (m, 2 H), 3,94–4,08 (m, 2 H), 3,55–3,69 (m, 4 H), 3,41–3,46 (m, 2 H), 3,28 (s, 2 H), 1,92 (t, $J=6,96$ Гц, 2 H), 1,46–1,63 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,86 мин.; M+H=469,3
245		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,91 (s, 1 H), 8,55 (d, $J=2,64$ Гц, 1 H), 8,29 (d, $J=2,89$ Гц, 2 H), 8,19 (dd, $J=7,03$, 2,76 Гц, 1 H), 7,60–7,66 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J=11,29$, 9,16 Гц, 1 H), 6,98 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 5,27–5,49 (m, 1 H), 4,23–4,36 (m, 2 H), 3,94–4,09 (m, 4 H), 3,86 (d, $J=7,78$ Гц, 2 H), 2,38 (br d, $J=7,78$ Гц, 2 H), 2,21–2,28 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,41 мин.; M+H=454,3
246		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,78 (s, 1 H), 8,53 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,28 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,21 (dd, $J=7,15$, 2,64 Гц, 1 H), 7,60–7,71 (m, 1 H), 7,41 (dd, $J=11,36$, 9,10 Гц, 1 H), 6,94 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 3,93 (d, $J=12,05$ Гц, 8 H), 3,84 (s, 2 H), 3,67–3,80 (m, 6 H), 2,09–2,21 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,64 мин.; M+H=479,4

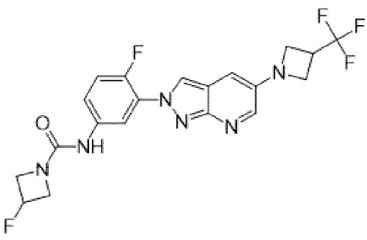
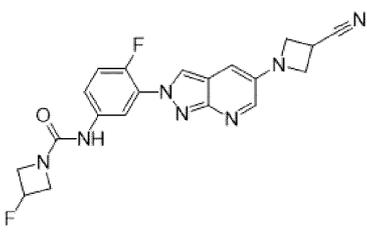
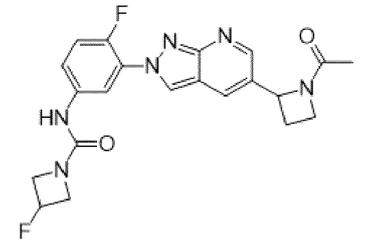
247		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,83–8,71 (m, 1H), 8,64 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,12 (dd, $J=6,8, 2,7$ Гц, 1H), 7,65 (dt, $J=9,3, 3,6$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J=10,9, 9,1$ Гц, 1H), 7,09–6,97 (m, 1H), 5,32–5,14 (m, 1H), 4,17–4,01 (m, 4H), 3,83–3,56 (m, 2H), 2,63–2,44 (m, 1H), 2,39–2,25 (m, 2H), 2,09–1,93 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,07 (s, 6H). Способ 2: RT=0,93 мин.; M+H=481,3
248		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,95 (s, 1 H) 8,70 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,60 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,19 (dd, $J=7,09, 2,70$ Гц, 1 H), 7,61–7,69 (m, 1 H), 7,44 (dd, $J=11,23, 9,10$ Гц, 1 H), 7,37 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 5,27–5,51 (m, 1 H), 4,25–4,40 (m, 6 H), 3,96–4,09 (m, 2 H), 3,02–3,10 (m, 4 H), 1,91–2,00 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,65 мин.; M+H=455,3
249		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1 H), 8,48 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 8,29 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,17 (dd, $J=7,15, 2,64$ Гц, 1 H), 7,59–7,66 (m, 1 H), 7,41 (dd, $J=11,42, 9,16$ Гц, 1 H), 7,09 (d, $J=2,64$ Гц, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 5,28–5,50 (m, 1 H), 4,24–4,38 (m, 2 H), 3,94–4,08 (m, 2 H), 2,37 (br s, 1 H), 0,70–0,77 (m, 2 H), 0,39–0,47 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,78 мин.; M+H=385,1
250		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,66–8,73 (m, 2 H), 8,60 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,20 (dd, $J=7,03, 2,64$ Гц, 1 H), 7,62–7,69 (m, 1 H), 7,35–7,45 (m, 2 H), 3,96 (t, $J=7,53$ Гц, 4 H), 3,22–3,30 (m, 2 H), 3,11–3,19 (m, 4 H), 2,78–2,86 (m, 4 H), 2,19 (квинт., $J=7,56$

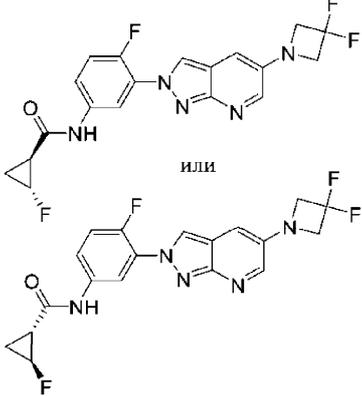
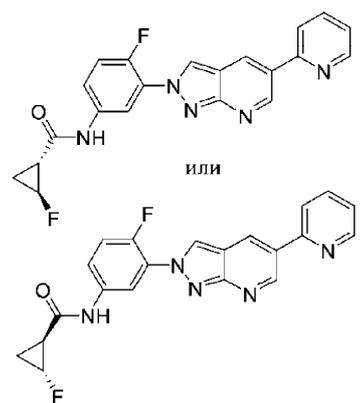
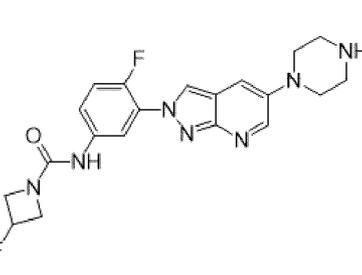
		Гц, 2 Н). Способ 1: RT=2,95 мин.; M+H=478,1
251		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,87–8,99 (m, 1 H), 8,52 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,28 (d, J=2,64 Гц, 1 H), 8,20 (dd, J=6,96, 2,45 Гц, 1 H), 7,64 (dt, J=8,72, 3,36 Гц, 1 H), 7,42 (dd, J=11,17, 9,29 Гц, 1 H), 6,92 (d, J=2,64 Гц, 1 H), 5,28–5,69 (m, 2 H), 4,22–4,42 (m, 2 H), 3,94–4,10 (m, 2 H), 3,87 (d, J=7,40 Гц, 2 H), 3,69 (d, J=7,28 Гц, 2 H), 1,49 (s, 3 H). Способ 1: RT=2,53 мин.; M+H=415,3
252		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,20 (s, 1 H), 8,72 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 8,62 (d, J=2,64 Гц, 1 H), 8,30 (d, J=2,38 Гц, 1 H), 7,59–7,68 (m, 1 H), 7,46 (dd, J=11,23, 9,22 Гц, 1 H), 7,38 (d, J=2,13 Гц, 1 H), 4,40 (t, J=12,74 Гц, 4 H), 3,21–3,27 (m, 2 H), 3,12–3,18 (m, 4 H), 2,78–2,86 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,99 мин.; M+H=514,3
253		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,72 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 8,54–8,64 (m, 2 H), 8,22 (dd, J=7,03, 2,64 Гц, 1 H), 7,68 (dt, J=8,97, 3,48 Гц, 1 H), 7,33–7,49 (m, 2 H), 5,25–5,49 (m, 1 H), 3,38–3,79 (m, 6 H), 3,16 (br d, J=4,89 Гц, 4 H), 2,83 (br d, J=4,27 Гц, 4 H), 2,00–2,26 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,95 мин.; M+H=510,3
254		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,90 (d, J=2,45 Гц, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,74–8,78 (m, 1 H), 8,61–8,65 (m, 1 H), 8,26 (dd, J=7,09, 2,69 Гц, 1 H), 7,69–7,76 (m, 1 H), 7,47 (dd, J=11,25, 9,29 Гц, 1 H), 4,05 (s, 4 H), 0,66 (s, 4 H). Способ 1: RT=2,95 мин.; M+H=416,0, 418,0

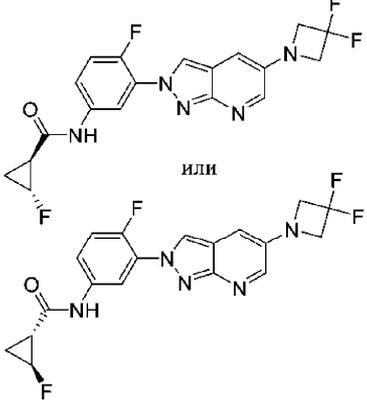
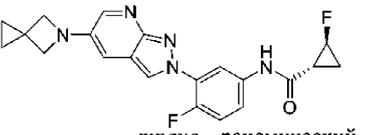
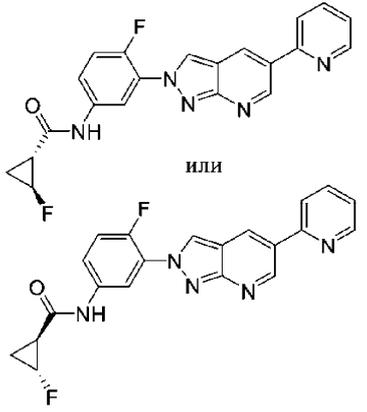
255		^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,52 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J=7,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,65 (ddd, $J=9,1, 4,1, 2,7$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=11,4, 9,1$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,51–5,26 (m, 1H), 4,39–4,23 (m, 2H), 4,09–3,94 (m, 2H), 3,65 (s, 4H), 1,32 (s, 6H). Способ 1: RT=3,08 мин.; M+H=413,2
256		^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,74 (s, 1H), 9,48 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,03 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,94 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,74 (ddd, $J=4,8, 1,9, 0,9$ Гц, 1H), 8,39 (dd, $J=7,0, 2,7$ Гц, 1H), 8,21–8,10 (m, 1H), 7,96 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,75–7,62 (m, 1H), 7,57 (dd, $J=11,1, 9,0$ Гц, 1H), 7,42 (ddd, $J=7,5, 4,8, 1,1$ Гц, 1H), 4,92 (dddd, $J=64,6, 6,3, 3,3, 1,6$ Гц, 1H), 2,41–2,24 (m, 1H), 1,57 (dddd, $J=22,4, 10,3, 6,6, 3,3$ Гц, 1H), 1,28 (dq, $J=13,0, 6,5$ Гц, 1H). Способ 1: RT=2,79 мин.; M+H=392,1
257		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,52 (d, $J=2,63$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J=2,76$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J=7,03, 2,63$ Гц, 1H), 7,62–7,69 (m, 1H), 7,40 (dd, $J=11,29, 9,16$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=2,76$ Гц, 1H), 4,01 (s, 4H), 3,97 (t, $J=7,53$ Гц, 4H), 2,19 (квинт., $J=7,56$ Гц, 2H), 0,68 (s, 4H). Способ 1: RT=2,90 мин.; M+H=393,2

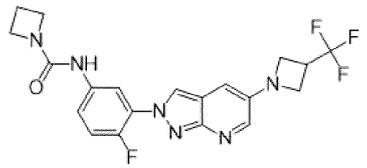
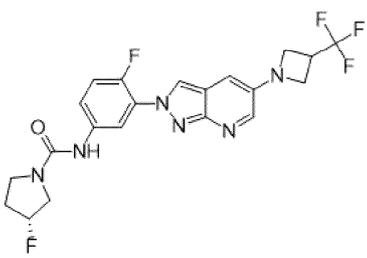
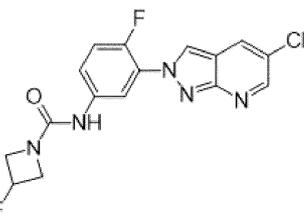
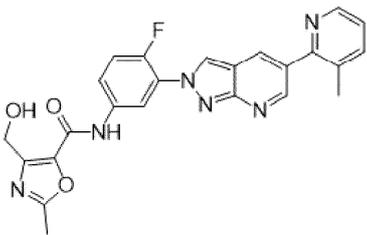
258		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,21 (br s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> =1,63 Гц, 1 H), 8,20 (br d, <i>J</i> =6,65 Гц, 1 H), 7,63 (br d, <i>J</i> =8,41 Гц, 1 H), 7,45 (t, <i>J</i> =9,91 Гц, 1 H), 6,92 (d, <i>J</i> =2,01 Гц, 1 H), 4,40 (t, <i>J</i> =12,86 Гц, 4 H), 4,02 (s, 4 H), 0,68 (s, 4 H). Способ 1: RT=3,03 мин.; M+H=429,2
259		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,60 (s, 1 H), 8,54 (br s, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,22 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,76 Гц, 1 H), 7,64–7,72 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> =11,17, 9,16 Гц, 1 H), 6,92 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 5,27–5,48 (m, 1 H), 4,02 (s, 4 H), 3,57–3,77 (m, 4 H), 2,03–2,24 (m, 2 H), 0,68 (s, 4 H). Способ 1: RT=2,93 мин.; M+H=425,2
260		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,81 (s, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> =2,93 Гц, 1 H), 8,55 (d, <i>J</i> =2,69 Гц, 1 H), 8,22 (dd, <i>J</i> =7,09, 2,69 Гц, 1 H), 7,63–7,72 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> =11,37, 9,17 Гц, 1 H), 7,15 (d, <i>J</i> =2,93 Гц, 1 H), 3,97–4,14 (m, 4 H), 2,95 (s, 6 H), 0,65 (s, 4 H). Способ 1: RT=2,87 мин.; M+H=381,0
261		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,94 (s, 1 H), 8,56 (dd, <i>J</i> =8,28, 2,38 Гц, 2 H), 8,21 (dd, <i>J</i> =6,96, 2,57 Гц, 1 H), 7,64 (dt, <i>J</i> =8,91, 3,26 Гц, 1 H), 7,43 (dd, <i>J</i> =10,79, 9,54 Гц, 1 H), 7,08 (d, <i>J</i> =2,51 Гц, 1 H), 5,27–5,50 (m, 1 H), 4,24–4,39 (m, 2 H), 3,92–4,11 (m, 2 H), 3,83 (br t, <i>J</i> =13,30 Гц, 2 H), 3,59 (br t, <i>J</i> =7,15 Гц, 2 H), 2,60 (br d, <i>J</i> =7,53 Гц, 2 H). Способ 1: RT=2,67 мин.; M+H=447,2

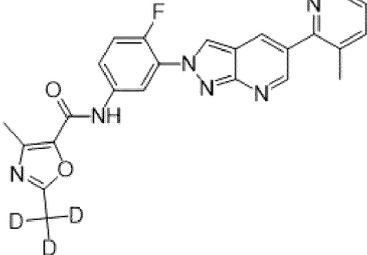
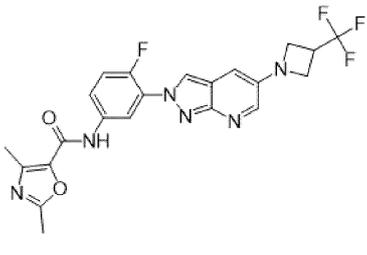
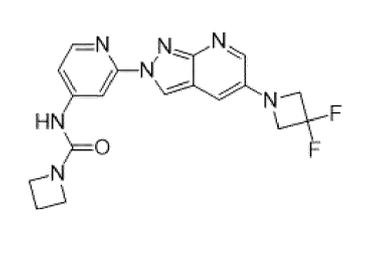
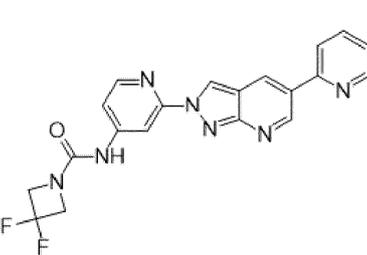
262		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,64 Гц, 1H), 7,60–7,68 (m, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> =11,36, 9,10 Гц, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1H), 5,28–5,51 (m, 1H), 4,24–4,38 (m, 2H), 4,10–4,17 (m, 2H), 3,95–4,10 (m, 4H), 1,79 (t, <i>J</i> =8,91 Гц, 2H). Способ 1: RT=2,84 мин.; M+H=434,9
263		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,96 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> =1,88 Гц, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> =1,88 Гц, 1H), 8,19 (dd, <i>J</i> =6,96, 2,45 Гц, 1H), 7,62–7,69 (m, 1H), 7,39–7,50 (m, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> =2,01 Гц, 1H), 5,28–5,52 (m, 1H), 4,41 (br d, <i>J</i> =6,02 Гц, 2H), 4,26–4,38 (m, 2H), 4,21 (br d, <i>J</i> =10,92 Гц, 2H), 3,96–4,10 (m, 2H), 3,70 (br d, <i>J</i> =10,92 Гц, 2H), 2,72–2,76 (m, 1H), 1,88 (d, <i>J</i> =8,03 Гц, 1H). Способ 1: RT=2,49 мин.; M+H=427,3
264		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,38 (s, 1H), 9,07–8,96 (m, 2H), 8,84 (d, <i>J</i> =4,3 Гц, 1H), 8,30 (dd, <i>J</i> =7,0, 2,7 Гц, 1H), 7,72–7,62 (m, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> =11,2, 9,1 Гц, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> =4,4, 1,2 Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,41 (dtt, <i>J</i> =57,4, 6,1, 3,1 Гц, 1H), 4,40–4,25 (m, 2H), 4,27–4,16 (m, 1H), 4,10–3,94 (m, 2H), 3,90–3,77 (m, 1H), 3,06–2,94 (m, 1H), 2,86 (dtd, <i>J</i> =11,7, 8,7, 4,4 Гц, 1H). Способ 1: RT=1,69 мин.; M+H=385,2

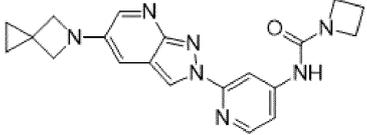
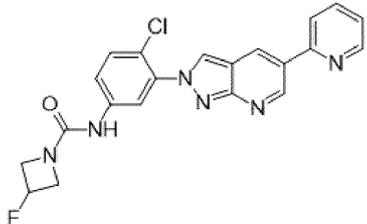
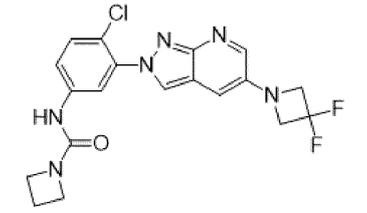
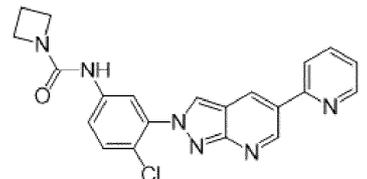
265		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,32 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,64 Гц, 1 H), 7,65 (dd, <i>J</i> =7,34, 4,58 Гц, 1 H), 7,44 (dd, <i>J</i> =11,17, 9,16 Гц, 1 H), 7,03 (d, <i>J</i> =2,89 Гц, 1 H), 5,29–5,51 (m, 1 H), 4,24–4,38 (m, 2 H), 4,18 (t, <i>J</i> =8,34 Гц, 2 H), 3,95–4,10 (m, 4 H), 3,65–3,85 (m, 1 H). Способ 1: RT=2,86 мин.; M+H=453,1
266		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,60 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,31 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> =6,96, 2,57 Гц, 1 H), 7,60–7,69 (m, 1 H), 7,44 (dd, <i>J</i> =11,04, 9,16 Гц, 1 H), 7,04 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 5,27–5,54 (m, 1 H), 4,26–4,38 (m, 2 H), 4,17–4,24 (m, 2 H), 3,95–4,13 (m, 4 H), 3,85–3,94 (m, 1 H). Способ 1: RT=2,44 мин.; M+H=410,3
267		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,86 (dd, <i>J</i> =3,4, 2,2 Гц, 1H), 8,74 (d, <i>J</i> =4,4 Гц, 0,5H), 8,67 (d, <i>J</i> =4,5 Гц, 0,5H), 8,17 (dd, <i>J</i> =6,8, 2,7 Гц, 0,5H), 8,13 (dd, <i>J</i> =6,8, 2,7 Гц, 0,5H), 7,66 (dddd, <i>J</i> =8,8, 4,3, 2,7, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (ddd, <i>J</i> =10,9, 9,1, 3,7 Гц, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> =4,4, 0,8 Гц, 0,5H), 7,18 (dd, <i>J</i> =4,5, 0,9 Гц, 0,5H), 5,93 (dd, <i>J</i> =9,2, 5,6 Гц, 0,5H), 5,73 (dd, <i>J</i> =9,3, 6,1 Гц, 0,5H), 5,37 (dt, <i>J</i> =57,1, 6,1, 3,2 Гц, 1H), 4,48–4,32 (m, 3H), 4,24–4,15 (m, 2H), 4,11 (ddd, <i>J</i> =10,3, 3,2, 1,4 Гц, 1H), 3,05–2,91 (m, 1H), 2,34–2,21 (m, 1H), 2,03 (s, 1,5H), 1,71 (s, 1,5H). Способ 2: RT=0,66 мин.; M+H=427,2

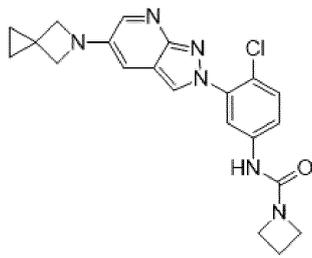
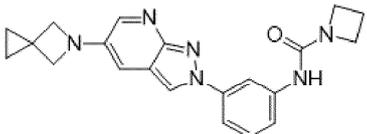
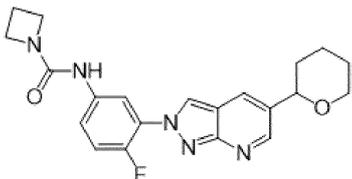
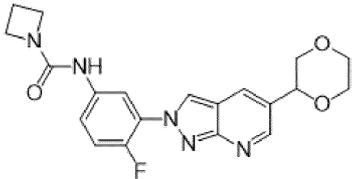
268	 <p style="text-align: center;">или</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,69 (s, 1 H), 8,64 (d, $J=2,69$ Гц, 1 H), 8,37 (d, $J=2,81$ Гц, 1 H), 8,32 (dd, $J=7,03, 2,51$ Гц, 1 H), 7,61–7,67 (m, 1 H), 7,52 (dd, $J=11,19, 9,11$ Гц, 1 H), 7,15 (d, $J=2,81$ Гц, 1 H), 4,80–5,03 (m, 1 H), 4,41 (t, $J=12,29$ Гц, 4 H), 2,24–2,33 (m, 1 H), 1,46–1,67 (m, 1 H), 1,27 (dd, $J=13,27, 6,54$ Гц, 1 H). Способ 1: RT=2,89 мин.; M+H=406,0
269	 <p style="text-align: center;">или</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,75 (s, 1 H), 9,48 (d, $J=2,26$ Гц, 1 H), 9,03 (d, $J=2,38$ Гц, 1 H), 8,95 (d, $J=2,26$ Гц, 1 H), 8,74 (d, $J=4,14$ Гц, 1 H), 8,39 (dd, $J=6,96, 2,57$ Гц, 1 H), 8,13 (d, $J=8,03$ Гц, 1 H), 7,96 (td, $J=7,75, 1,69$ Гц, 1 H), 7,65–7,74 (m, 1 H), 7,57 (dd, $J=11,11, 9,10$ Гц, 1 H), 7,42 (dd, $J=7,22, 5,21$ Гц, 1 H), 4,78–5,06 (m, 1 H), 2,26–2,35 (m, 1 H), 1,49–1,66 (m, 1 H), 1,24–1,33 (m, 1 H). Способ 1: RT=2,80 мин.; M+H=392,2
270		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,94 (s, 1 H), 8,72 (d, $J=2,81$ Гц, 1 H), 8,63 (d, $J=2,57$ Гц, 1 H), 8,16–8,27 (m, 1 H), 7,61–7,67 (m, 1 H), 7,40–7,47 (m, 2 H), 5,26–5,54 (m, 1 H), 4,24–4,40 (m, 2 H), 3,96–4,08 (m, 2 H), 3,29–3,33 (m, 1 H), 3,21 (br d, $J=5,01$ Гц, 4 H), 3,11 (br d, $J=4,40$ Гц, 4 H). Способ 1: RT=1,86 мин.; M+H=414,3

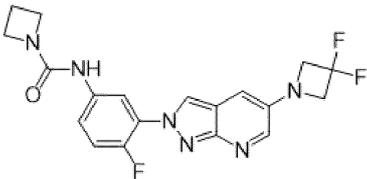
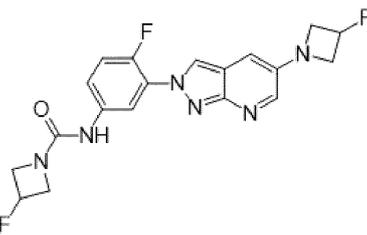
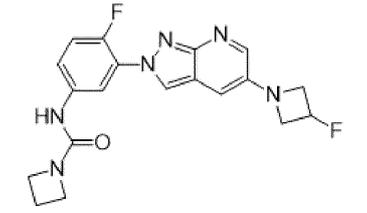
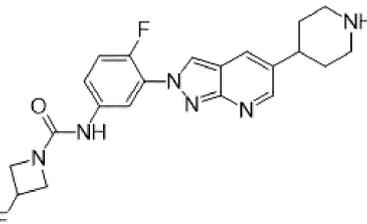
271	 <p style="text-align: center;">или</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,75 (s, 1 H), 8,70 (d, J=2,69 Гц, 1 H), 8,43 (d, J=2,81 Гц, 1 H), 8,38 (dd, J=6,97, 2,57 Гц, 1 H), 7,66–7,77 (m, 1 H), 7,52–7,63 (m, 1 H), 7,20 (d, J=2,81 Гц, 1 H), 4,85–5,08 (m, 1 H), 4,47 (t, J=12,23 Гц, 4 H), 2,27–2,39 (m, 1 H), 1,52–1,72 (m, 1 H), 1,33 (dq, J=13,11, 6,43 Гц, 1 H). Способ 1: RT=2,89 мин.; M+H=406,0
272	 <p style="text-align: center;"><i>транс - рацемический</i></p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,74 (s, 1 H), 8,56 (d, J=2,57 Гц, 1 H), 8,25–8,37 (m, 2 H), 7,58–7,68 (m, 1 H), 7,45–7,56 (m, 1 H), 6,92 (d, J=2,69 Гц, 1 H), 4,78–5,05 (m, 1 H), 4,03 (s, 4 H), 2,23–2,33 (m, 1 H), 1,48–1,63 (m, 1 H), 1,23–1,33 (m, 1 H), 0,69 (s, 4 H). Способ 1: RT=3,13 мин.; M+H=396,3
273	 <p style="text-align: center;">или</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,75 (s, 1 H), 9,48 (d, J=2,08 Гц, 1 H), 9,03 (d, J=2,32 Гц, 1 H), 8,95 (d, J=2,20 Гц, 1 H), 8,74 (d, J=4,52 Гц, 1 H), 8,40 (dd, J=7,03, 2,51 Гц, 1 H), 8,13 (d, J=8,07 Гц, 1 H), 7,96 (td, J=7,79, 1,77 Гц, 1 H), 7,69 (dt, J=8,47, 3,53 Гц, 1 H), 7,57 (dd, J=11,00, 9,17 Гц, 1 H), 7,42 (dd, J=7,09, 5,14 Гц, 1 H), 4,80–5,05 (m, 1 H), 2,25–2,34 (m, 1 H), 1,48–1,67 (m, 1 H), 1,28 (dq, J=13,13, 6,67 Гц, 1 H). Способ 1: RT=2,82 мин.; M+H=392,2

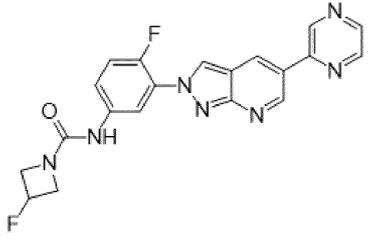
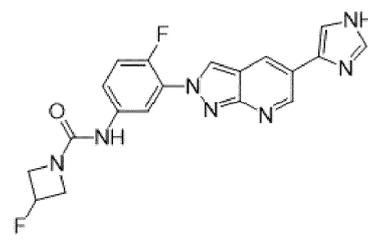
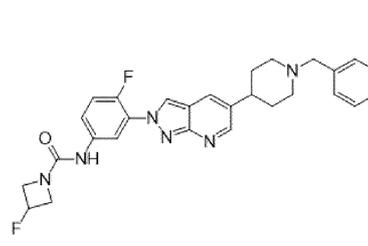
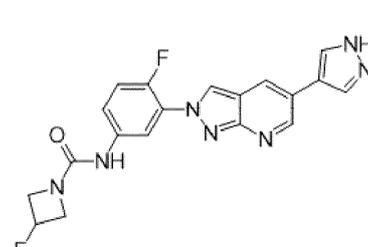
274		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,68 (s, 1 H), 8,57 (d, <i>J</i> =2,57 Гц, 1 H), 8,32 (d, <i>J</i> =2,69 Гц, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> =7,09, 2,69 Гц, 1 H), 7,62–7,69 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> =11,25, 9,17 Гц, 1 H), 7,03 (d, <i>J</i> =2,81 Гц, 1 H), 4,13–4,22 (m, 2 H), 3,98 (q, <i>J</i> =7,78 Гц, 6 H), 3,76 (br dd, <i>J</i> =9,54, 4,77 Гц, 1 H), 2,19 (квинт., <i>J</i> =7,55 Гц, 2 H). Способ 1: RT=2,87 мин.; M+H=435,3
275		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,52–8,66 (m, 2 H), 8,32 (d, <i>J</i> =2,81 Гц, 1 H), 8,23 (dd, <i>J</i> =6,97, 2,57 Гц, 1 H), 7,68 (dt, <i>J</i> =9,08, 3,35 Гц, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> =11,19, 9,23 Гц, 1 H), 7,03 (d, <i>J</i> =2,69 Гц, 1 H), 5,24–5,50 (m, 1 H), 4,09–4,26 (m, 2 H), 3,99 (dd, <i>J</i> =8,01, 5,44 Гц, 2 H), 3,50–3,84 (m, 4 H), 3,38–3,47 (m, 1 H), 1,97–2,29 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,86 мин.; M+H=467,3
276		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,99 (s, 1 H), 8,90 (d, <i>J</i> =2,51 Гц, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> =2,51 Гц, 1 H), 8,47 (d, <i>J</i> =2,51 Гц, 1 H), 8,24 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,76 Гц, 1 H), 7,64–7,76 (m, 1 H), 7,48 (dd, <i>J</i> =11,17, 9,16 Гц, 1 H), 5,26–5,53 (m, 1 H), 4,23–4,40 (m, 2 H), 3,94–4,12 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,76 мин.; M+H=364,0
277		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 9,00 (d, <i>J</i> =2,20 Гц, 1 H), 8,94 (d, <i>J</i> =1,96 Гц, 1 H), 8,53–8,63 (m, 2 H), 8,51 (d, <i>J</i> =2,20 Гц, 1 H), 7,85–7,95 (m, 1 H), 7,81 (br d, <i>J</i> =7,34 Гц, 1 H), 7,55–7,67 (m, 1 H), 7,37 (dd, <i>J</i> =7,46, 4,77 Гц, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H). Способ 1: RT=2,50 мин.; M+H=459,0

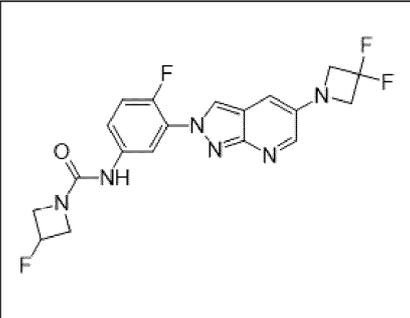
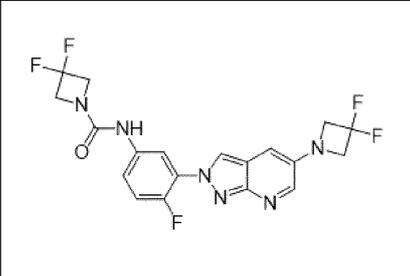
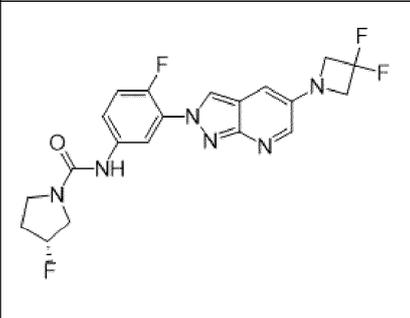
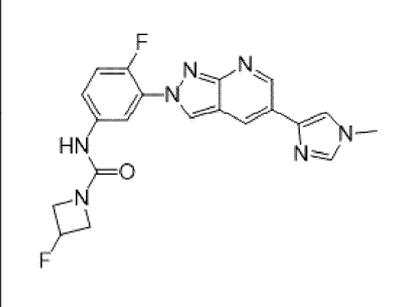
278		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,54 (s, 1 H), 9,00 (d, J=2,32 Гц, 1 H), 8,93 (d, J=2,20 Гц, 1 H), 8,60 (td, J=6,91, 3,30 Гц, 2 H), 8,51 (d, J=2,20 Гц, 1 H), 7,89–7,97 (m, 1 H), 7,84 (d, J=7,46 Гц, 1 H), 7,60 (dd, J=11,07, 9,23 Гц, 1 H), 7,40 (dd, J=7,58, 4,77 Гц, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H). Способ 1: RT=2,61 мин.; M+H=446,1
279		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,51 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,38 (dd, J=6,9, 2,7 Гц, 1H), 8,28 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,85 (ddd, J=9,1, 4,2, 2,7 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=11,1, 9,1 Гц, 1H), 7,10 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,23 (t, J=8,2 Гц, 2H), 4,08 (dd, J=8,0, 5,4 Гц, 2H), 3,64 (qt, J=8,8, 5,4 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).
280		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,18 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,44 (d, J=1,76 Гц, 1 H), 8,36 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 8,31 (d, J=5,77 Гц, 1 H), 7,67 (dd, J=5,52, 2,01 Гц, 1 H), 7,14 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 4,42 (t, J=12,17 Гц, 4 H), 4,04 (t, J=7,53 Гц, 4 H), 2,16–2,29 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,76 мин.; M+H=386,0
281		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,70 (s, 1 H), 9,47 (d, J=2,20 Гц, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,95 (d, J=2,20 Гц, 1 H), 8,71–8,77 (m, 1 H), 8,49 (d, J=1,71 Гц, 1 H), 8,42 (d, J=5,62 Гц, 1 H), 8,12 (d, J=8,07 Гц, 1 H), 7,96 (td, J=7,76, 1,83 Гц, 1 H), 7,72 (dd, J=5,62, 1,96 Гц, 1 H), 7,39–7,47 (m, 1 H), 4,49 (t, J=12,72 Гц, 4 H). Способ 1: RT=2,81 мин.; M+H=408,0

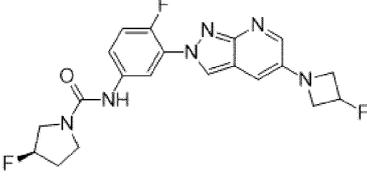
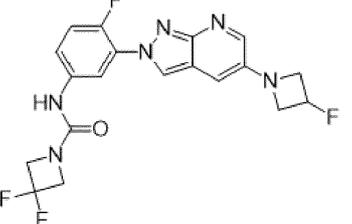
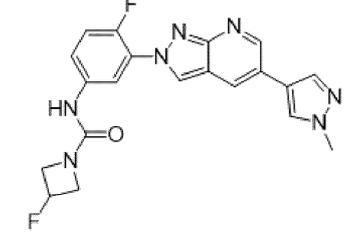
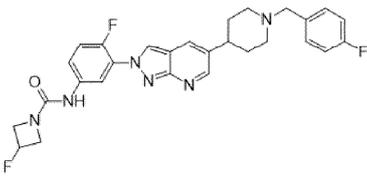
282		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,16 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,42 (d, $J=1,76$ Гц, 1 H), 8,26–8,32 (m, 2 H), 7,66 (dd, $J=5,77$, 2,01 Гц, 1 H), 6,91 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 4,00–4,08 (m, 8 H), 2,17–2,28 (m, 2 H), 0,68 (s, 4 H). Способ 1: RT=2,93 мин.; M+H=376,0
283		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,47 (d, $J=2,26$ Гц, 1 H), 9,08 (br s, 1 H), 8,90–9,00 (m, 2 H), 8,70–8,79 (m, 1 H), 8,13 (d, $J=8,03$ Гц, 1 H), 8,03 (d, $J=2,51$ Гц, 1 H), 7,96 (td, $J=7,72$, 1,88 Гц, 1 H), 7,72–7,78 (m, 1 H), 7,66 (d, $J=9,03$ Гц, 1 H), 7,42 (ddd, $J=7,53$, 4,77, 1,00 Гц, 1 H), 5,28–5,53 (m, 1 H), 4,25–4,42 (m, 2 H), 3,95–4,11 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,69 мин.; M+H=423,0
284		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,80 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,35 (d, $J=2,81$ Гц, 1 H), 7,96 (d, $J=2,45$ Гц, 1 H), 7,71 (dd, $J=8,99$, 2,51 Гц, 1 H), 7,58 (d, $J=9,05$ Гц, 1 H), 7,16 (d, $J=2,81$ Гц, 1 H), 4,40 (br t, $J=12,23$ Гц, 4 H), 3,96 (br t, $J=7,52$ Гц, 4 H), 2,08–2,32 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,81 мин.; M+H=419,2
285		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,46 (d, $J=1,96$ Гц, 1 H), 8,93 (s, 2 H), 8,82 (s, 1 H), 8,73 (br d, $J=4,04$ Гц, 1 H), 8,12 (br d, $J=8,07$ Гц, 1 H), 8,04 (d, $J=2,20$ Гц, 1 H), 7,94 (br t, $J=7,15$ Гц, 1 H), 7,75 (dd, $J=8,86$, 2,26 Гц, 1 H), 7,62 (d, $J=8,93$ Гц, 1 H), 7,41 (dd, $J=6,97$, 5,01 Гц, 1 H), 3,97 (br t, $J=7,46$ Гц, 4 H), 2,19 (квинт., $J=7,55$ Гц, 2 H). Способ 1: RT=2,69 мин.; M+H=405,2

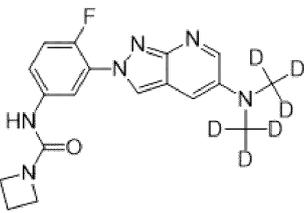
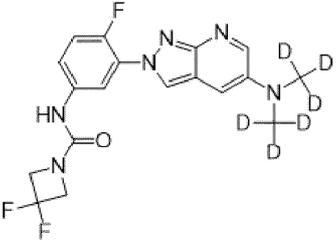
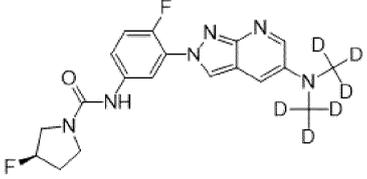
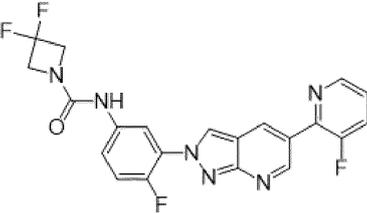
286		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,79 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,27 (d, $J=2,57$ Гц, 1 H), 7,96 (d, $J=2,32$ Гц, 1 H), 7,71 (dd, $J=8,86, 2,38$ Гц, 1 H), 7,57 (d, $J=8,80$ Гц, 1 H), 6,93 (d, $J=2,69$ Гц, 1 H), 4,01 (s, 4 H), 3,96 (br t, $J=7,58$ Гц, 4 H), 2,19 (квинт., $J=7,61$ Гц, 2 H), 0,68 (s, 4 H). Способ 1: RT=2,98 мин.; M+H=409,3
287		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,70 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,25 (d, $J=2,81$ Гц, 1 H), 7,52–7,66 (m, 2 H), 7,37–7,45 (m, 1 H), 6,90 (d, $J=2,69$ Гц, 1 H), 3,97–4,05 (m, 8 H), 2,18–2,23 (m, 2 H), 0,69 (s, 4 H). Способ 1: RT=2,82 мин.; M+H=375,1
288		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 9,03 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,73 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,19 (dd, $J=6,8, 2,7$ Гц, 1H), 7,63 (ddd, $J=9,1, 4,2, 2,7$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=10,9, 9,1$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=5,0, 0,9$ Гц, 1H), 4,92 (ddt, $J=2,7, 1,4, 0,7$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 4,17–4,07 (m, 2H), 3,74 (td, $J=11,6, 2,5$ Гц, 1H), 3,37–3,32 (m, 2H), 2,33 (p, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,15–1,98 (m, 2H), 1,92–1,57 (m, 4H). Способ 2: RT=0,89 мин.; M+H=396,0
289		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 9,05 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,73 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,18 (dd, $J=6,8, 2,7$ Гц, 1H), 7,63 (ddd, $J=9,1, 4,1, 2,7$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=10,9, 9,1$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=4,8, 0,9$ Гц, 1H), 5,20–5,12 (m, 1H), 4,17–4,04 (m, 4H), 3,99 (ddd, $J=11,8, 10,6, 3,0$ Гц, 1H), 3,89–3,75 (m, 2H), 3,59 (dd, $J=11,5, 9,9$ Гц, 1H), 3,40–3,32 (m, 2H), 2,33 (p, $J=7,7$ Гц, 2H).

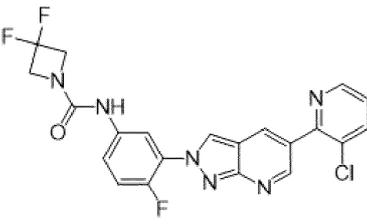
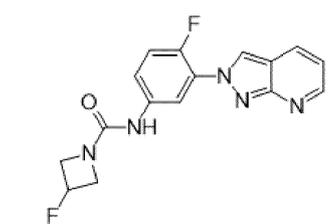
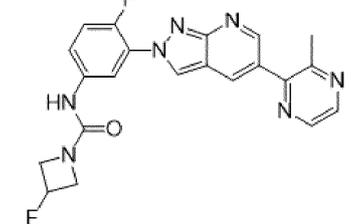
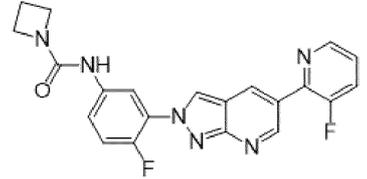
		Способ 2: RT=0,74 мин.; M+H=398,0
290		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,69 (s, 1 H), 8,62 (d, $J=2,64$ Гц, 1 H), 8,36 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,22 (dd, $J=7,09$, 2,70 Гц, 1 H), 7,65–7,72 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J=11,29$, 9,16 Гц, 1 H), 7,15 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 4,41 (t, $J=12,23$ Гц, 4 H), 3,98 (t, $J=7,53$ Гц, 4 H), 2,20 (квинт., $J=7,56$ Гц, 2 H). Способ 1: RT=2,73 мин.; LCMS: M+H=403,2
291		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,95 (s, 1 H), 8,56 (d, $J=2,63$ Гц, 1 H), 8,30 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 8,19 (dd, $J=7,09$, 2,70 Гц, 1 H), 7,60–7,69 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J=11,36$, 9,10 Гц, 1 H), 7,00 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 5,28–5,63 (m, 2 H), 4,20–4,37 (m, 4 H), 3,93–4,09 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,63 мин.; M+H=403,2
292		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,70 (s, 1 H), 8,56 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,31 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,21 (dd, $J=7,03$, 2,64 Гц, 1 H), 7,59–7,72 (m, 1 H), 7,41 (dd, $J=11,36$, 9,10 Гц, 1 H), 7,01 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 5,39–5,66 (m, 1 H), 4,20–4,36 (m, 2 H), 3,89–4,09 (m, 6 H), 2,12–2,28 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,63 мин.; M+H=385,3
293		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,05 (s, 1 H), 8,83 (d, $J=2,26$ Гц, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,44 (br s, 1 H), 8,24 (dd, $J=7,03$, 2,51 Гц, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,64–7,73 (m, 1 H), 7,47 (dd, $J=11,17$, 9,16 Гц, 1 H), 5,28–5,52 (m, 1 H), 4,25–4,41 (m, 2 H), 3,96–4,11 (m, 2 H), 3,29 (br d, $J=9,03$ Гц, 2 H), 2,91 (br d, $J=8,28$ Гц, 3 H), 1,96 (br d, $J=12,55$ Гц, 2 H), 1,82 (br d, $J=11,04$ Гц, 2 H). Способ 2: RT=0,51 мин.; M+H=413,2

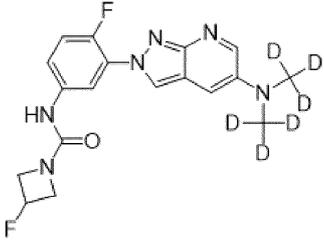
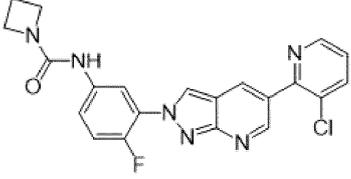
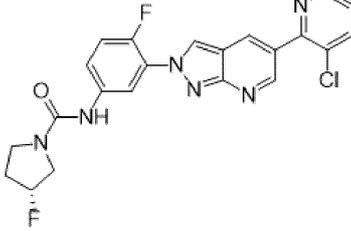
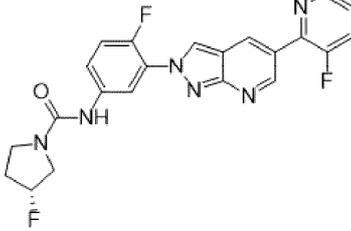
294		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,48 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 9,42 (d, J=1,25 Гц, 1 H), 9,01–9,13 (m, 3 H), 8,76–8,83 (m, 1 H), 8,68 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,29 (dd, J=7,03, 2,51 Гц, 1 H), 7,67–7,78 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=11,17, 9,16 Гц, 1 H), 5,26–5,57 (m, 1 H), 4,21–4,46 (m, 2 H), 3,92–4,15 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,53 мин.; M+H=408,1
295		^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 9,14 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,77 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,57 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,17 (dd, J=6,78, 2,76 Гц, 1 H), 7,85 (d, J=1,00 Гц, 1 H), 7,64–7,71 (m, 2 H), 7,38 (dd, J=11,04, 9,03 Гц, 1 H), 5,27–5,51 (m, 1 H), 4,35–4,47 (m, 2 H), 4,09–4,23 (m, 2 H). Способ 1: RT=1,95 мин.; M+H=396,1
296		^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,69 (d, J=2,45 Гц, 1 H), 8,65 (d, J=2,20 Гц, 1 H), 8,11–8,18 (m, 2 H), 7,61–7,69 (m, 1 H), 7,27–7,43 (m, 6 H), 5,26–5,49 (m, 1 H), 4,33–4,46 (m, 2 H), 4,08–4,21 (m, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 3,11 (br d, J=11,74 Гц, 2 H), 2,72–2,85 (m, 1 H), 2,20–2,31 (m, 2 H), 1,82–2,01 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,16 мин.; M+H=503,2
297		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,13 (br s, 1 H), 9,08 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,84 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,40 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,26 (dd, J=7,03, 2,76 Гц, 2 H), 7,69 (ddd, J=9,16, 4,14, 2,76 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J=11,17, 9,16 Гц, 1 H), 5,30–5,51 (m, 1 H), 4,26–4,40 (m, 2 H), 3,97–4,10 (m, 2 H). Способ 2: RT=0,69 мин.; M+H=396,1

298		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO), δ 8,94 (s, 1 H), 8,62 (d, $J=2,57$ Гц, 1 H), 8,36 (d, $J=2,81$ Гц, 1 H), 8,20 (dd, $J=7,03, 2,63$ Гц, 1 H), 7,57–7,71 (m, 1 H), 7,44 (dd, $J=11,19, 9,11$ Гц, 1 H), 7,14 (d, $J=2,81$ Гц, 1 H), 5,26–5,53 (m, 1 H), 4,22–4,51 (m, 6 H), 3,91–4,11 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,74 мин.; M+H=421,2
299		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,19 (s, 1 H) 8,62 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,35 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 8,19 (dd, $J=7,03, 2,64$ Гц, 1 H), 7,61–7,67 (m, 1 H), 7,45 (dd, $J=11,36, 9,10$ Гц, 1 H), 7,13 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 4,35–4,45 (m, 8 H). Способ 1: RT=2,90 мин.; M+H=439,2
300		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,57–8,65 (m, 2 H) 8,35 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H) 8,22 (dd, $J=7,09, 2,70$ Гц, 1 H) 7,64–7,72 (m, 1 H) 7,42 (dd, $J=11,29, 9,16$ Гц, 1 H) 7,14 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H) 5,27–5,47 (m, 1 H) 4,40 (t, $J=12,23$ Гц, 4 H) 3,39–3,76 (m, 4 H) 1,98–2,25 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,73 мин.; M+H=435,3
301		^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ 9,11 (d, $J=1,96$ Гц, 1 H), 8,76 (d, $J=2,20$ Гц, 1 H), 8,54 (d, $J=1,96$ Гц, 1 H), 8,16 (dd, $J=6,72, 2,57$ Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,63–7,70 (m, 2 H), 7,37 (dd, $J=11,00, 9,29$ Гц, 1 H), 5,27–5,50 (m, 1 H), 4,33–4,48 (m, 2 H), 4,09–4,22 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H). Способ 1: RT=1,97 мин.; M+H=410,2

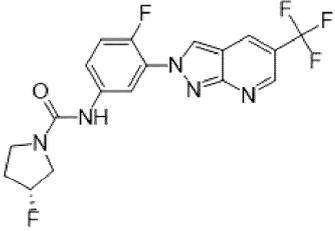
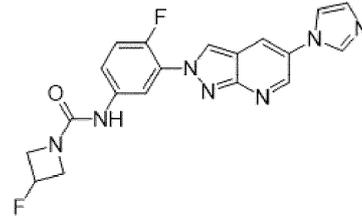
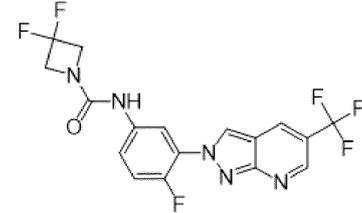
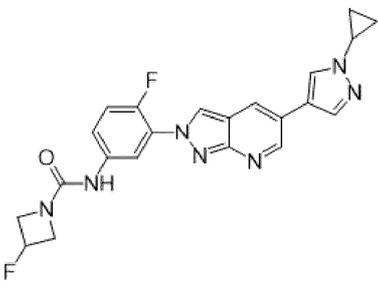
302		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO), δ 8,55–8,62 (m, 2 H), 8,31 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,22 (dd, $J=7,03, 2,76$ Гц, 1 H), 7,68 (dt, $J=8,97, 3,42$ Гц, 1 H), 7,42 (dd, $J=11,29, 9,16$ Гц, 1 H), 7,01 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 5,28–5,64 (m, 2 H), 4,20–4,33 (m, 2 H), 3,93–4,07 (m, 2 H), 3,60–3,76 (m, 4 H), 2,10–2,22 (m, 2 H). Способ 2: RT=0,83 мин.; M+H=417,1
303		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,22 (s, 1 H), 8,58 (d, $J=2,64$ Гц, 1 H), 8,31 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,20 (dd, $J=6,96, 2,70$ Гц, 1 H), 7,61–7,68 (m, 1 H), 7,46 (dd, $J=11,29, 9,16$ Гц, 1 H), 7,01 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 5,42–5,64 (m, 1 H), 4,41 (t, $J=12,67$ Гц, 4 H), 4,21–4,33 (m, 2 H), 3,93–4,06 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,74 мин.; M+H=421,3
304		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,02 (d, $J=2,26$ Гц, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,84 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,36 (d, $J=2,26$ Гц, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,25 (dd, $J=7,03, 2,76$ Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,65–7,73 (m, 1 H), 7,48 (dd, $J=11,17, 9,16$ Гц, 1 H), 5,29–5,52 (m, 1 H), 4,26–4,39 (m, 2 H), 3,97–4,10 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H). Способ 2: RT=0,75 мин.; M+H=410,2
305		^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ 8,69 (d, $J=2,51$ Гц, 1 H), 8,65 (d, $J=2,26$ Гц, 1 H), 8,12–8,17 (m, 2 H), 7,62–7,68 (m, 1 H), 7,32–7,45 (m, 3 H), 7,06–7,13 (m, 2 H), 5,27–5,48 (m, 1 H), 4,33–4,46 (m, 2 H), 4,07–4,23 (m, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,08 (br d, $J=11,80$ Гц, 2 H), 2,70–2,86 (m, 1 H), 2,24 (td, $J=11,86, 2,38$ Гц, 2 H), 1,93–2,01 (m, 2 H), 1,81–1,93 (m, 2 H).

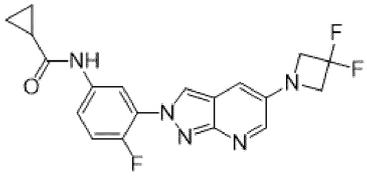
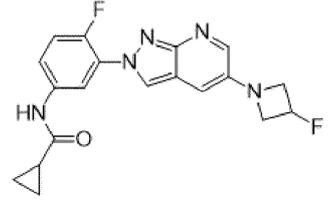
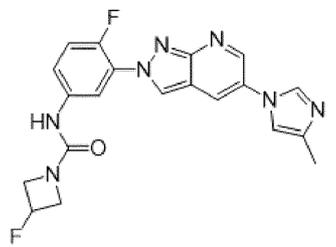
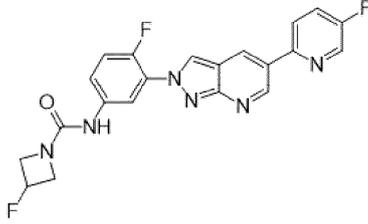
		Способ 2: RT=0,64 мин.; M+H=521,2
306		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,67–8,74 (m, 2 H), 8,54 (d, J=2,69 Гц, 1 H), 8,22 (dd, J=7,21, 2,81 Гц, 1 H), 7,59–7,77 (m, 1 H), 7,41 (dd, J=11,37, 9,17 Гц, 1 H), 7,14 (d, J=2,93 Гц, 1 H), 3,98 (t, J=7,58 Гц, 4 H), 2,20 (t, J=7,58 Гц, 2 H). Способ 1: RT=2,62 мин.; M+H=361,2
307		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,23 (s, 1 H), 8,69 (d, J=2,93 Гц, 1 H), 8,56 (d, J=2,93 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J=6,85, 2,69 Гц, 1 H), 7,60–7,72 (m, 1 H), 7,46 (dd, J=11,37, 9,17 Гц, 1 H), 7,14 (d, J=2,93 Гц, 1 H), 4,41 (t, J=12,72 Гц, 4 H). Способ 1: RT=2,73 мин.; M+H=397,2
308		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,69 (d, J=2,93 Гц, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,55 (d, J=2,69 Гц, 1 H), 8,24 (dd, J=7,21, 2,81 Гц, 1 H), 7,64–7,74 (m, 1 H), 7,43 (dd, J=11,25, 9,05 Гц, 1 H), 7,14 (d, J=2,93 Гц, 1 H), 5,27–5,50 (m, 1 H), 3,51–3,77 (m, 4 H), 2,04–2,25 (m, 2 H). Способ 2: RT=0,79 мин.; M+H=393,2
309		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,27 (s, 2 H), 9,06 (d, J=2,01 Гц, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,63 (br d, J=4,27 Гц, 1 H), 8,28 (dd, J=6,78, 2,51 Гц, 1 H), 7,93 (dd, J=11,42, 8,41 Гц, 1 H), 7,67–7,76 (m, 1 H), 7,47–7,59 (m, 2 H), 4,42 (t, J=12,67 Гц, 4 H). Способ 1: RT=2,85 мин.; M+H=443,1

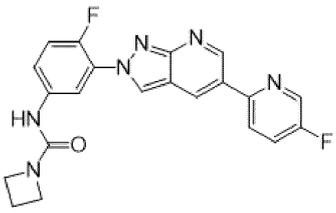
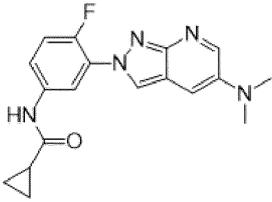
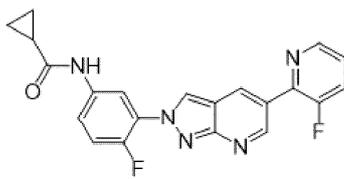
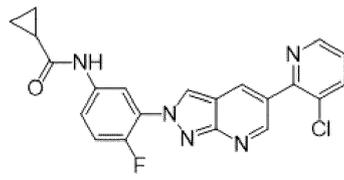
310		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,28 (s, 1 H), 9,02 (dd, J=16,81, 2,01 Гц, 2 H), 8,64–8,75 (m, 2 H), 8,28 (dd, J=6,78, 2,51 Гц, 1 H), 8,14 (d, J=8,28 Гц, 1 H), 7,67–7,77 (m, 1 H), 7,45–7,57 (m, 2 H), 4,43 (t, J=12,67 Гц, 4 H). Способ 1: RT=2,86 мин.; M+H=459,1
311		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,98 (s, 1 H), 8,90 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,72 (d, J=3,01 Гц, 1 H), 8,31 (d, J=8,28 Гц, 1 H), 8,25 (dd, J=7,03, 2,51 Гц, 1 H), 7,66–7,73 (m, 1 H), 7,43–7,51 (m, 1 H), 7,20 (dd, J=8,41, 4,14 Гц, 1 H), 5,29–5,51 (m, 1 H), 4,24–4,39 (m, 2 H), 3,96–4,10 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,41 мин.; M+H=330,1
312		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,93–9,06 (m, 3 H), 8,54–8,68 (m, 3 H), 8,29 (dd, J=6,90, 2,38 Гц, 1 H), 7,67–7,76 (m, 1 H), 7,49 (t, J=10,16 Гц, 1 H), 5,27–5,55 (m, 1 H), 4,25–4,42 (m, 2 H), 3,94–4,14 (m, 2 H), 2,68 (s, 3 H). Способ 1: RT=2,48 мин.; M+H=422,1
313		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,27 (s, 1 H), 9,04 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,82 (d, J=1,51 Гц, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,63 (br d, J=4,52 Гц, 1 H), 8,30 (dd, J=6,90, 2,64 Гц, 1 H), 7,93 (dd, J=10,92, 8,91 Гц, 1 H), 7,73 (dt, J=9,03, 3,39 Гц, 1 H), 7,55 (dt, J=8,34, 4,24 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J=11,29, 9,03 Гц, 1 H), 3,91–4,07 (m, 4 H), 2,21 (квинт., J=7,53 Гц, 2 H). Способ 2: RT=0,85 мин.; M+H=407,1

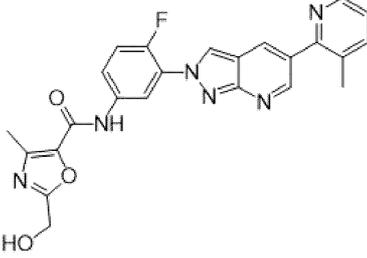
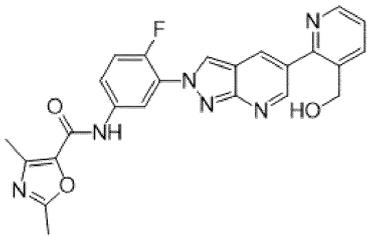
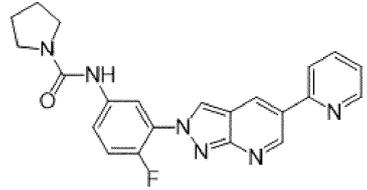
314		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,94 (s, 1 H), 8,69 (d, J=3,01 Гц, 1 H), 8,54 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J=7,03, 2,76 Гц, 1 H), 7,61–7,71 (m, 1 H), 7,43 (dd, J=11,42, 9,16 Гц, 1 H), 7,14 (d, J=3,01 Гц, 1 H), 5,28–5,53 (m, 1 H), 4,22–4,43 (m, 2 H), 3,92–4,11 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,63 мин.; M+H=379,3
315		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,02 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 9,00 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,72 (dd, J=4,64, 1,38 Гц, 1 H), 8,68 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,29 (dd, J=6,90, 2,64 Гц, 1 H), 8,14 (dd, J=8,16, 1,38 Гц, 1 H), 7,68–7,82 (m, 1 H), 7,40–7,55 (m, 2 H), 3,99 (t, J=7,53 Гц, 4 H), 2,21 (квинт., J=7,59 Гц, 2 H). Способ 1: RT=2,73 мин.; M+H=423,1
316		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,04 (d, J=2,45 Гц, 1 H), 9,00 (d, J=2,20 Гц, 1 H), 8,72 (dd, J=4,65, 1,47 Гц, 1 H), 8,65–8,70 (m, 2 H), 8,32 (dd, J=6,85, 2,69 Гц, 1 H), 8,14 (dd, J=8,19, 1,35 Гц, 1 H), 7,71–7,80 (m, 1 H), 7,45–7,56 (m, 2 H), 5,26–5,52 (m, 1 H), 3,40–3,81 (m, 4 H), 2,01–2,28 (m, 2 H). Способ 2: RT=0,89 мин.; M+H=455,2
317		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,27 (dd, J=2,20, 1,22 Гц, 1 H), 9,05 (d, J=2,45 Гц, 1 H), 8,80–8,86 (m, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,63 (dt, J=4,65, 1,71 Гц, 1 H), 8,31 (dd, J=7,09, 2,69 Гц, 1 H), 7,93 (ddd, J=11,68, 8,38, 1,22 Гц, 1 H), 7,71–7,79 (m, 1 H), 7,55 (dt, J=8,38, 4,25 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J=11,25, 9,05 Гц, 1 H), 5,26–5,54 (m, 1 H), 3,42–3,80 (m, 4 H), 2,01–2,27 (m, 2 H).

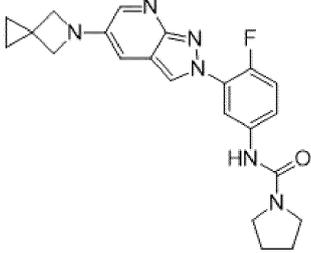
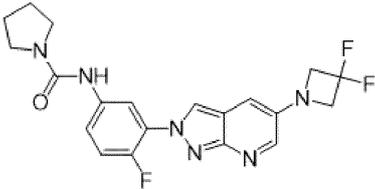
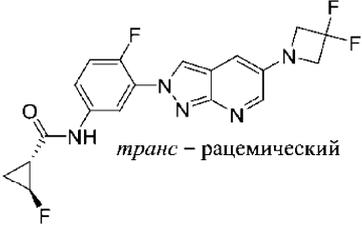
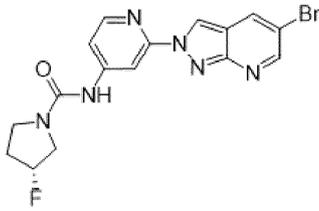
		Способ 2: RT=0,87 мин.; M+H=439,1
318		^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,65 (d, J=2,45 Гц, 1 H), 8,60 (d, J=2,20 Гц, 1 H), 8,14 (dd, J=6,72, 2,81 Гц, 1 H), 8,09 (dd, J=2,08, 1,10 Гц, 1 H), 7,62–7,70 (m, 1 H), 7,36 (dd, J=11,00, 9,05 Гц, 1 H), 5,26–5,51 (m, 1 H), 4,33–4,48 (m, 2 H), 4,06–4,23 (m, 2 H), 2,50 (d, J=0,98 Гц, 3 H). Способ 1: RT=2,62 мин.; M+H=344,1
319		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,29–9,35 (m, 1 H), 8,94–9,07 (m, 2 H), 8,64 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,62 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 8,27 (dd, J=7,03, 2,76 Гц, 1 H), 7,85 (d, J=1,76 Гц, 1 H), 7,67–7,75 (m, 1 H), 7,67–7,75 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=11,17, 9,16 Гц, 1 H), 6,61–6,68 (m, 1 H), 5,27–5,61 (m, 1 H), 4,23–4,43 (m, 2 H), 3,95–4,14 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,59 мин.; M+H=396,1
320		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,14 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 9,01 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,86–8,91 (m, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,30 (dd, J=6,90, 2,64 Гц, 1 H), 7,70–7,78 (m, 1 H), 7,49 (dd, J=11,17, 9,16 Гц, 1 H), 3,98 (t, J=7,53 Гц, 4 H), 2,15–2,27 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,82 мин.; M+H=380,1
321		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,14 (d, J=2,45 Гц, 1 H), 8,94–9,07 (m, 2 H), 8,88 (d, J=1,22 Гц, 1 H), 8,28 (dd, J=6,85, 2,69 Гц, 1 H), 7,67–7,80 (m, 1 H), 7,51 (dd, J=11,13, 9,17 Гц, 1 H), 5,27–5,56 (m, 1 H), 4,23–4,44 (m, 2 H), 3,93–4,13 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,83 мин.; M+H=398,0

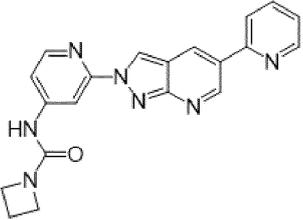
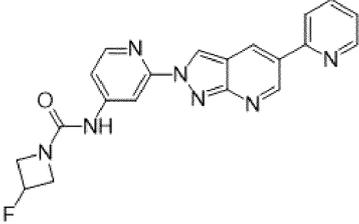
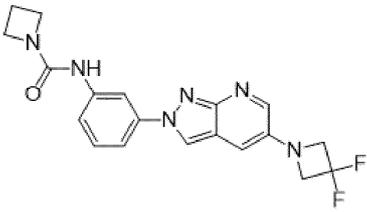
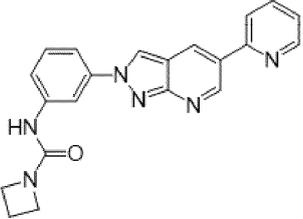
322		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,14 (d, J=2,20 Гц, 1 H), 9,01 (d, J=2,20 Гц, 1 H), 8,88 (d, J=1,22 Гц, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,32 (dd, J=7,09, 2,69 Гц, 1 H), 7,73–7,81 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=11,13, 9,17 Гц, 1 H), 5,28–5,51 (m, 1 H), 3,41–3,78 (m, 4 H), 1,98–2,30 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,83 мин.; M+H=412,1
323		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,06 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 9,00 (d, J=2,26 Гц, 2 H), 8,51 (d, J=2,51 Гц, 1 H), 8,27 (dd, J=7,03, 2,76 Гц, 1 H), 7,86 (br s, 1 H), 7,64–7,77 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=11,04, 9,29 Гц, 1 H), 7,19 (br s, 1 H), 5,26–5,57 (m, 1 H), 4,26–4,44 (m, 2 H), 3,94–4,14 (m, 2 H). Способ 1: RT=1,83 мин.; M+H=396,1
324		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,27 (br s, 1 H), 9,15 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 9,01 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,89 (dd, J=2,26, 1,00 Гц, 1 H), 8,28 (dd, J=6,90, 2,63 Гц, 1 H), 7,69–7,76 (m, 1 H), 7,54 (dd, J=11,17, 9,16 Гц, 1 H), 4,42 (t, J=12,67 Гц, 4 H). Способ 2: RT=0,98 мин.; M+H=416,0
325		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,04 (d, J=2,45 Гц, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,84 (d, J=2,44 Гц, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,37 (d, J=2,20 Гц, 1 H), 8,24 (dd, J=7,09, 2,69 Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,63–7,73 (m, 1 H), 7,47 (dd, J=11,13, 9,17 Гц, 1 H), 5,28–5,53 (m, 1 H), 4,24–4,41 (m, 2 H), 3,95–4,11 (m, 2 H), 3,78 (tt, J=7,34, 3,79 Гц, 1 H), 0,96–1,17 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,73 мин.; M+H=436,1

326		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,54 (s, 1 H), 8,63 (d, <i>J</i> =2,38 Гц, 1 H), 8,29–8,41 (m, 2 H), 7,66 (br d, <i>J</i> =9,29 Гц, 1 H), 7,40–7,55 (m, 1 H), 7,14 (d, <i>J</i> =2,64 Гц, 1 H), 4,40 (t, <i>J</i> =12,17 Гц, 4 H), 1,72–1,85 (m, 1 H), 0,83 (br d, <i>J</i> =6,02 Гц, 4 H). Способ 2: RT=0,93 мин.; M+H=388,2
327		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,53 (s, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> =2,51 Гц, 1 H), 8,26–8,39 (m, 2 H), 7,60–7,71 (m, 1 H), 7,40–7,55 (m, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> =2,76 Гц, 1 H), 5,39–5,67 (m, 1 H), 4,19–4,35 (m, 2 H), 3,92–4,09 (m, 2 H), 1,74–1,82 (m, 1 H), 0,83 (br d, <i>J</i> =5,90 Гц, 4 H). Способ 1: RT=2,79 мин.; M+H=370,2
328		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,02 (d, <i>J</i> =2,69 Гц, 1 H), 8,97 (d, <i>J</i> =2,44 Гц, 1 H), 8,44 (d, <i>J</i> =2,69 Гц, 1 H), 8,26 (dd, <i>J</i> =7,09, 2,69 Гц, 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> =1,47 Гц, 1 H), 7,67–7,74 (m, 1 H), 7,44–7,56 (m, 2 H), 5,29–5,52 (m, 1 H), 4,26–4,39 (m, 2 H), 3,96–4,11 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H). Способ 1: RT=1,87 мин.; M+H=410,1
329		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,43 (d, <i>J</i> =2,20 Гц, 1 H), 8,97–9,05 (m, 2 H), 8,91 (d, <i>J</i> =2,45 Гц, 1 H), 8,74 (d, <i>J</i> =3,18 Гц, 1 H), 8,28 (dd, <i>J</i> =7,09, 2,69 Гц, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> =8,93, 4,28 Гц, 1 H), 7,92 (td, <i>J</i> =8,80, 2,93 Гц, 1 H), 7,68–7,75 (m, 1 H), 7,50 (dd, <i>J</i> =11,25, 9,05 Гц, 1 H), 5,29–5,53 (m, 1 H), 4,25–4,41 (m, 2 H), 3,95–4,12 (m, 2 H). Способ 2: RT=0,88 мин.; M+H=425,0

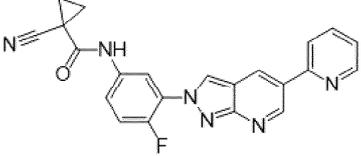
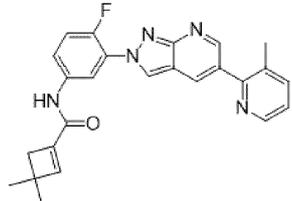
330		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,43 (d, $J=2,20$ Гц, 1 H), 9,00 (d, $J=2,45$ Гц, 1 H), 8,90 (d, $J=2,20$ Гц, 1 H), 8,70–8,81 (m, 2 H), 8,29 (dd, $J=7,09$, 2,69 Гц, 1 H), 8,21 (dd, $J=8,80$, 4,16 Гц, 1 H), 7,91 (td, $J=8,68$, 2,93 Гц, 1 H), 7,68–7,77 (m, 1 H), 7,47 (dd, $J=11,13$, 9,17 Гц, 1 H), 3,99 (t, $J=7,58$ Гц, 4 H), 2,21 (квинт., $J=7,52$ Гц, 2 H). Способ 1: RT=2,82 мин.; M+H=407,0
331		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,53 (s, 1 H), 8,70 (d, $J=2,93$ Гц, 1 H), 8,56 (d, $J=2,69$ Гц, 1 H), 8,35 (dd, $J=7,15$, 2,63 Гц, 1 H), 7,63–7,71 (m, 1 H), 7,48 (dd, $J=11,31$, 9,11 Гц, 1 H), 7,15 (d, $J=2,93$ Гц, 1 H), 2,95 (s, 6 H), 1,79 (квинт., $J=6,24$ Гц, 1 H) 0,79–0,87 (m, 4 H). Способ 2: RT=0,85 мин.; M+H=340,2
332		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,50 (s, 1 H), 9,18 (d, $J=0,88$ Гц, 1 H), 8,97 (d, $J=2,51$ Гц, 1 H), 8,69–8,81 (m, 1 H), 8,54 (dd, $J=4,52$, 1,88 Гц, 1 H), 8,33 (dd, $J=7,09$, 2,57 Гц, 1 H), 7,84 (dd, $J=10,98$, 8,85 Гц, 1 H), 7,57–7,69 (m, 1 H), 7,38–7,53 (m, 2 H), 1,61–1,75 (m, 1 H), 0,67–0,85 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,85 мин.; M+H=392,2
333		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,57 (s, 1 H), 9,03 (d, $J=2,26$ Гц, 1 H), 8,99 (d, $J=2,38$ Гц, 1 H), 8,65–8,73 (m, 2 H), 8,41 (br d, $J=7,28$ Гц, 1 H), 8,13 (d, $J=8,16$ Гц, 1 H), 7,71 (br s, 1 H), 7,48–7,58 (m, 2 H), 1,73–1,83 (m, 1 H), 0,80–0,88 (m, 4 H). Способ 1: RT=2,87 мин.; M+H=408,2

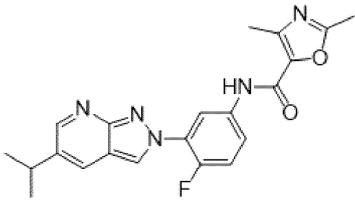
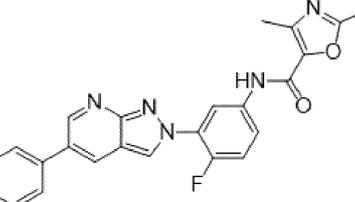
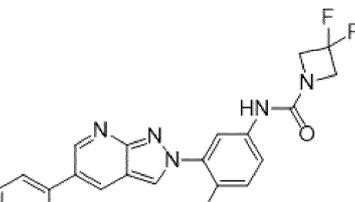
334		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,63 (s, 1 H), 9,00 (d, $J=2,20$ Гц, 1 H), 8,94 (d, $J=2,20$ Гц, 1 H), 8,62 (dd, $J=7,09, 2,45$ Гц, 1 H), 8,57 (d, $J=3,67$ Гц, 1 H), 8,51 (d, $J=2,20$ Гц, 1 H), 7,91–8,01 (m, 1 H), 7,81 (d, $J=7,34$ Гц, 1 H), 7,60 (dd, $J=11,00, 9,05$ Гц, 1 H), 7,37 (dd, $J=7,70, 4,77$ Гц, 1 H), 5,83 (t, $J=5,99$ Гц, 1 H), 4,60 (d, $J=6,11$ Гц, 2 H), 2,45 (s, 6 H). Способ 1: RT=2,57 мин.; M+H=459,0
335		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,55 (s, 1 H), 9,03 (d, $J=2,20$ Гц, 1 H), 8,98 (d, $J=2,20$ Гц, 1 H), 8,65 (dd, $J=4,65, 1,71$ Гц, 1 H), 8,61 (dd, $J=7,09, 2,45$ Гц, 1 H), 8,57 (d, $J=2,20$ Гц, 1 H), 8,00–8,07 (m, 1 H), 7,94 (dt, $J=9,05, 3,42$ Гц, 1 H), 7,60 (dd, $J=11,00, 9,29$ Гц, 1 H), 7,48 (dd, $J=7,70, 4,77$ Гц, 1 H), 5,55 (br s, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 2,52 (br s, 3 H), 2,41 (s, 3 H). Способ 1: RT=2,49 мин.; M+H=458,9
336		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,46 (d, $J=2,32$ Гц, 1 H), 8,99 (d, $J=2,32$ Гц, 1 H), 8,93 (d, $J=2,32$ Гц, 1 H), 8,73 (d, $J=4,04$ Гц, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,30 (dd, $J=6,97, 2,57$ Гц, 1 H), 8,11 (d, $J=7,95$ Гц, 1 H), 7,95 (td, $J=7,76, 1,71$ Гц, 1 H), 7,74 (dt, $J=8,99, 3,45$ Гц, 1 H), 7,37–7,50 (m, 2 H), 3,42–3,48 (m, 4 H), 1,86 (br s, 4 H). Способ 1: RT=2,67 мин.; M+H=403,3

337		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,52 (d, $J=2,64$ Гц, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,28 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 8,23 (dd, $J=7,09, 2,57$ Гц, 1 H), 7,67 (dt, $J=8,60, 3,54$ Гц, 1 H), 7,40 (dd, $J=11,29, 9,16$ Гц, 1 H), 6,92 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 4,02 (s, 4 H), 3,46–3,49 (m, 4 H), 1,86 (br t, $J=6,34$ Гц, 4 H), 0,68 (s, 4 H), $M+H=407,3$.
338		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,62 (d, $J=2,69$ Гц, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,36 (d, $J=2,81$ Гц, 1 H), 8,23 (dd, $J=7,09, 2,69$ Гц, 1 H), 7,65–7,73 (m, 1 H), 7,41 (dd, $J=11,25, 9,17$ Гц, 1 H), 7,14 (d, $J=2,81$ Гц, 1 H), 4,40 (t, $J=12,23$ Гц, 4 H), 3,38–3,41 (m, 4 H), 1,86 (br t, $J=6,48$ Гц, 4 H). Способ 1: RT=2,86 мин.; $M+H=417,0$
339		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,69 (s, 1 H), 8,64 (d, $J=2,64$ Гц, 1 H), 8,37 (d, $J=2,89$ Гц, 1 H), 8,32 (dd, $J=7,03, 2,63$ Гц, 1 H), 7,59–7,69 (m, 1 H), 7,51 (dd, $J=11,11, 9,10$ Гц, 1 H), 7,14 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H), 4,79–5,06 (m, 1 H), 4,41 (t, $J=12,23$ Гц, 4 H), 2,23–2,33 (m, 1 H), 1,49–1,64 (m, 1 H), 1,27 (dq, $J=13,11, 6,46$ Гц, 1 H). Способ 2: RT=0,97 мин.; $M+H=406,2$
340		^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 9,12 (s, 1 H), 8,59 (d, $J=2,20$ Гц, 1 H), 8,41–8,47 (m, 1 H), 8,33 (d, $J=1,96$ Гц, 1 H), 8,24 (d, $J=5,62$ Гц, 1 H), 7,64 (dd, $J=5,75, 2,08$ Гц, 1 H), 5,13–5,36 (m, 1 H), 3,48–3,79 (m, 4 H), 1,99–2,28 (m, 2 H). Способ 2: RT=0,90 мин.; $M+H=405,1, 407,1$

341		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ 9,46 (d, J=2,20 Гц, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 8,95 (d, J=2,45 Гц, 1 H), 8,74 (d, J=3,91 Гц, 1 H), 8,52 (d, J=1,71 Гц, 1 H), 8,37 (d, J=5,62 Гц, 1 H), 8,12 (d, J=8,07 Гц, 1 H), 7,96 (td, J=7,70, 1,71 Гц, 1 H), 7,74 (dd, J=5,62, 1,96 Гц, 1 H), 7,42 (dd, J=7,09, 5,14 Гц, 1 H), 4,05 (t, J=7,58 Гц, 4 H), 2,23 (квинт., J=7,58 Гц, 2 H). Способ 1: RT=2,67 мин.; M+H=372,0
342		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ 9,43–9,50 (m, 2 H), 9,38 (s, 1 H), 8,95 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,74 (d, J=4,02 Гц, 1 H), 8,50 (d, J=1,76 Гц, 1 H), 8,39 (d, J=5,77 Гц, 1 H), 8,13 (d, J=8,03 Гц, 1 H), 7,97 (td, J=7,78, 1,76 Гц, 1 H), 7,73 (dd, J=5,65, 1,88 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J=6,78, 4,77 Гц, 1 H), 5,31–5,54 (m, 1 H), 4,32–4,48 (m, 2 H), 4,01–4,17 (m, 2 H). Способ 1: RT=2,67 мин.; M+H=390,0
343		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,30–8,35 (m, 2 H), 7,63 (br d, J=8,41 Гц, 1 H), 7,59 (br d, J=8,03 Гц, 1 H), 7,39–7,47 (m, 1 H), 7,13 (d, J=2,76 Гц, 1 H), 4,41 (t, J=12,23 Гц, 4 H), 3,99 (t, J=7,53 Гц, 4 H), 2,21 (квинт., J=7,56 Гц, 2 H). Способ 2: RT=0,84 мин.; M+H=385,2
344		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,44 (d, J=2,20 Гц, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,91 (d, J=2,32 Гц, 1 H), 8,70–8,78 (m, 2 H), 8,36–8,42 (m, 1 H), 8,14 (d, J=8,07 Гц, 1 H), 7,95 (td, J=7,73, 1,77 Гц, 1 H), 7,65–7,71 (m, 2 H), 7,44–7,51 (m, 1 H), 7,42 (dd, J=7,15, 5,20 Гц, 1 H), 4,01 (t, J=7,58 Гц, 4

		<p>H), 2,22 (квint., $J=7,58$ Гц, 2 H), 1,47–1,61 (m, 1 H), 1,19–1,34 (m, 1 H), 1,00–1,08 (m, 1 H), 0,85 (t, $J=7,40$ Гц, 1 H).</p> <p>Способ 2: RT=0,74 мин.; M+H=371,0</p>
345		<p>^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,31 (s, 1H), 9,60 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,45 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 9,18 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 9,08 (t, $J=2,1$ Гц, 2H), 8,97 (dd, $J=2,5, 1,5$ Гц, 1H), 8,92–8,79 (m, 2H), 8,31–8,15 (m, 2H), 8,08 (td, $J=7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=11,1, 9,1$ Гц, 1H), 7,54 (ddd, $J=7,5, 4,8, 1,0$ Гц, 1H).</p> <p>Способ 1: RT=2,71 мин.; M+H=412,10</p>
346		<p>^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,52 (s, 1H), 9,59 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,13 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 9,05 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,85 (ddd, $J=4,8, 1,9, 0,9$ Гц, 1H), 8,55 (dd, $J=7,0, 2,7$ Гц, 1H), 8,24 (dt, $J=8,1, 1,1$ Гц, 1H), 8,07 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,81 (ddd, $J=9,1, 4,2, 2,7$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J=11,1, 9,1$ Гц, 1H), 7,53 (ddd, $J=7,5, 4,8, 1,0$ Гц, 1H), 2,26 (dd, $J=7,4, 4,3$ Гц, 1H), 1,59–1,44 (m, 2H), 1,12–0,84 (m, 4H). Способ 1: RT=2,85 мин.; M+H=400,1</p>
347		<p>^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 9,48 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,04 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,95 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,74 (ddd, $J=4,8, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,48 (dd, $J=7,1, 2,7$ Гц, 1H), 8,13 (dt, $J=8,0, 1,1$ Гц, 1H), 8,02–7,87 (m, 2H), 7,57 (dd, $J=11,2, 9,1$ Гц, 1H), 7,43 (ddd, $J=7,5, 4,8, 1,0$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,47 (s, 2H), 1,24 (s, 6H).</p> <p>Способ 1: RT=3,08 мин.; M+H=414,1</p>

348		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 9,48 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,04 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,95 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,74 (ddd, $J=4,8, 1,9, 1,0$ Гц, 1H), 8,41 (dd, $J=7,0, 2,7$ Гц, 1H), 8,13 (dt, $J=8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,96 (td, $J=7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,80 (ddd, $J=9,1, 4,2, 2,7$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=11,2, 9,1$ Гц, 1H), 7,43 (ddd, $J=7,5, 4,8, 1,0$ Гц, 1H), 1,73 (d, $J=1,0$ Гц, 4H). Способ 2: RT=0,83 мин.; M+H=399,1
349		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,65 (s, 1H), 9,48 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,04 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,95 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,74 (ddd, $J=4,8, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 8,43 (dd, $J=7,0, 2,7$ Гц, 1H), 8,13 (dt, $J=8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,96 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,74 (ddd, $J=9,1, 4,2, 2,7$ Гц, 1H), 7,57 (dd, $J=11,2, 9,1$ Гц, 1H), 7,42 (ddd, $J=7,5, 4,8, 1,1$ Гц, 1H), 4,98 (dtd, $J=66,2, 6,2, 3,7$ Гц, 1H), 2,04 (ddt, $J=9,2, 7,0, 3,6$ Гц, 1H), 1,67 (dtd, $J=23,2, 6,7, 3,6$ Гц, 1H), 1,19 (ddt, $J=12,5, 9,2, 6,4$ Гц, 1H). Способ 2: RT=0,80 мин.; M+H=392,1
350		^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,78 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,76 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,44–8,39 (m, 1H), 8,38 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,32 (dd, $J=6,8, 2,7$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81–7,72 (m, 2H), 7,39–7,26 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 2,43 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,19 (s, 6H). Способ 2: RT=0,90 мин.; M+H=428,1

351		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 10,52 (br s, 1 H), 8,83 (d, J=2,64 Гц, 1 H), 8,70 (d, J=2,26 Гц, 1 H), 8,56 (dd, J=7,03, 2,64 Гц, 1 H), 8,07 (d, J=1,76 Гц, 1 H), 7,86–7,94 (m, 1 H), 7,56 (dd, J=11,11, 9,10 Гц, 1 H), 3,04–3,15 (m, 1 H), 2,50–2,51 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 1,31 (d, J=6,90 Гц, 6 H); M+H=394,1
352		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) 9,00–8,99 (d, J=2,4, 1H), 8,84–8,83 (d, J=2,4, 1H), 8,50– 8,49 (d, J=2,0, 1H), 8,47–8,45 (dd, J=2,4, 6,8, 1H), 7,90–7,86 (m, 1H), 7,74–7,71 (m, 2H), 7,53–7,50 (m, 2H), 7,47–7,42 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); M+H=428,1
353		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 9,25 (s, 1H), 9,06–9,05 (d, J=2,8, 1H), 8,96–8,95 (d, J=2,0, 1H), 8,52–8,51 (d, J=2,4, 1H), 8,27–8,25 (m, 1H), 7,80–7,78 (d, J=7,2, 2H), 7,72–7,67 (m, 1H), 7,56–7,48 (m, 3H), 7,44–7,41 (m, 1H), 4,44–4,38 (t, J=16,4, 4H).

Биологические анализы

Анализы, описанные в данном документе, иллюстрируют настоящее изобретение, но не ограничивают его объем.

Сокращения.

Сокращения, используемые в данном документе ниже, имеют соответствующие значения.

CPRG	Хлорфенол красный-β-D-галактопиранозид
ATP	аденозинтрифосфат
BSA	бычий сывороточный альбумин
DMSO	диметилсульфоксид
FBS	фетальная бычья сыворотка
PBS	фосфатно-солевой буферный раствор
RPMI 1640	среда Мемориального института Розуэлла Парка (RPMI)

1640

Анализ in vitro подавления роста аксенической амастиготы *Leishmania donovani*.

Аксеническую амастиготу паразитов *Leishmania donovani* выращивают при 37°C, 5% CO₂ в среде, состоящей из RPMI 1640, 4 mM L-глутамин, 20% термически инактивированной FBS, 100 ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина, 23 мкМ фолиевой кислоты, 100 мкМ аденозина, 22 mM D-глюкозы, 25 mM MES. Регулируют pH среды до 5,5 при 37°C с применением HCl. Сначала 20 мкл среды отмеривают в 384-луночные планшеты и в лунки планшетов добавляют 100 нл соединений по настоящему изобретению в DMSO. В то же время добавляют контрольные соединения и DMSO в планшеты, которые будут выполнять функцию положительного и отрицательного контролей соответственно. Затем в лунки планшетов добавляют 40 мкл культуры паразитов (9600 паразитов). Затем планшеты помещают в инкубаторы. Через два дня инкубации в лунки планшетов добавляют 20 мкл Cell TiterGlo® (Promega). Люминесцентный сигнал каждой лунки измеряют с применением ридера Envision (Perkin Elmer).

Анализ подавления паразитемии *Leishmania donovani* в макрофагах мышей.

В анализе измеряют увеличение количества паразитов в анализируемой лунке планшета с применением красителя, включающегося в ДНК, - красителя SYBR Green I®, (INVITROGEN), для окрашивания ядер клеток *Leishmania*. Штамм *L. donovani* HU3 размножают путем инфицирования мышей линии BALB/c путем инъекции в хвостовую вену 10⁷ паразитов *Leishmania*. Обеспечивали развитие у инфицированных мышей инфекции в течение 9-11 недель после инфицирования. В течение данного времени

паразиты накапливаются в селезенке инфицированных мышей в большом количестве, и инфицированные мыши выполняют функцию источника паразитов для измерения *in vitro* эффективности соединений. Для анализа соединения в отношении антилейшманиозной активности перитонеальные макрофаги, выделенные из неинфицированных мышей линии BALB/c, высевают в 384-луночные планшеты при плотности 2×10^4 макрофагов на лунку в 25 мл среды (RPMI1640, 10% фетального сывороточного альбумина, 10 мМ HEPES, 1 мМ пирувата натрия, 1% Pen/Strep). Затем планшеты с высеянной культурой помещают в инкубатор, настроенный на поддержание температуры 37°C и атмосферы с 5% CO₂.

На следующий день паразитов *Leishmania* выделяют из селезенок мышей, инфицированных в течение 9-11 недель, и добавляют 4×10^5 выделенных паразитов в 10 мл вышеуказанной среды в каждую лунку планшета. Затем планшеты возвращают в инкубаторы и обеспечивают развитие инфекции в течение 24 ч. После завершения инфицирования макрофагов добавляют 5 мл соединений по настоящему изобретению в вышеуказанной среде, которая также содержит 5% DMSO, в лунки планшетов, содержащие инфицированные макрофаги. В то же время добавляют контрольные соединения (милтефосин и амфотерицин В) и DMSO в планшеты, которые будут выполнять функцию положительного и отрицательного контролей соответственно. После добавления соединения планшеты возвращают в инкубатор и клетки, инфицированные паразитами, культивируют в течение 5 дней. После завершения культивирования добавляют 40 мл 8% параформальдегида в лунки планшетов и инкубируют в течение 15 мин при комнатной температуре. После инкубации параформальдегид аспирируют из лунок планшетов и в лунки добавляют 40 мл PBS, содержащей 0,2% Triton X-100. Через 15 мин инкубации раствор снова аспирируют из лунок и заменяют раствором красителя Sybr[®] Green в PBS (разбавление 1:125000). Инфицированные клетки визуализируют с помощью микроскопа для многопараметрического анализа Evotec Opera, и количество паразитов в лунке определяют путем подсчета ядер паразитов, которые являются видимыми в результате окрашивания красителем Sybr[®] Green.

Анализ подавления роста паразита класса кинетопластид *Trypanosoma cruzi*.

Соединения по настоящему изобретению можно анализировать в отношении ингибирующей активности в отношении амастигот *Trypanosoma cruzi*, культивированных в клетках фибробластов 3Т3. Анализ выполняют с применением безжгутиковой формы (амастигот) *T. cruzi*, которая реплицируется во внутриклеточном пространстве клеток-хозяев. Клетки-хозяева изначально инфицированы полученными из культуры трипомастиготами, которые быстро проникают в них и затем делятся в виде амастигот. Протокол предусматривает использование штамма Tulahuen *T. cruzi*, который был разработан для экспрессирования у *E. coli* гена β-галактозидазы (Lac-Z) (Antimicrob. Agents Chemother. 40:2592, 1996). Это обеспечивает возможность считывания колориметрических данных путем применения субстрата CPRG и планшетридера для считывания поглощения.

Клетки фибробластов 3Т3 повторно суспендируют в среде RPMI-1640 без фенолового красного, при этом среда дополнена 10% FBS (термически инактивированной), 100 мкг/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина. Отмеривают 40 мкл суспензии (1000 клеток) в 384-луночные планшеты и инкубируют в течение ночи при температуре 37°C и в атмосфере, содержащей 5% CO₂. На следующий день добавляют 100 нл соединений по настоящему изобретению в DMSO в лунки планшетов, содержащие клетки 3Т3. В то же время добавляют контрольные соединения (бензнидазол и нифуртимокс) и DMSO в планшеты, которые будут выполнять функцию положительного и отрицательного контролей соответственно. После этого добавляют 10 мкл среды, содержащей 10000 трипомастигот *T. cruzi*, в каждую лунку планшета и планшеты помещают обратно в инкубаторы. Через 6 дней инкубации добавляют 10 мкл раствора реагентов (0,6 мМ CPRG, 0,6% NP-40 в PBS) в планшеты и инкубируют при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем измеряют поглощение на флуориметре SpectraMax GEMINI с определением относительного количества клеток *T. cruzi*, присутствующих в каждой лунке планшета.

Анализ подавления роста в отношении *Trypanosoma brucei brucei*.

Пролиферацию количественно определяют путем применения люминесцентного анализа жизнеспособности клеток Cell TiterGlo[®] (Promega[®]), с помощью которого измеряют количество жизнеспособных клеток в культуре на основе количественного определения количества клеточного АТФ, который является показателем метаболически активных клеток.

Штамм *Trypanosoma brucei brucei* (Lister 427) выращивали в среде Hirumi 9 (HMI-9), дополненной 10% об./об. фетальной бычьей сыворотки (FBS) и 10% об./об. Serum Plus. Для измерения подавления пролиферации клеток тестируемые соединения последовательно разбавляли в три раза в двух повторностях в 384-луночные белые планшеты, в результате чего получали 10 разбавлений для каждого соединения. В каждую лунку добавляли культуру *T. b. brucei* в объеме 40 мкл (10000 паразитов/мл) и планшеты для анализа инкубировали при 37°C в течение 2 дней в инкубаторе с CO₂. Подавление роста отслеживали путем измерения уровней АТФ, который используют в качестве заменителя маркера роста. Относительные единицы люминесценции измеряли с применением TECAN[®] M1000 через 30 мин после добавления 40 мкл Cell TiterGlo[®]. Значения IC₅₀ определяли путем анализа данных с применением программного обеспечения HELIOS. IC₅₀ определен как наименьшая концентрация соединения, которая обеспечивает 50% подавление роста штамма *T. b. brucei* дикого типа по сравнению с необработанными контролями.

В табл. 3 показана ингибирующая эффективность соединений (EC_{50}) в отношении аксенических амастигот *L. donovani* in vitro (колонка 2); *L. donovani* в перитонеальных макрофагах мыши (колонка 3); *T. cruzi* (колонка 4) и *T. brucei* (колонка 5). Соединения по настоящему изобретению характеризуются значением EC_{50} , находящимся в диапазоне от >10 мкМ до $<0,01$ мкМ. В конкретных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются $EC_{50} <1$ мкМ, <500 нМ, <100 нМ или <50 нМ.

Таблица 3

№ соед.	Амастиготы <i>L. donovani</i> EC_{50} (мкМ)	<i>L. donovani</i> в макрофагах мыши EC_{50} (мкМ)	Инфекционные по Бакнеру <i>T. cruzi</i> EC_{50} (мкМ)	<i>T. Brucei</i> (НАТ) EC_{50} (мкМ)
1	0,0071	н. о.	0,0052	$<0,023$
2	0,003	0,0044	0,0010	$<0,023$
3	0,0018	0,0020	0,0016	$<0,023$
4	0,0013	н. о.	0,0010	$<0,023$
5	0,0036	н. о.	0,0053	$<0,023$
6	0,012	н. о.	0,0099	$<0,023$
7	0,0077	0,004	0,0016	$<0,023$
8	0,0077	0,0033	0,0045	$<0,023$
9	0,0087	0,011	0,0098	0,035
10	0,016	0,0078	0,0048	$<0,023$
11	0,0028	н. о.	0,0010	>50

039324

12	0,041	н. о.	н. о.	<0,023
13	0,071	н. о.	н. о.	<0,023
14	0,012	0,0097	0,0020	<0,023
15	0,013	0,017	0,005	<0,023
16	0,089	н. о.	0,012	н. о.
17	0,064	н. о.	0,016	н. о.
18	0,29	н. о.	0,16	н. о.
19	0,011	0,081	0,011	<0,023
20	0,010	0,037	0,0042	<0,023
21	0,0077	0,0065	0,0017	<0,023
22	0,028	21	0,0072	<0,023
23	0,14	0,11	0,078	<0,023
24	0,88	1,0	0,44	0,61
25	0,021	0,047	0,017	<0,023
26	0,0096	н. о.	0,012	<0,023
27	0,033	0,015	0,038	<0,023
28	0,0013	0,0020	0,0010	<0,023
29	0,0082	0,0097	0,011	<0,023
30	0,59	н. о.	н. о.	н. о.
31	0,0062	н. о.	0,0083	<0,023
32	0,012	0,013	0,005	<0,023
33	0,29	0,56	0,72	0,28
34	0,20	0,27	0,16	0,15
35	0,58	0,52	0,38	0,85
36	0,21	0,25	н. о.	н. о.
37	0,023	н. о.	0,026	<0,023
38	0,031	0,033	0,062	0,024
39	0,0024	0,0038	0,0020	<0,023
40	н. о.	н. о.	н. о.	<0,023
41	0,02	н. о.	н. о.	н. о.
42	0,0030	0,006	0,0018	<0,023
43	0,0047	н. о.	0,0052	н. о.
44	0,029	0,032	0,022	н. о.
45	0,04	н. о.	0,028	<0,023

039324

46	0,0084	0,0035	0,0017	<0,023
47	0,023	0,027	0,0028	н. о.
48	0,35	0,33	0,29	0,050
49	25	12	12	3,4
50	0,078	0,10	0,079	<0,023
51	0,015	н. о.	0,019	<0,023
52	0,019	0,011	0,013	<0,023
53	0,0013	0,0020	0,0010	<0,023
54	0,028	н. о.	0,0041	н. о.
55	0,057	0,035	0,0063	н. о.
56	0,24	0,55	н. о.	н. о.
57	0,71	н. о.	0,36	н. о.
58	н. о.	н. о.	н. о.	<0,023
59	0,068	0,021	0,0047	<0,023
60	2,0	2,4	0,44	1,3
61	0,24	н. о.	0,052	н. о.
62	0,039	н. о.	0,0051	<0,023
63	0,089	0,09	0,014	н. о.
64	0,0022	0,0039	0,0010	<0,023
65	1,0	1,2	0,96	1,4
66	0,74	0,87	0,15	0,12
67	0,21	0,31	0,042	>50
68	2,2	2,8	0,16	0,51
69	0,17	0,15	0,068	0,04
70	0,14	0,10	0,022	0,038
71	4,8	2,8	1,4	3,0
72	2,1	1,4	0,18	0,42
73	0,10	0,22	0,057	0,037
74	0,76	0,82	0,057	0,11
75	0,20	0,17	0,12	0,17
76	1,1	0,93	0,41	0,48
77	17	н. о.	6,5	8,5
78	0,80	0,87	0,45	0,53
79	3,0	2,4	0,14	0,35

039324

80	0,41	0,41	0,092	0,17
81	3,16	3,6	0,42	0,36
82	0,47	0,31	0,059	0,054
83	0,014	0,0070	0,0073	<0,023
84	2,4	6,9	3,7	2,03
85	1,2	0,75	0,15	0,18
86	0,13	0,12	0,014	<0,023
87	0,062	0,071	0,016	<0,023
88	5,3	3,2	1,8	1,5
89	0,47	0,27	0,032	0,033
90	0,28	0,31	0,14	0,077
91	0,0087	0,0086	0,0041	<0,023
92	н. о.	н. о.	н. о.	<0,023
93	0,034	0,032	0,0070	<0,023
94	0,012	0,0081	0,0018	<0,023
95	0,42	0,35	0,17	0,085
96	0,023	0,021	0,018	<0,023
97	0,012	0,44	0,0088	<0,023
98	0,025	0,023	0,015	<0,023
99	0,0013	0,0020	0,0010	>50
100	0,0092	н. о.	0,0042	<0,023
101	0,30	0,31	0,13	0,15
102	0,11	н. о.	0,046	н. о.
103	0,68	0,40	0,15	0,31
104	3,1	2,1	1,2	4,2
105	0,72	0,89	0,43	0,38
106	0,13	0,085	0,061	>50
107	0,22	0,13	0,077	0,088
108	0,0033	0,004	0,0038	<0,023
109	0,074	н. о.	0,015	н. о.
110	0,64	н. о.	0,15	н. о.
111	8,7	н. о.	2,9	10
112	0,016	н. о.	0,0028	<0,023
113	0,037	н. о.	0,00522	н. о.

039324

114	0,31	н. о.	0,045	0,054
115	0,15	н. о.	0,014	<0,023
116	3,1	н. о.	0,88	1,5
117	9,3	н. о.	5,5	13
118	0,69	н. о.	1,1	1,4
119	1,6	н. о.	4,5	13
120	5,2	н. о.	4,3	1,8
121	0,21	н. о.	н. о.	0,12
122	0,015	н. о.	0,0042	н. о.
123	0,0094	0,0089	0,0044	<0,023
124	0,018	н. о.	0,016	н. о.
125	0,044	0,031	0,034	<0,023
126	0,024	0,014	0,014	<0,023
127	0,025	0,017	0,0068	<0,023
128	0,38	0,19	0,14	0,18
129	0,029	0,031	0,015	<0,023
130	0,19	0,16	0,036	0,040
131	0,007	0,0051	0,0052	<0,023
132	0,011	0,007	0,013	<0,023
133	0,012	0,0080	0,0059	<0,023
134	0,023	0,0054	0,02	<0,023
135	0,0046	0,0086	0,0066	<0,023
136	0,030	0,019	0,17	<0,023
137	0,0088	0,0060	0,0051	<0,023
138	0,011	0,0057	0,047	<0,023
139	0,74	0,32	3,0	<0,023
140	0,10	0,041	0,023	<0,023
141	0,08	0,012	0,022	<0,023
142	7,8	9,2	11	4,3
143	0,15	0,11	н. о.	<0,023
144	0,023	0,023	0,017	<0,023
145	0,0054	0,0047	0,018	<0,023
146	0,026	0,012	0,085	<0,023
147	0,0061	0,026	0,0048	<0,023

039324

148	0,0081	0,012	0,014	<0,023
149	0,011	0,0079	0,0054	<0,023
150	0,014	0,025	0,021	<0,023
151	0,06	0,013	0,012	<0,023
152	0,0037	0,0053	0,0017	<0,023
153	0,21	27	0,15	0,50
154	0,053	0,078	0,023	0,037
155	0,053	0,022	0,018	<0,023
156	0,0093	н. о.	0,0051	<0,023
157	0,025	0,018	0,013	<0,023
158	0,016	0,016	0,015	<0,023
159	0,013	0,017	0,037	<0,023
160	0,0043	0,0098	0,0051	<0,023
161	0,0077	0,0073	0,0098	<0,023
162	0,007	0,0045	0,0018	<0,023
163	0,0058	0,0041	0,0027	<0,023
164	0,006	0,01	0,0017	<0,023
165	0,010	0,010	0,04	<0,023
166	0,0025	0,0037	0,0017	<0,023
167	0,0029	0,0082	0,0022	<0,023
168	0,0032	0,0082	0,027	<0,023
169	0,010	0,030	0,014	<0,023
170	0,008	0,011	0,0046	<0,023
171	0,0095	0,016	0,047	<0,023
172	0,0067	0,011	0,033	<0,023
173	0,41	0,50	0,14	0,12
174	2	2,7	0,72	1,0
175	0,024	0,0081	0,0049	<0,023
176	0,071	0,069	0,0095	н. о.
177	0,027	н. о.	0,055	<0,023
178	0,16	н. о.	1,6	0,036
179	0,41	н. о.	0,043	<0,023
180	0,55	н. о.	3,9	0,038
181	0,025	н. о.	0,82	<0,023

039324

182	0,0076	н. о.	0,0067	<0,023
183	0,012	н. о.	0,055	<0,023
184	0,0073	н. о.	н. о.	<0,023
185	0,2	н. о.	н. о.	<0,023
186	0,46	н. о.	н. о.	0,24
187	0,0013	н. о.	н. о.	<0,023
188	0,0024	н. о.	н. о.	<0,023
189	0,003	н. о.	н. о.	<0,023
190	н. о.	н. о.	н. о.	>50
191	н. о.	н. о.	н. о.	<0,023
192	н. о.	н. о.	н. о.	<0,023
193	н. о.	н. о.	н. о.	<0,023
194	н. о.	н. о.	н. о.	<0,023
195	0,010	0,0064	0,004	<0,023
196	0,076	27	0,012	<0,023
197	0,199	0,013	0,037	0,005
198	0,546	0,049	0,023	0,005
199	0,502	0,021	0,024	0,005
200	0,974	0,007	0,015	0,005
201	0,192	0,004	0,02	0,005
202	0,463	0,01	0,025	0,005
203	0,49	0,009	0,02	0,005
204	0,074	0,004	0,002	0,005
205	0,197	0,011	0,015	0,005
206	0,002	0,013	0,001	0,005
207	1,827	2,062	1,271	1,821
208	0,921	1,918	0,358	0,375
209	25,0	0,381	5,09	6,538
210	0,494	н. о.	0,079	н. о.
211	0,496	0,302	0,072	0,035
212	11,31	8,86	1,753	2,027
213	1,561	н. о.	0,363	н. о.
214	4,6	0,658	1,415	1,056
215	4,7	2,975	0,738	0,947

039324

216	3,7	4,67	0,435	0,620
217	14,46	н. о.	4,35	н. о.
218	0,004	0,212	0,038	0,003
219	0,034	н. о.	0,015	0,017
220	0,015	н. о.	0,006	0,042
221	0,003	н. о.	0,001	0,009
222	0,08	н. о.	0,045	0,073
223	0,082	н. о.	0,037	0,064
224	0,111	н. о.	0,046	0,067
225	0,037	н. о.	0,05	0,238
226	0,134	н. о.	0,129	0,343
227	0,03	н. о.	0,011	0,059
228	0,031	н. о.	0,01	0,030
229	25,0	н. о.	15,55	12,500
230	0,037	0,022	0,047	0,005
231	0,034	0,113	0,126	0,006
232	0,012	0,01	0,012	0,005
233	0,013	0,01	0,005	0,004
234	0,027	0,003	0,009	0,005
235	0,011	0,01	0,011	0,005
236	0,264	29,67	20,0	1,463
237	0,016	0,009	0,021	0,005
238	0,025	0,032	0,033	0,005
239	1,761	0,009	0,01	0,005
240	0,579	0,027	0,021	0,005
241	1,191	0,006	0,003	0,005
242	1,972	0,106	0,007	0,013
243	2,105	0,065	0,082	0,005
244	0,55	0,021	0,014	0,005
245	0,311	1,491	0,951	0,062
246	0,535	0,379	2,845	0,396
247	0,04	0,023	0,014	0,005
248	0,117	0,008	0,011	0,005
249	0,864	0,125	0,11	0,005

039324

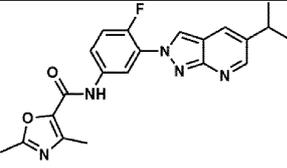
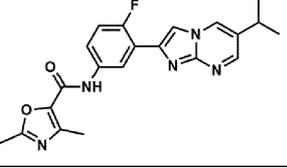
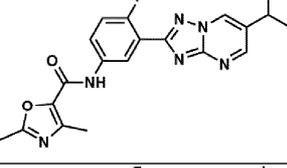
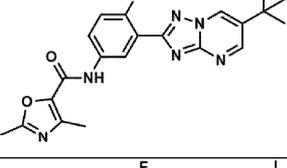
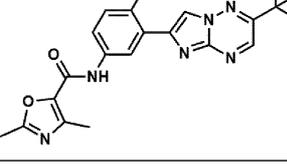
250	0,043	0,01	0,001	0,005
251	0,024	н. о.	0,367	0,005
252	0,183	н. о.	0,022	0,005
253	0,003	н. о.	0,004	0,005
254	0,091	0,673	0,05	0,259
255	0,042	0,028	0,015	0,005
256	0,011	0,038	0,005	0,027
257	0,014	0,007	0,002	0,004
258	0,023	0,039	0,012	0,028
259	0,012	0,016	0,003	0,004
260	0,221	0,224	0,049	0,043
261	0,004	н. о.	0,002	н. о.
262	0,033	н. о.	0,004	н. о.
263	0,012	0,068	0,045	0,010
264	0,357	13,68	0,48	0,384
265	0,003	0,004	0,002	0,001
266	0,008	0,029	0,065	0,005
267	1,713	13,83	9,4	0,081
268	0,084	0,273	0,082	0,116
269	0,019	0,032	0,009	0,020
270	0,233	2,174	1,703	0,079
271	0,12	0,003	0,144	0,388
272	0,131	0,085	0,114	0,351
273	0,027	0,006	0,017	0,045
274	0,002	0,003	0,001	0,001
275	0,003	0,003	0,001	0,001
276	0,029	0,1	0,021	0,033
277	0,04	0,138	0,144	0,082
278	0,007	н. о.	н. о.	0,013
279	0,01	н. о.	0,003	н. о.
280	0,033	0,028	0,048	0,040
281	0,009	0,026	0,015	0,014
282	0,034	0,07	0,04	0,027
283	0,007	0,019	0,005	0,008

039324

284	0,027	0,056	0,015	0,015
285	0,004	0,009	0,003	0,004
286	0,025	0,047	0,014	0,030
287	0,021	0,03	0,021	0,010
288	0,176	н. о.	н. о.	0,260
289	0,199	н. о.	н. о.	0,208
290	0,007	0,004	0,004	0,004
291	0,01	0,005	0,005	0,005
292	0,005	0,008	0,003	0,005
293	6,82	17,61	1,207	0,167
294	0,004	0,004	0,005	0,005
295	0,292	1,973	4,29	0,038
296	0,216	0,002	0,005	0,005
297	0,105	0,472	0,73	0,005
298	0,014	0,004	0,004	0,004
299	0,029	0,007	0,014	0,005
300	0,022	0,006	0,004	0,003
301	0,073	0,097	0,472	0,008
302	0,118	0,015	0,002	0,005
303	0,49	0,015	0,01	0,005
304	0,004	0,003	0,03	0,005
305	0,11	0,003	0,001	0,005
306	0,09	0,004	0,002	0,005
307	0,281	0,012	0,016	0,005
308	0,568	0,002	0,004	0,005
309	0,001	0,002	0,001	0,005
310	0,002	0,002	0,001	0,005
311	0,058	0,033	0,031	0,027
312	0,003	0,002	0,004	0,033
313	0,001	0,002	0,001	0,005
314	0,242	0,006	0,005	н. о.
315	0,002	0,002	0,001	0,005
316	0,002	0,002	0,001	0,005
317	0,002	0,002	0,001	0,005

318	0,027	0,032	0,013	0,015
319	0,001	н. о.	0,001	0,005
320	0,008	н. о.	0,002	0,005
321	0,018	н. о.	0,011	0,005
322	0,012	н. о.	0,003	0,005
323	0,012	0,113	0,062	0,015
324	0,015	0,045	0,016	0,037
325	0,008	0,05	0,036	0,011
326	0,189	0,761	0,119	0,236
327	0,351	1,205	0,149	0,232
328	0,023	0,16	0,083	0,017
329	0,001	0,002	0,001	0,002
330	0,001	0,002	0,001	0,001
331	0,217	0,91	0,138	0,206
332	0,028	0,075	0,015	0,038
333	0,043	н. о.	0,016	н. о.
334	0,236	1,866	1,459	0,269
335	0,013	0,111	0,47	0,036
336	0,002	0,004	0,001	0,001
337	н. о.	0,013	0,004	0,007
338	0,005	0,002	0,003	0,003
339	1,586	0,31	0,112	0,163
340	0,225	0,087	0,061	0,035
341	0,006	0,033	0,01	0,009
342	0,007	0,024	0,017	0,010
343	0,01	0,032	0,014	0,009
344	0,002	0,005	0,003	0,001
345	0,011	0,033	0,004	0,005
346	0,239	0,155	0,034	0,041
347	0,007	0,015	0,002	0,007
348	0,347	0,963	0,142	0,112
349	0,096	0,102	0,085	0,043
350	0,016	0,058	0,016	0,028
351	0,049	0,024	0,015	0,031
352	0,017	0,031	н. о.	0,039
353	0,005	0,004	н. о.	0,013

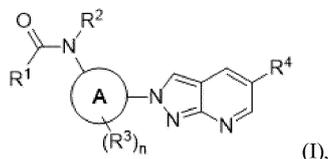
В табл. 4 сравнивается активность соединения формулы (I) с соединениями, имеющими различное ядро. Значения ЕС₅₀ получены в анализах, описанных выше, если не указано иное.

	Амастиготы <i>L. donovani</i> EC ₅₀ (нМ)	Инфекционные по Бактериу <i>T. cruzi</i> EC ₅₀ (нМ)
	18 нМ	15 нМ
	180 нМ	48 нМ
	210 нМ	45 нМ
	80 нМ	22 нМ
	367 нМ	57 нМ

Следует понимать, что примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в их свете будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и область действия настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на патенты, цитируемые в данном документе, включены в данный документ с помощью ссылки для всех целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер; где

кольцо А представляет собой фенил или пиридинил;

R¹ выбран из

(a) C₁₋₆алкила, который не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₃₋₆циклоалкила;

(b) C₁₋₄алкокси, который не замещен или замещен C₁₋₄галогеналкилом;

(c) -NR^{5a}R^{5b}, где R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой водород, C₁₋₄алкил или C₁₋₄галогеналкил; или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца;

при этом 4-7-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкокси; или два заместителя при одном и том же или различных атомах кольца 4-7-членного гетероциклоалкила вместе с атомами, к которым они присоединены,

образуют спиро-, мостиковое или конденсированное кольцо В, присоединенное к 4-7-членному гетероциклоалкилу;

где кольцо В представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, в качестве атомов кольца;

или $-NR^{5a}R^{5b}$ представляет собой $-N(CD_3)_2$;

(d) моноциклического C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкенила или спиропентила; каждый из которых не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} алкокси;

(e) фенила или 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца; каждый из которых не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, ди- C_{1-4} алкиламино- C_{1-4} алкила, CD_3 , C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-6} циклоалкила;

R^2 и R^7 независимо представляют собой водород или C_{1-4} алкил;

R^3 представляет собой водород или галоген, и

n равняется 0 или 1;

R^4 выбран из

(a) водорода;

(b) галогена;

(c) C_{1-6} галогеналкила или C_{1-4} алкила, который не замещен или замещен C_{3-6} циклоалкилом;

(d) $-NR^{6a}R^{6b}$, где R^{6a} представляет собой водород или C_{1-4} алкил; R^{6b} представляет собой водород, C_{1-4} алкоксикарбонил, C_{1-4} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил, который не замещен или замещен C_{1-4} алкокси; или

R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца;

при этом 4-7-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, оксо, 1,1-диоксо, $-C(O)-OR^7$ или 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; или два заместителя при одном и том же или различных атомах кольца 4-7-членного гетероциклоалкила вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют спиро-, мостиковое или конденсированное кольцо С, присоединенное к 4-7-членному гетероциклоалкилу;

где кольцо С выбрано из C_{3-6} циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, в качестве атомов кольца; и при этом оно независимо не замещено или замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и оксо;

(e) C_{3-6} циклоалкила;

(f) 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца; и при этом он не замещен или замещен $-C(O)OR^8$ или $-C(O)R^8$, где R^8 представляет собой C_{1-4} алкил, и фенил- C_{1-4} алкил, который не замещен или замещен 1-2 заместителями, представляющими собой галоген; и

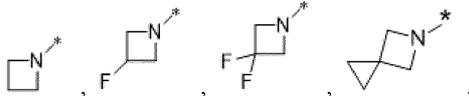
(g) 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца; который не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{3-6} циклоалкила; или

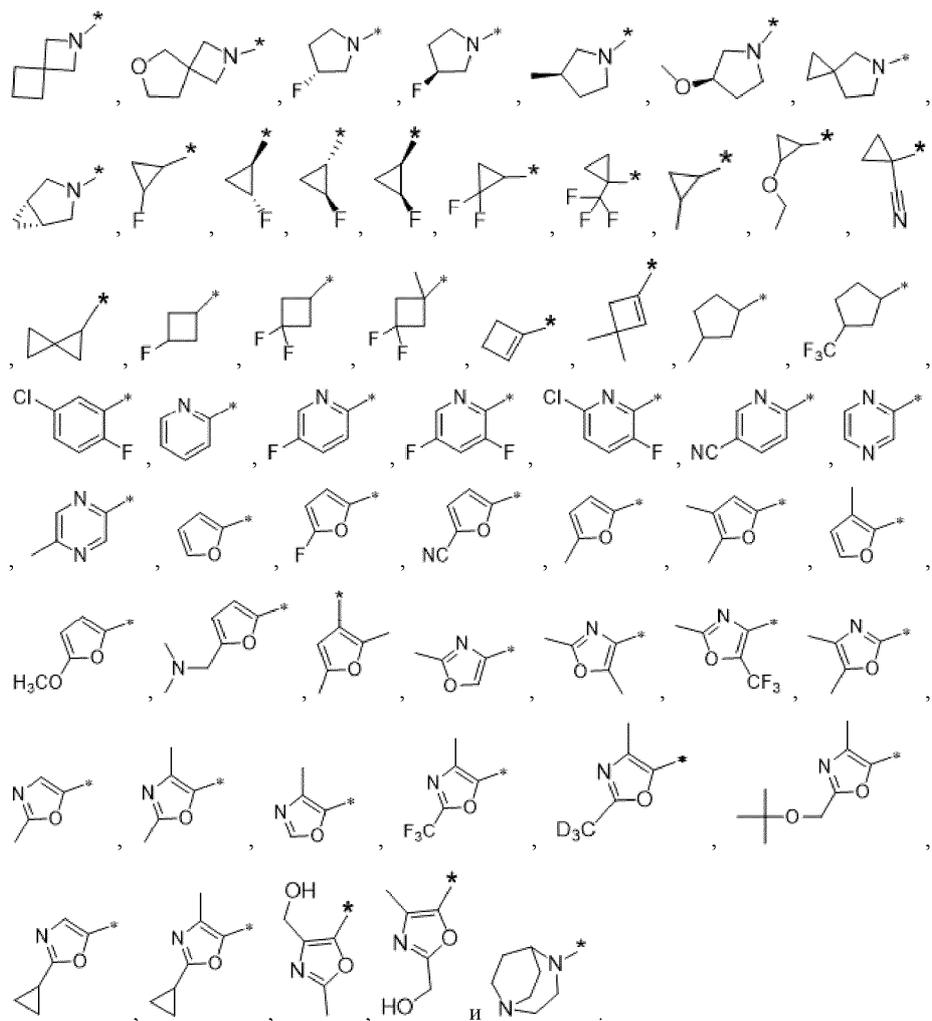
R^4 представляет собой $-N-(CD_3)_2$.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фенил.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой пиридинил.

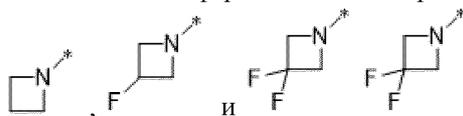
4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из $-(CH_2)_{1-3}CF_3$, $-(CH_2)-CH(CH_3)-CF_3$, $-(CH_2)-C(CH_3)_3$, $-O(CH_2)_2CF_3$, $-(CH_2)_{0-2}$ -циклопропила, $-(CH_2)_{0-2}$ -циклобутила, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CD_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-N(CH_3)(CH_2CF_3)$,





5. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой азетидинил, который не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; или два заместителя при одном и том же атоме кольца азетидинила вместе с атомом кольца, к которому они оба присоединены, образуют спироциклопропил или спиротетрагидрофуранил, присоединенный к азетидинильному кольцу.

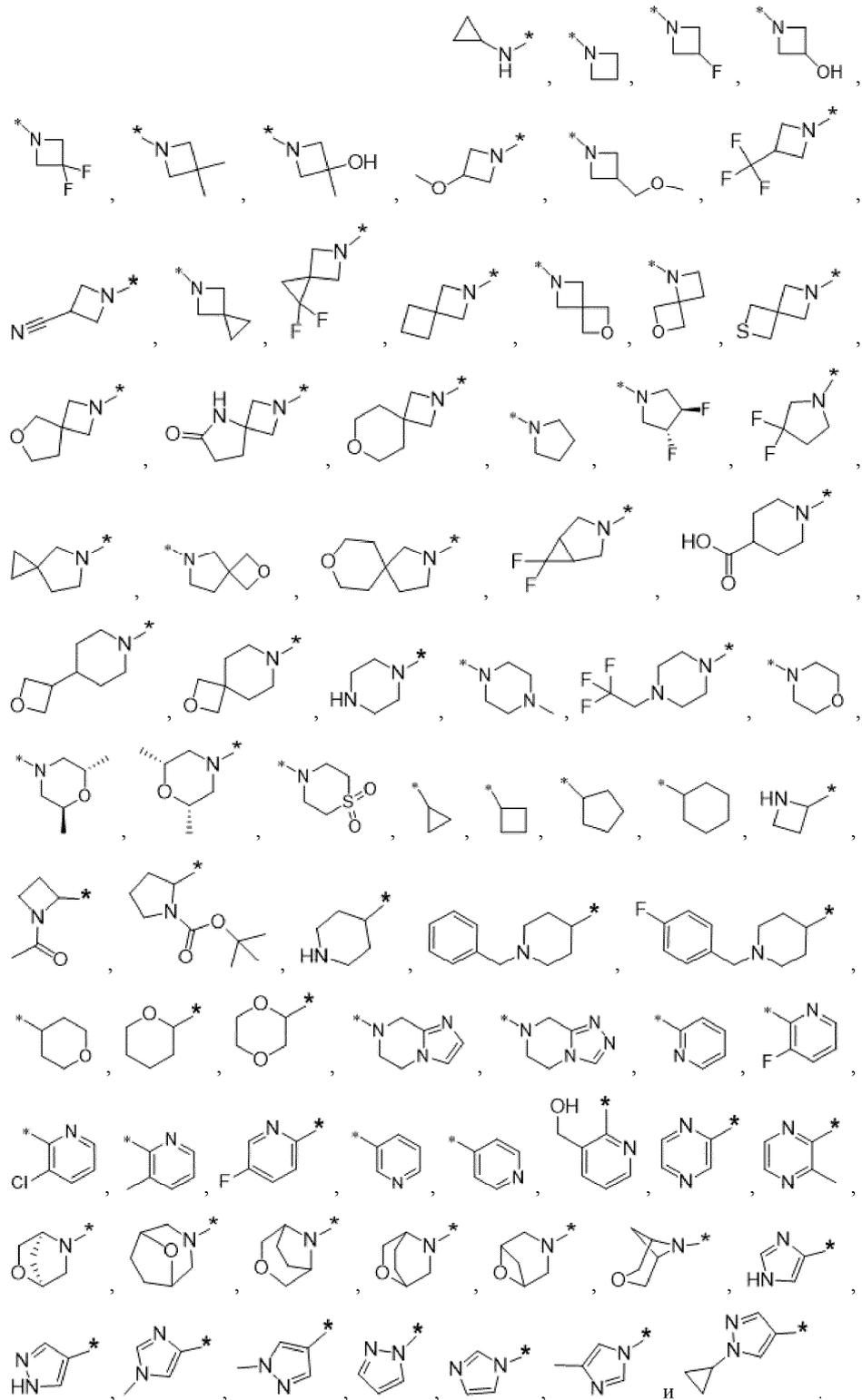
6. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из



7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой галоген и n равняется 1.

8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой фтор.

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из водорода, хлора, брома, метила, изопропила, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_{0-1}C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}CH_3$, $-CH_2$ -циклобутила, $-(CH_2)_{0-1}CF_3$, $-NH-(CH_2)_{0-1}CH_3$, $-N-(CD_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-CH(CH_3)_2$, $-NH-(CH_2)-CH-(CH_3)_2$, $-NHC(O)OCH(CH_3)_2$, $-NH(CH_2)_2OCH_3$,



10. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой $-NR^{6a}R^{6b}$;

R^{6a} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{6b} представляет собой водород, C_{1-4} алкоксикарбонил или C_{1-4} алкил, который не замещен или замещен C_{1-4} алкокси;

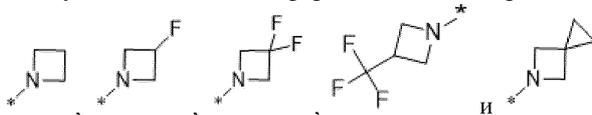
или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, в качестве атомов кольца;

при этом 4-6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и оксо; или два заместителя при одном и том же или различных атомах кольца 4-6-членного ге-

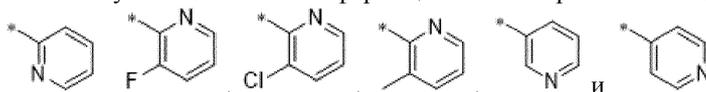
тероциклоалкила вместе атомами, к которым они присоединены, образуют спиро-, мостиковое или конденсированное кольцо С, присоединенное к 4-6-членному гетероциклоалкилу;

где кольцо С выбрано из С₃₋₆-циклоалкила и 3-5-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, в качестве атомов кольца; и при этом кольцо С независимо не замещено или замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и оксо.

11. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ выбран из



12. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ выбран из



13. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из

N-(3-(5-бром-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид,

N-(3-(5-бром-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил)азетидин-1-карбоксамид,

3-(2-(5-бром-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)пиридин-4-ил)-1,1-диметилмочевины.

14. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой 3-фтор-N-(4-фтор-3-(5-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксамид.

15. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой N-[3-(5-{5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]азетидин-1-карбоксамид.

16. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой N-{2-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]пиридин-4-ил}азетидин-1-карбоксамид.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из следующих соединений:

1	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
2	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
3	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
4	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид

5	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4- b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
6	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин- 2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
7	N-{4-Фтор-3-[5-(2-метилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2- ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
8	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(2-метилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2- ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
9	N-{3-[5-(Диметиламино)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}- 3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
10	N-{3-[5-(Азетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4- фторфенил}азетидин-1-карбоксамид
11	5-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2- ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
12	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2- ил]фенил}циклопропанкарбоксамид
13	2-Циклопропил-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин- 2-ил]фенил}ацетамид
14	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(2-метилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2- ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
15	N-(3-{5-Циклопропил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3- фторазетидин-1-карбоксамид
16	N-{4-Фтор-3-[5-(2-метилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}- 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
17	N-(3-{5-Циклопропил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-2,4- диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
18	N-(3-{5-Циклопентил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3- фторазетидин-1-карбоксамид
19	N-(3-{5-Циклогексил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3- фторазетидин-1-карбоксамид
20	N-(3-{5-Циклобутил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3- фторазетидин-1-карбоксамид
21	N-{3-[5-(2,2-Диметилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4- фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид

22	N-(3-{5-трет-Бутил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
23	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пентан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
24	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(2-метилбутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
25	N-{3-[5-(Бутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
26	N-{3-[5-(Циклобутилметил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
27	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-метилбутил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
28	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
29	N-(3-{5-Циклопропил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
30	N-(3-{5-Циклопентил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
31	N-(3-{5-Циклобутил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
32	N-{3-[5-(2,2-Диметилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
33	N-(3-{5-трет-Бутил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
34	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пентан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
35	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(2-метилбутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
36	N-{3-[5-(Бутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
37	N-{3-[5-(Циклобутилметил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
38	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-метилбутил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид

39	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
40	N-{4-Фтор-3-[5-(3-фторазетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
41	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(2-метилпропил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
42	(3R)-N-(3-{5-Циклопропил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
43	(3R)-N-(3-{5-Циклопентил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
44	(3R)-N-(3-{5-Циклогексил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
45	(3R)-N-(3-{5-Циклобутил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
46	(3R)-N-{3-[5-(2,2-Диметилпропил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
47	(3R)-N-(3-{5-трет-Бутил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
48	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пентан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
49	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(2-метилбутан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
50	(3R)-N-{3-[5-(Бутан-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
51	(3R)-N-{3-[5-(Циклобутилметил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
52	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-метилбутил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
53	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
54	N-{4-Фтор-3-[5-(2-метилпропил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
55	N-(3-{5-Циклопропил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)фуран-2-карбоксамид

56	N-(3-{5-Циклопентил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)фуран-2-карбоксамид
57	N-(3-{5-Циклогексил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)фуран-2-карбоксамид
58	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-фторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
59	N-{3-[5-(2,2-Диметилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}фуран-2-карбоксамид
60	N-{4-Фтор-3-[5-(2-метилбутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
61	N-{3-[5-(Бутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}фуран-2-карбоксамид
62	N-{3-[5-(Циклобутилметил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}фуран-2-карбоксамид
63	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилбутил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
64	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
65	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-5-метилпиразин-2-карбоксамид
66	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-3-метилциклопентан-1-карбоксамид
67	5-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пиридин-2-карбоксамид
68	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2-метил-5-(трифторметил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид
69	2-Циклопропил-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}ацетамид
70	3,5-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пиридин-2-карбоксамид
71	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-3-(трифторметил)циклопентан-1-карбоксамид
72	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2,5-диметилфуран-3-карбоксамид

73	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-4-метил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
74	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2,5-диметил-1,3-оксазол-4-карбоксамид
75	2-Циклопропил-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-1,3-оксазол-5-карбоксамид
76	2-Циклопропил-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-4-метил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
78	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-4-метил-2-(трифторметил)-1,3-оксазол-5-карбоксамид
79	2-[(трет-Бутокси)метил]-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-4-метил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
81	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-4,5-диметил-1,3-оксазол-2-карбоксамид
82	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} пиридин-2-карбоксамид
83	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2-метил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
84	5-Циано-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} пиридин-2-карбоксамид
85	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамид
86	6-Хлор-3-фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} пиридин-2-карбоксамид
87	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} пиразин-2-карбоксамид
89	5-Хлор-2-фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} бензамид
90	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил} циклопропанкарбоксамид
91	N-(3-{5-Циклопропил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)азетидин-1-карбоксамид
92	N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}азетидин-1-карбоксамид

93	N-(3-{5-Циклобутил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)азетидин-1-карбоксамид
94	N-{3-[5-(2,2-Диметилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}азетидин-1-карбоксамид
95	N-{4-Фтор-3-[5-(пентан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
96	N-{3-[5-(Бутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}азетидин-1-карбоксамид
97	N-{3-[5-(Циклобутилметил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}азетидин-1-карбоксамид
98	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилбутил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
99	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
100	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
101	N-(3-{5-Циклобутил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
102	N-{3-[5-(2,2-Диметилпропил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
103	N-(3-{5-трет-Бутил-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
104	N-{4-Фтор-3-[5-(2-метилбутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
105	N-{3-[5-(Бутан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
106	N-{3-[5-(Циклобутилметил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
107	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилбутил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
108	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
109	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-5-метилфуран-2-карбоксамид

110	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-5-метоксифуран-2-карбоксамид
111	5-[(Диметиламино)метил]-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
112	5-Циано-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
113	5-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
114	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-4,5-диметилфуран-2-карбоксамид
115	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-3-метилфуран-2-карбоксамид
117	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-1-метилциклобутан-1-карбоксамид
118	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}циклобутан-1-карбоксамид
121	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}циклобутан-1-карбоксамид
122	N-{4-Фтор-3-[5-(морфолин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
123	Пропан-2-ил-N-{2-[2-фтор-5-(фуран-2-амидо)фенил]-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-5-ил}карбамат
124	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
125	N-(3-{5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
126	N-(3-{5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
127	(3R)-N-(3-{5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
128	N-(3-{5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
129	N-(3-{5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)азетидин-1-карбоксамид

130	N-(3-{5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)фуран-2-карбоксамид
131	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пирролидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
132	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(морфолин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
133	(3R)-N-{3-[5-(Диметиламино)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
134	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пирролидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
135	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(морфолин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
136	Пропан-2-ил-N-[2-(2-фтор-5-[(3R)-3-фторпирролидин-1-карбонил]амино)фенил]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил]карбамат
137	N-{4-Фтор-3-[5-(морфолин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
138	Пропан-2-ил-N-(2-{5-[(азетидин-1-карбонил]амино]-2-фторфенил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)карбамат
139	N-{4-Фтор-3-[5-(метиламино)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
140	N-{3-[5-(Диметиламино)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}фуран-2-карбоксамид
141	N-{4-Фтор-3-[5-(пирролидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
142	1-{4-Фтор-3-[5-(метиламино)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-3-метилмочевина
143	1-{3-[5-(Диметиламино)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3,3-диметилмочевина
144	N-{3-[5-(Азетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
145	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(морфолин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
146	Пропан-2-ил-N-(2-{5-[(3,3-дифторазетидин-1-карбонил]амино}-2-фторфенил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)карбамат

147	N-{3-[5-(Азетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
148	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(оксан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
149	(3 <i>R</i>)-N-{3-[5-(Азетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
150	(3 <i>R</i>)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(оксан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
151	N-{3-[5-(Азетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}фуран-2-карбоксамид
152	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
153	N-{4-Фтор-3-[5-(метиламино)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
154	N-{3-[5-(Диметиламино)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
155	N-{3-[5-(Азетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
156	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
157	N-{4-Фтор-3-[5-(пирролидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
158	N-{4-Фтор-3-[5-(морфолин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
159	Пропан-2-ил-N-{2-[5-(диметил-1,3-оксазол-5-амидо)-2-фторфенил]-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-5-ил}карбамаат
160	N-{4-Фтор-3-[5-(оксан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
161	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пирролидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
162	(3 <i>R</i>)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
163	N-{4-Фтор-3-[5-(пирролидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид

164	N-{4-Фтор-3-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
165	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(оксан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
166	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
167	N-{3-[5-(Диметиламино)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
168	Пропан-2-ил-N-(2-{2-фтор-5-[(3-фторазетидин-1-карбонил)амино]фенил}-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-5-ил)карбамат
169	N-{4-Фтор-3-[5-(оксан-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
170	N-{3-[5-(Диметиламино)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}азетидин-1-карбоксамид
171	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
172	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
173	4,4,4-Трифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}бутанамид
174	3,3,3-Трифторпропил-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}карбамат
175	N-{4-Фтор-3-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
176	N-{4-Фтор-3-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
177	N-(3-{5-[(2S,6S)-2,6-Диметилморфолин-4-ил]-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
178	N-{3-[5-(1,1-Диоксо-тиоморфолино)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
179	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
180	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-ил}-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид

181	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
182	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
183	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
184	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
185	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[(2-метоксиэтил)амино]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
186	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{5Н,6Н,7Н,8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазин-7-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
187	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-фторпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
188	N-{3-[5-(3-Хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
189	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-3-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
190	N-{3-[5-[(2R,6S)-2,6-Диметилморфолин-4-ил]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
191	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
192	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
193	N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-3-фторазетидин-1-карбоксамид
194	N-(3-{5-[(3R,4R)-3,4-Дифторпирролидин-1-ил]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
195	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
196	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
197	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид

198	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[(2-метилпропил)амино]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
199	N-{3-[5-(Этиламино)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
200	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[(пропан-2-ил)амино]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
201	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
202	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
203	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
204	N-[3-(5-{6,6-Дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-3-фторазетидин-1-карбоксамид
205	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
206	5-Циано-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}фуран-2-карбоксамид
207	2-Этокси-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}циклопропан-1-карбоксамид
208	2,2-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}циклопропан-1-карбоксамид
209	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамид
210	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}циклобутанкарбоксамид
211	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2-метилциклопропан-1-карбоксамид
212	3,3,3-Трифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пропанамид
213	4,4,4-Трифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-3-метилбутанамид
214	5,5,5-Трифтор-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пентанамид

215	3-Циклопропил-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}пропанамид
216	2-Циклобутил-N-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}ацетамид
217	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-3,3-диметилбутанамид
218	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}циклобут-1-ен-1-карбоксамид
219	1-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-3,3-бис(²Н₃)метилмочевина
220	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксамид
221	(3R)-N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-3-метилпирролидин-1-карбоксамид
222	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-5-азаспиро[2.3]гексан-5-карбоксамид
223	(1R,5S)-N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид
224	3-Этил-1-{4-фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-3-метилмочевина
225	(3R)-N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-3-метоксипирролидин-1-карбоксамид
226	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксамид
227	1-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-3-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)мочевина
228	1-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-3,3-диметилмочевина
229	N-{4-Фтор-3-[5-(пропан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил]фенил}-1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоксамид
230	N-(3-{5-[(2R,6S)-2,6-Диметилморфолин-4-ил]-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
231	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил}-2Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид

232	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
233	N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-3-фторазетидин-1-карбоксамид
234	N-(3-{5-[(3R,4R)-3,4-Дифторпирролидин-1-ил]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
235	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
236	1-(2-{2-Фтор-5-[(3-фторазетидин-1-карбонил)амино]фенил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
237	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
238	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[4-(оксетан-3-ил)пиперидин-1-ил]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
239	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
240	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
241	N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.4]гептан-5-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-3-фторазетидин-1-карбоксамид
242	N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.4]гептан-5-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-5-азаспиро[2,4]гептан-5-карбоксамид
243	N-[3-(5-{2-Азаспиро[3.3]гептан-2-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-3-фторазетидин-1-карбоксамид
244	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
245	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{6-оксо-2,5-диазаспиро[3.4]октан-2-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
246	N-[4-Фтор-3-(5-{6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]-6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксамид
247	трет-Бутил-2-(2-{5-[(азетидин-1-карбонил)амино]-2-фторфенил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)пирролидин-1-карбоксилат
248	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид

249	N-{3-[5-(Циклопропиламино)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
250	N-(4-Фтор-3-{5-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
251	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
252	3,3-Дифтор-N-(4-фтор-3-{5-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
253	(3R)-3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)пирролидин-1-карбоксамид
254	N-(3-{5-Бром-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-5-азаспиро[2.3]гексан-5-карбоксамид
255	N-{3-[5-(3,3-Диметилазетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
256	(1S,2R)-2-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}циклопропан-1-карбоксамид
257	N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]азетидин-1-карбоксамид
258	N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
259	(3R)-N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
260	N-{3-[5-(Диметиламино)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-5-азаспиро[2.3]гексан-5-карбоксамид
261	N-[3-(5-{1,1-Дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-3-фторазетидин-1-карбоксамид
262	N-{3-[5-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
263	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
264	N-{3-[5-(Азетидин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
265	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид

266	N-{3-[5-(3-Цианоазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
267	N-{3-[5-(1-Ацетилазетидин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
268	(1S,2R)-N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-2-фторциклопропан-1-карбоксамид
269	(1R,2S)-2-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}циклопропан-1-карбоксамид
270	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиперазин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
271	(1R,2S)-N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-2-фторциклопропан-1-карбоксамид
272	(1R,2S)-N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]-2-фторциклопропан-1-карбоксамид
273	(1S,2R)-2-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}циклопропан-1-карбоксамид
274	N-(4-Фтор-3-{5-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
275	(3R)-3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)пирролидин-1-карбоксамид
276	N-(3-{5-Хлор-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
277	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-4-(гидроксиметил)-2-метил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
278	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-2-(² H ₃)метил-4-метил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
279	N-(4-Фтор-3-{5-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
280	N-{2-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]пиридин-4-ил}азетидин-1-карбоксамид
281	3,3-Дифтор-N-{2-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]пиридин-4-ил}азетидин-1-карбоксамид
282	N-[2-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)пиридин-4-ил]азетидин-1-карбоксамид

283	N-{4-Хлор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
284	N-{4-Хлор-3-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
285	N-{4-Хлор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
286	N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)-4-хлорфенил]азетидин-1-карбоксамид
287	N-[3-(5-{5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил}-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
288	N-{4-Фтор-3-[5-(оксан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
289	N-{3-[5-(1,4-Диоксан-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}азетидин-1-карбоксамид
290	N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}азетидин-1-карбоксамид
291	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-фторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
292	N-{4-Фтор-3-[5-(3-фторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
293	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиперидин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
294	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиразин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
295	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(1Н-имидазол-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
296	N-{3-[5-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
297	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(1Н-пиразол-4-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
298	N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
299	N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид

300	(3R)-N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
301	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
302	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-фторазетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
303	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-фторазетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
304	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
305	3-Фтор-N-[4-фтор-3-(5-{1-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-4-ил}-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил)фенил]азетидин-1-карбоксамид
306	N-(3-{5-[бис(² H ₃)Метиламино]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил)азетидин-1-карбоксамид
307	N-(3-{5-[бис(² H ₃)Метиламино]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
308	(3R)-N-(3-{5-[бис(² H ₃)Метиламино]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
309	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-фторпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
310	N-{3-[5-(3-Хлорпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид
311	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
312	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-метилпиразин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
313	N-{4-Фтор-3-[5-(3-фторпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
314	N-(3-{5-[бис(² H ₃)Метиламино]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксамид
315	N-{3-[5-(3-Хлорпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}азетидин-1-карбоксамид
316	(3R)-N-{3-[5-(3-Хлорпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторпирролидин-1-карбоксамид

317	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(3-фторпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
318	3-Фтор-N-(4-фтор-3-{5-метил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил}фенил)азетидин-1-карбоксамид
319	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(1H-пиразол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
320	N-{4-Фтор-3-[5-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
321	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
322	(3R)-3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
323	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(1H-имидазол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
324	3,3-Дифтор-N-{4-фтор-3-[5-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
325	N-{3-[5-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-3-фторазетидин-1-карбоксамид
326	N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}циклопропанкарбоксамид
327	N-{4-Фтор-3-[5-(3-фторазетидин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}циклопропанкарбоксамид
328	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
329	3-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(5-фторпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
330	N-{4-Фтор-3-[5-(5-фторпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
331	N-{3-[5-(Диметиламино)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}циклопропанкарбоксамид
332	N-{4-Фтор-3-[5-(3-фторпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]фенил}циклопропанкарбоксамид
333	N-{3-[5-(3-Хлорпиридин-2-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}циклопропанкарбоксамид

334	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}-2-(гидроксиметил)-4-метил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
335	N-(4-Фтор-3-{5-[3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}фенил)-2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоксамид
336	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}пирролидин-1-карбоксамид
337	N-[3-(5-[5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил]-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)-4-фторфенил]пирролидин-1-карбоксамид
338	N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}пирролидин-1-карбоксамид
339	(1R,2S)-N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]-4-фторфенил}-2-фторциклопропан-1-карбоксамид
340	(3R)-N-(2-{5-Бром-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил}пиридин-4-ил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид
341	N-{2-[5-(Пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]пиридин-4-ил}азетидин-1-карбоксамид
342	3-Фтор-N-{2-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]пиридин-4-ил}азетидин-1-карбоксамид
343	N-{3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
344	N-{3-[5-(Пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}азетидин-1-карбоксамид
345	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}пиразин-2-карбоксамид
346	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}спиро[2.2]пентан-1-карбоксамид
347	N-{4-Фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}-3,3-диметилциклобут-1-ен-1-карбоксамид
348	1-Циано-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}циклопропан-1-карбоксамид
349	(1S,2S)-2-Фтор-N-{4-фтор-3-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}циклопропан-1-карбоксамид
350	N-{4-Фтор-3-[5-(3-метилпиридин-2-ил)-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил]фенил}-3,3-диметилциклобут-1-ен-1-карбоксамид
351	N-(4-Фтор-3-(5-изопропил-2Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил)фенил)-2,4-диметилксазол-5-карбоксамид

18. Фармацевтическая композиция для лечения нарушения или заболевания, выбранных из лейшманиоза, форм болезни Шагаса и африканского трипаносомоза человека, содержащая соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно вспомогательное вещество.

19. Применение соединения по любому из пп.1-17 для изготовления лекарственного препарата для лечения нарушения или заболевания, выбранного из лейшманиоза, форм болезни Шагаса и африканского трипаносомоза человека.

20. Применение соединения по п.14 для лечения болезни Шагаса.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2