

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293185** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.27

(22) Дата подачи заявки
2021.05.04

(51) Int. Cl. *A61K 31/517* (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ ТРИГГЕРНОГО РЕЦЕПТОРА 2 МИЕЛОИДНЫХ КЛЕТОК И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/019,768

(32) 2020.05.04

(33) US

(86) PCT/US2021/030719

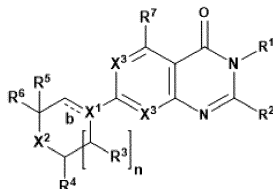
(87) WO 2021/226135 2021.11.11

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК.; ВАЙДЖИЛ
НЬЮРОСАЙЕНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чабанюк Лара С., Хоппер Тимоти,
Хауз Джонатан Б., Рескурио
Гвенаэлья, Сантора Винсент, Ван
Хаосюань, Уайт Райан Д., Вонг
Элис Р., У Юнвэй (US)

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

(57) В настоящем изобретении предложены соединения формулы I, подходящие для активации триггерного рецептора 2 миелоидных клеток ("TREM2").



В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения, применения соединений и композиций для лечения, например, нейродегенеративного расстройства. Кроме того, в изобретении предложены промежуточные соединения, подходящие для синтеза соединений формулы I.

202293185

A1

A1

202293185

**ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ
ТРИГГЕРНОГО РЕЦЕПТОРА 2 МИЕЛОИДНЫХ КЛЕТОК И СПОСОБЫ ИХ
ПРИМЕНЕНИЯ****ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ**

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США №63/019768, поданной 4 мая 2020 года, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В настоящем изобретении предложены соединения, подходящие для активации триггерного рецептора 2 миелоидных клеток («TREM2»). В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения, применения соединений и композиций для лечения, например, нейродегенеративного расстройства. Кроме того, в изобретении предложены промежуточные соединения, подходящие для синтеза соединений формулы I.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Микроглия представляет собой резидентные клетки врожденной иммунной системы головного мозга и важна для поддержания условий гомеостаза в центральной нервной системе. Hickman *et al.* 2018, Li and Barres 2018. Указанные резидентные макрофаги экспрессируют различные рецепторы, которые позволяют им ощущать изменения микросреды и изменять фенотипы, чтобы опосредовать ответы на вторгающиеся патогены, протеотоксический стресс, повреждение клеток и прочие очаги отмирания клеток, которые могут возникать у здоровых субъектов и при заболеваниях. *См. выше* Микроглия находится в паренхиме головного и спинного мозга и взаимодействует с телами нервных клеток (Cserep *et al.* 2019), отростками нейронов (Paolicelli *et al.* 2011, Ikegami *et al.* 2019), а также с другими типами глиальных клеток (Domingues *et al.* 2016, Liddelow *et al.* 2017, Shinozaki *et al.* 2017), участвуя в разнообразных физиологических процессах. Обладая способностью быстрой пролиферации в ответ на стимулы, микроглия проявляет характеристические функции миелоидных клеток, такие как фагоцитоз, высвобождение цитокинов/хемокинов, представление антигена и миграция. Colonna and Butovsky 2017. Более специализированные функции микроглии включают возможность удаления синапсов из нейронов и прямого взаимодействия с обширной сетью клеточных отростков, которые наполняют область вокруг тел нейронов. Hong *et al.* 2016, Sellgren *et al.* 2019.

Как полагают, пластичность микроглии и разнообразие ее состояний, описанные в рамках профилирования РНКсек отдельных клеток, возникают в результате интеграции сигналов, передаваемых широким спектром рецепторов клеточной поверхности. Hickman *et al.* 2013. Указанные рецепторы, в совокупности называемые «сенсомом» микроглии, отвечают за передачу активирующих или подавляющих активацию внутриклеточных сигналов и включают семейства белков, такие как иммуноглобулин-подобные лектины,

связывающие сialовую кислоту («SIGLEC»), Toll-подобные рецепторы («TLR»), Fc-рецепторы, нуклеотид-связывающий домен олигомеризации («NOD») и пуринергические рецепторы, сопряженные с G-белком. Doens and Fernandez 2014, Madry and Attwell 2015, Hickman and El Khoury 2019. По аналогии с другими клетками миелоидной линии состав сенсома микроглии динамически регулируется и действует, распознавая молекулярный паттерн, который направляет фенотипические ответы на гомеостатические изменения центральной нервной системы (ЦНС). См. выше Один из рецепторов, селективно экспрессируемый в микроглии головного мозга, представляет собой TREM2, состоящий из однопроходного трансмембранного домена, внеклеточной стеблевой области и внеклеточного вариабельного домена иммуноглобулина (IgV), отвечающего за взаимодействие с лигандом. Kleinberger *et al.* 2014. Так как TREM2 не содержит внутриклеточные домены, опосредующие передачу сигнала, в биохимическом анализе проиллюстрировано, что взаимодействие с адапторными белками DAP10 и DAP12 опосредует передачу последующих сигналов каскада после распознавания лиганда. Peng *et al.* 2010, Jay *et al.* 2017. Комплексы TREM2/DAP12, в частности, действуют в качестве сигнального блока, который может характеризоваться проактивирующим воздействием на фенотипы микроглии помимо периферических макрофагов и остеокластов. Otero *et al.* 2012, Kobayashi *et al.* 2016, Jaitin *et al.* 2019. В ЦНС передачу сигнала посредством TREM2 исследовали в контексте лигандов, таких как фосфолипиды, клеточный дебрис, апополипротеины и миелин. Wang *et al.* 2015, Kober and Brett 2017, Shirotani *et al.* 2019). У мышей с дефицитом функциональной экспрессии TREM2 или экспрессировавших мутированную форму рецептора основным наблюдаемым результатом являлось притупление ответов микроглии на признаки инсультов, такие как демиелинизация олигодендроцитов, индуцированное при инсульте повреждение ткани головного мозга и наличие включений, вызывающих протеотоксические эффекты, *in vivo*. Cantoni *et al.* 2015, Wu *et al.* 2017.

Кодирующие варианты в локусе *TREM2* были связаны с болезнью Альцгеймера с поздним началом (БАПН) согласно результатам полногеномного поиска ассоциаций у человека, в котором определили взаимосвязь потери функции рецептора с появлением риска заболевания. Jonsson *et al.* 2013, Sims *et al.* 2017. По причине наличия связи с риском БАПН была определена значимость генетических изменений других генов, селективно экспрессируемых клетками микроглии в ЦНС, например, CD33, PLCg2 и MS4A4A/6A, для генома в целом. Hollingworth *et al.* 2011, Sims *et al.* 2017, Deming *et al.* 2019. В совокупности, указанные генетические факторы объединены в предполагаемом биохимическом комплексе, что подчеркивает важность врожденной иммунной функции микроглии при БАПН. Кроме того, увеличение или повышение уровня растворимой формы TREM2 («sTREM2») в спинномозговой жидкости (СМЖ) у субъектов-людей связано с прогрессированием заболевания и появлением патологических признаков БАПН, включая фосфорилированный тау-белок. Suarez-Calvet *et al.* 2019. Кроме того, исследования естественного течения болезни и биологии человека показывают, что исходный уровень

sTREM2 в СМЖ позволяет предсказывать уменьшение объема височной доли и ухудшение эпизодической памяти в когортах, отслеживаемых в рамках продольных исследований. Ewers *et al.* 2019.

Помимо результатов генетических исследований человека, подтверждающих роль *TREM2* при БАПН, гомозиготные мутации *TREM2* с потерей функции являются причиной синдрома деменции с ранним началом, называемого поликистозной липомембранной остеодисплазией со склерозирующей лейкоэнцефалопатией («PLOS») или болезнью Насу-Хакола («NHD»). Golde *et al.* 2013, Dardiotis *et al.* 2017. Указанное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, как правило, проявляется в 3^{ем} десятке жизни и патологически характеризуется потерей миелина в головном мозге, сопровождающейся глиозом, неустраняемым нейровоспалением и атрофией головного мозга. Типичным нейропсихиатрическим проявлениям часто предшествуют костные аномалии, такие как костные кисты и уменьшение плотности периферической костной ткани. Bianchin *et al.* 2004, Madry *et al.* 2007, Bianchin *et al.* 2010). С учетом того, что, как известно, остеокласты миелоидной линии также экспрессируют *TREM2*, связанные с PLOS симптомы боли в запястье и голеностопном суставе, отеки и переломы указывают на то, что *TREM2* может действовать, регулируя гомеостаз костной ткани посредством определенных сигнальных путей, аналогичных сигнальным путям микроглии в ЦНС. Paloneva *et al.* 2003, Otero *et al.* 2012. Связь между функцией *TREM2* и PLOS проиллюстрировала важность рецептора в поддержании ключевых физиологических аспектов функции миелоидных клеток в организме человека.

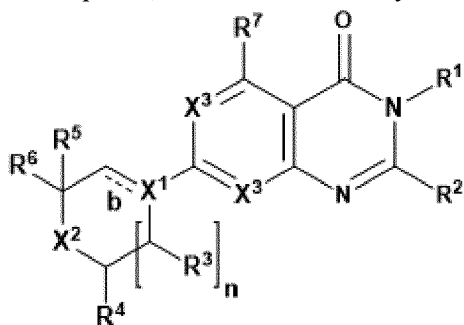
Предпринимались попытки смоделировать биологическую систему *TREM2* у мышей путем выращивания мышей с нокаутом («KO») *TREM2*, а также трансгенных мышей с мутацией потери функции *TREM2* R47H, важной для БАПН. Ulland *et al.* 2017, Kang *et al.* 2018. Несмотря на невозможность воспроизведения неврологических проявлений PLOS, у мышей с KO *TREM2* наблюдали отклонения в ультраструктуре костей. Otero *et al.* 2012. При скрещивании мышей с KO *TREM2* или мутантных мышей с «фоновыми» трансгенными мышами с наследственной болезнью Альцгеймера, такими как линии с амилоидогенной мутацией 5XFAD, наблюдали характерные фенотипы. Ulrich *et al.* 2017. Указанные фенотипы с потерей функции *TREM2* в ЦНС *in vivo* включают повышенное количество бляшек и пониженный уровень секретируемых микроглиальных факторов SPP1 и остеопонтина, которые характерны для ответа микроглии на амилоидную патологию. Ulland, *et al.* 2017. В других исследованиях грызунов было продемонстрировано, что утрата *TREM2* приводит к снижению образования кластеров микроглии вокруг бляшек и появлению бляшек с менее компактной морфологией в амилоидных моделях наследственной БА. Parhizkar *et al.* 2019. Что касается патологии тау-белка, наблюдаемой при БАПН, то в моделях наследственной тауопатии у мышей было продемонстрировано повышенное распространение патологических агрегатов тау-белка человека от места инъекции в головной мозг мышей с KO *TREM2*. Leyns *et al.* 2019. Кроме того, в исследованиях РНКсек одиночных клеток мышей с KO *TREM2* в рамках сценариев с

имитацией пожилого возраста, модельных мышей 5XFAD с наследственной болезнью Альцгеймера и мутантных мышей *SOD1* с фоновым генотипом бокового амиотрофического склероза было показано, что функция рецептора TREM2 является ключевой для консервативного набора изменений фенотипа популяции микроглии в ответ на патологию ЦНС. Keren-Shaul *et al.* 2017.

В моделях грызунов с повышенным уровнем экспрессии *TREM2* при амилоидной патологии головного мозга у трансгенных мышей 5XFAD наблюдали снижение объема и изменение морфологии бляшек. Lee *et al.* 2018). Изменения иммуногистологических маркеров, связанных с амилоидной патологией головного мозга, также сопровождалось снижением числа дистрофических нейритов при повышенной экспрессии *TREM2*. См. выше. Таким образом, фармакологическая активация TREM2 представляет интерес в качестве мишени при лечении или предотвращении неврологических, нейродегенеративных и других заболеваний. Несмотря на многочисленные попытки изменить течение заболевания путем нацеленного воздействия на патологические признаки БАПН с применением терапевтических средств, воздействующих на амилоид и тау-белок, существует потребность в активаторах TREM2 для разрешения генетических нейроиммунных аспектов, например, БАПН. Указанные активаторы TREM2 могут подходить для применения в качестве терапевтических агентов и привлекают внимание с учетом сохранения значительной социальной нагрузки при заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Во-первых, в настоящем документе предложено соединение формулы I



I

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

X¹ представляет собой (1) СН или N, и b представляет собой простую связь; или (2) С, и b представляет собой двойную связь;

X² представляет собой CH₂, CHF, CF₂, О или NH;

при этом, необязательно, R⁵ отсутствует, и группа X²CR⁶ образует 5- или 6-членный гетероарил, причем 5-членный гетероарил содержит только один атом в кольце, выбранный из N, О и S, и необязательно только один дополнительный атом N в кольце, и 6-членный гетероарил содержит только один или только два атома N в кольце, и при этом указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен галогеном, C₁₋₃ алкилом или C₁₋₃

алкокси;

X^3 в каждом случае независимо представляет собой СН или N;

R^1 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^2 представляет собой H, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^3 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^4 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^6 представляет собой C_{2-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, ди- C_{1-3} алкиламино, -C(=O)O(C_{1-6} алкил), C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} гетероциклоалкил, фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом

(1) C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} гетероциклоалкил необязательно замещен C=O,

(2) фенильная, 5-членная гетероарильная или 6-членный гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, -(C_{1-3} алкил)O(C_{1-3} алкила), -(C_{1-3} алкил)NH₂, -(C_{1-3} алкил)NH(C_{1-3} алкила), -(C_{1-3} алкил)N[(C_{1-3} алкил)(C_{1-3} алкила)], -CN, C_{2-4} алкенила, C_{3-6} циклоалкила, фенила и C_{3-6} гетероциклоалкила; причем

C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил, представленные в подпункте (2), необязательно замещены OH; и при этом

C_{3-6} гетероциклоалкил, представленный в подпункте (2), необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

R^7 представляет собой C_{5-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, фенил или 6-членный гетероарил; причем R^7 дополнительно необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и

n равен 0 или 1; при условии, что если X^1 представляет собой N, и n равен 0, то X^2 не является NH или O.

Во-вторых, в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного таутомера, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

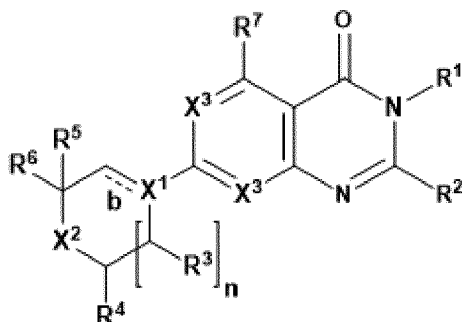
В-третьих, в настоящем документе предложены соединение формулы I или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция, такие как как описано выше в настоящем документе, для применения для лечения или предотвращения состояния, связанного с потерей функции TREM2 у человека.

В-четвертых, в настоящем документе предложены соединение формулы I или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция, такие как описано выше в настоящем документе, для применения для лечения или предотвращения болезни Паркинсона, ревматоидного артрита, болезни Альцгеймера, болезни Насу-Хакола, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, прионной болезни или инсульта.

Обратимся подробнее к вариантам реализации настоящего изобретения. Следует понимать, что хотя описаны определенные варианты реализации настоящего изобретения, они не предназначены для ограничения вариантов реализации настоящего изобретения лишь описанными вариантами реализации. Напротив, предполагается, что описание вариантов реализации настоящего изобретения включает альтернативные варианты, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в рамках сущности и объема вариантов реализации настоящего изобретения, определенных в прилагаемой формуле изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе в качестве варианта реализации 1 предложено соединение формулы I



I

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

X¹ представляет собой (1) СН или N, и b представляет собой простую связь; или (2) С, и b представляет собой двойную связь;

X² представляет собой CH₂, CHF, CF₂, О или NH;

при этом, необязательно, R⁵ отсутствует, и группа X²CR⁶ образует 5- или 6-членный гетероарил, причем 5-членный гетероарил содержит только один атом в кольце, выбранный из N, О и S, и необязательно только один дополнительный атом N в кольце, и 6-членный гетероарил содержит только один или только два атома N в кольце, и при этом указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен галогеном, C₁₋₃ алкилом или C₁₋₃ алкокси;

X³ в каждом случае независимо представляет собой СН или N;

R¹ представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил или C₃₋₆ циклоалкил;

R² представляет собой H, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ галогеналкил или C₃₋₆ циклоалкил;

R³ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R⁴ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R⁵ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R⁶ представляет собой C₂₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, ди-C₁₋₃ алкиламино, -C(=O)O(C₁₋₆ алкил), C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ гетероциклоалкил, фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом

(1) C₃₋₆ циклоалкил или C₃₋₆ гетероциклоалкил необязательно замещен C=O,

(2) фенильная, 5-членная гетероарильная или 6-членный гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-(C_{1-3} \text{ алкил})O(C_{1-3} \text{ алкила})$, $-(C_{1-3} \text{ алкил})NH_2$, $-(C_{1-3} \text{ алкил})NH(C_{1-3} \text{ алкила})$, $-(C_{1-3} \text{ алкил})N[(C_{1-3} \text{ алкил})(C_{1-3} \text{ алкила})]$, $-CN$, C_{2-4} алкенила, C_{3-6} циклоалкила, фенила и C_{3-6} гетероциклоалкила; причем

C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил, представленные в подпункте (2), необязательно замещены OH ; и при этом

C_{3-6} гетероциклоалкил, представленный в подпункте (2), необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ алкила})$;

R^7 представляет собой C_{5-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, фенил или 6-членный гетероарил; причем R^7 дополнительно необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и

n равен 0 или 1; при условии, что если X^1 представляет собой N , и n равен 0, то X^2 не является NH или O .

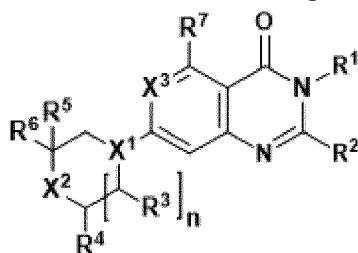
В настоящем документе в качестве варианта реализации 2 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение не является

5-(5-хлор-3-метил-2-пиридирил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-оном;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-метил-3-фенил-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-оном; или

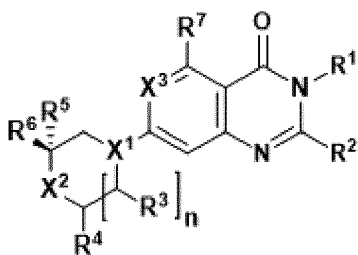
5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-оном.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 3 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или варианту реализации 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы II



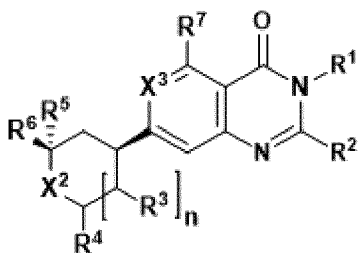
II.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 4 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или варианту реализации 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IIА



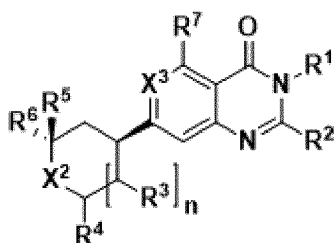
IIA.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 5 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или варианту реализации 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IIВ



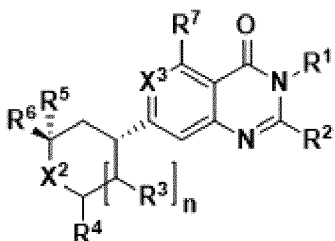
IIВ.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 6 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или варианту реализации 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IIС



IIС.

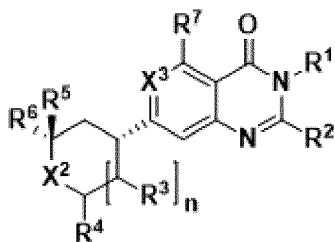
В настоящем документе в качестве варианта реализации 7 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или варианту реализации 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IIД



IIД.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 8 предложено соединение

согласно варианту реализации 1 или варианту реализации 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы III



III.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 9 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-4 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

X¹ представляет собой CH.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 10 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-4 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

X¹ представляет собой N.

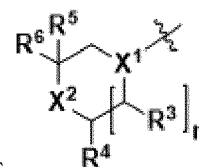
В настоящем документе в качестве варианта реализации 11 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-10 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

X² представляет собой CH₂, CF₂ или O.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 12 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-10 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

X² представляет собой O.

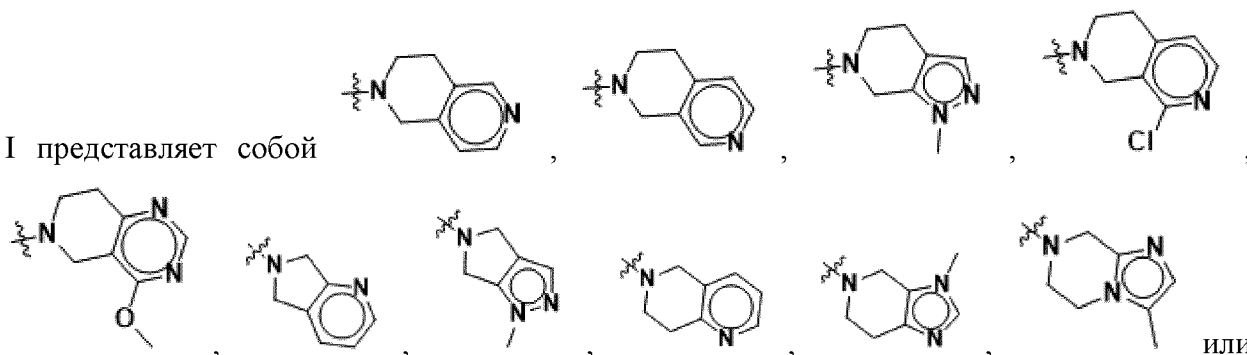
В настоящем документе в качестве варианта реализации 13 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль



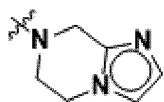
указанного соединения или указанного таутомера, где фрагмент

в формуле

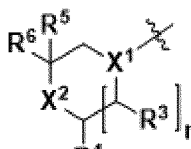
I представляет собой

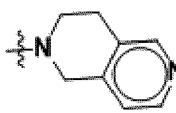
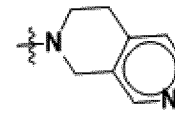
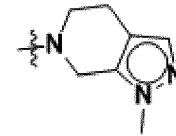
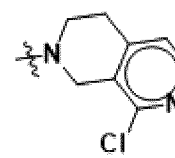


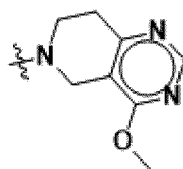
или



В настоящем документе в качестве варианта реализации 14 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль

указанного соединения или указанного таутомера, где фрагмент  в формуле

I представляет собой , , ,  или



В настоящем документе в качестве варианта реализации 15 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-14 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

X^3 представляет собой CH .

В настоящем документе в качестве варианта реализации 16 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-14 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

X^3 представляет собой N .

В настоящем документе в качестве варианта реализации 17 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-16 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^1 представляет собой метил, этил, пропил, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, циклопропил или циклогексил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 18 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-16 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^1 представляет собой метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 19 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-18 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^2 представляет собой H , метил, трифторметил или циклопропил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 20 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-18 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^2 представляет собой метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 21 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-20 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^3 представляет собой H или метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 22 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-20 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^3 представляет собой H.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 23 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-22 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^4 представляет собой H или метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 24 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-22 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^4 представляет собой H.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 25 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-22 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^4 представляет собой метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 26 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-25 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^5 представляет собой H или метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 27 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-25 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^5 представляет собой H.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 28 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-27 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

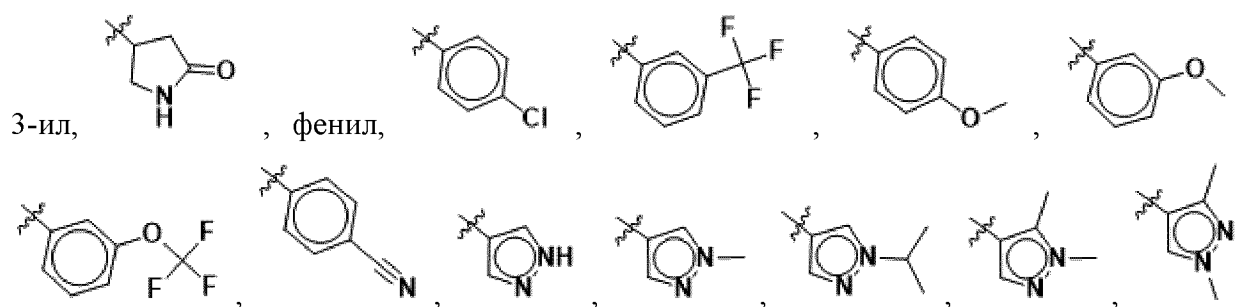
R^6 представляет собой дифторметил, трифторметил, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, диметиламино, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, необязательно замещенный циклопропил, необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный оксетанил, необязательно замещенный азетидинил, необязательно замещенный тетрагидрофуранил, необязательно замещенный пирролидинил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный имидазолил, необязательно замещенный 1,3-оксазолил, необязательно замещенный 1,2,4-оксадиазолил, необязательно замещенный 1,3,4-оксадиазолил, необязательно замещенный тиофенил, необязательно замещенный тиазолил,

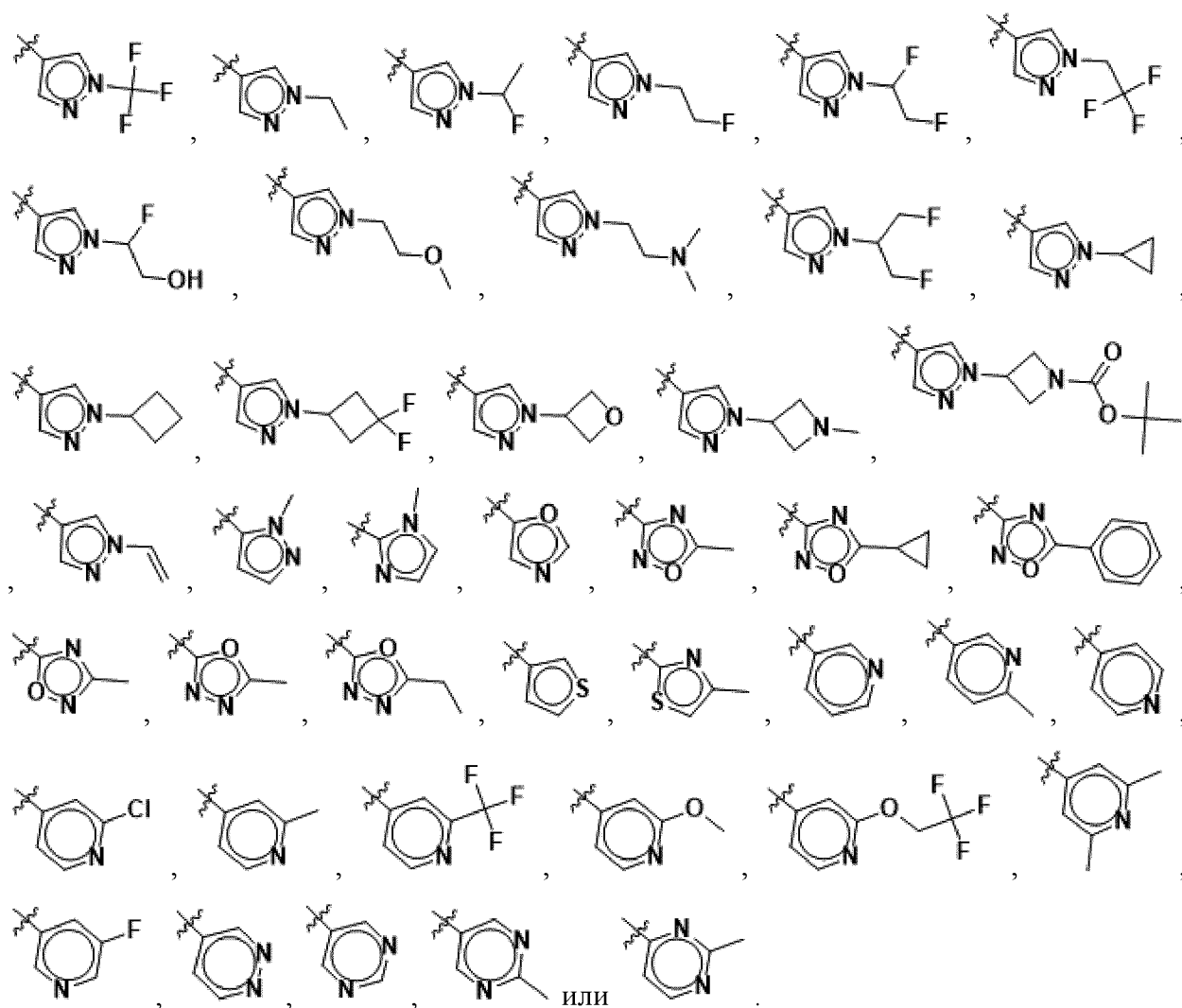
необязательно замещенный пиридинил, optionally замещенный пиридазинил или optionally замещенный пиримидинил.

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой дифторметил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-CH_2CF_3$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой диметиламино. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-C(=O)OCH_2CH_3$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный циклопропил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный циклобутил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный оксетанил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный азетидинил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный пирролидинил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный пиразолил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный имидазолил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный 1,3-оксазолил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный 1,2,4-оксадиазолил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный 1,3,4-оксадиазолил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный тиофенил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный тиазолил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный пиридинил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный пиридазинил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой optionally замещенный пиримидинил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 29 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-27 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

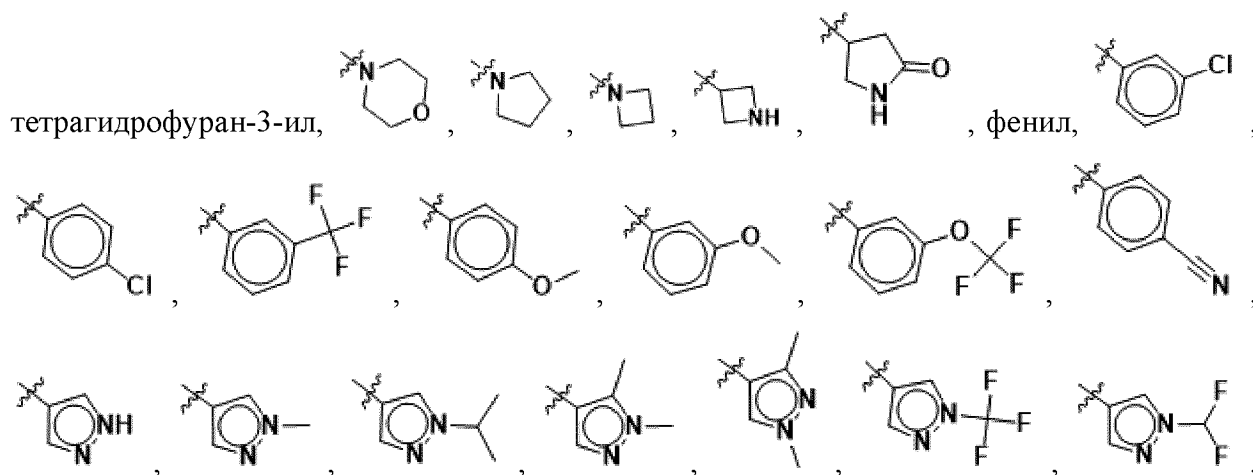
R^6 представляет собой дифторметил, трифторметил, $-CH_2CF_3$, диметиламино, $-C(=O)OCH_2CH_3$, циклопропил, циклобутил, оксетан-2-ил, азетидин-1-ил, тетрагидрофуран-

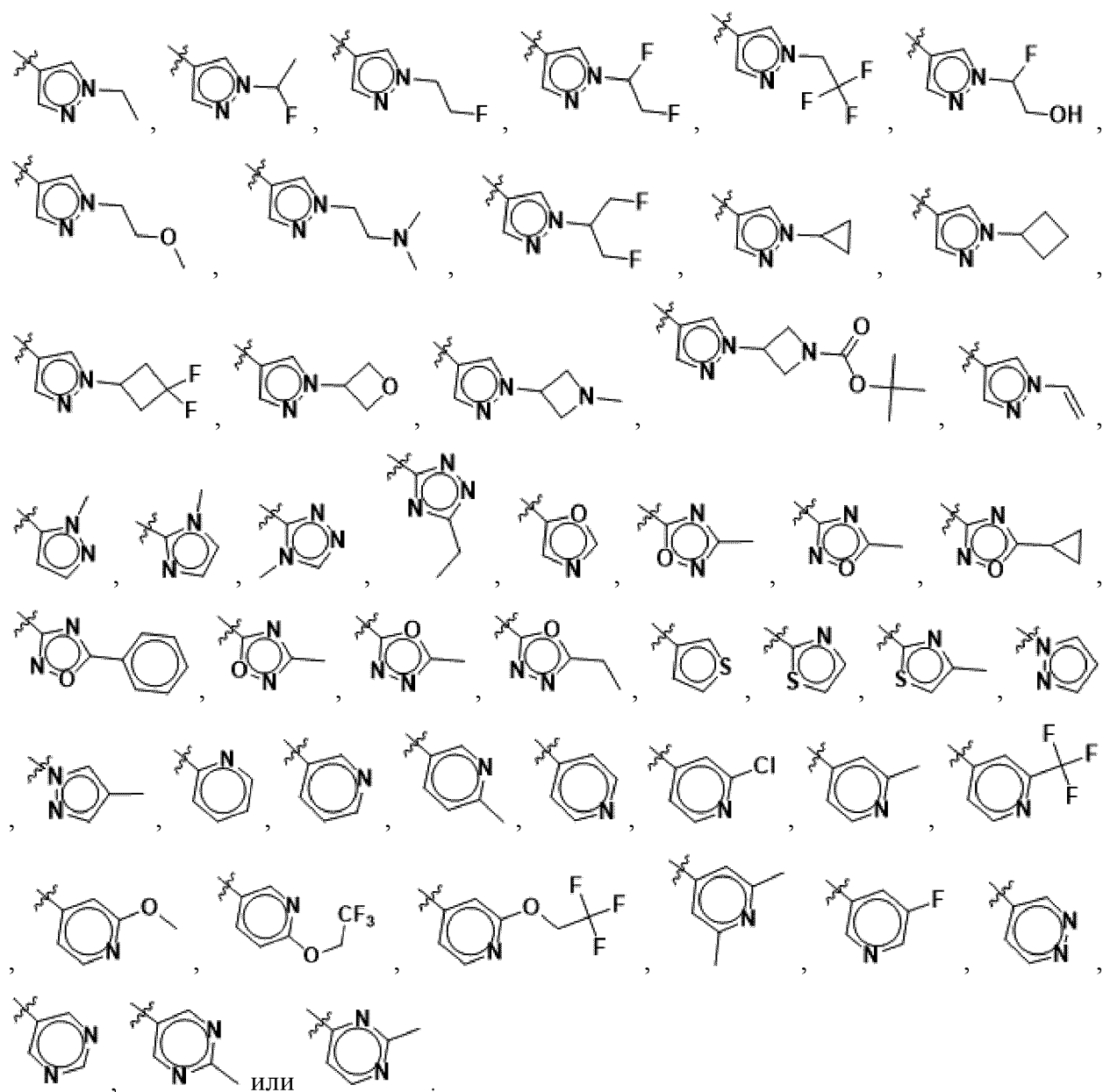




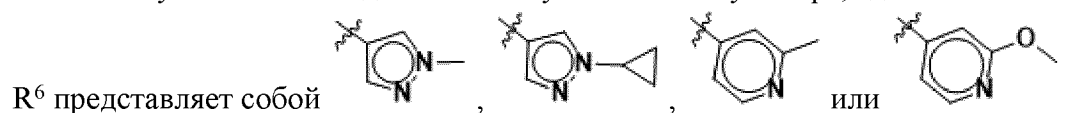
В настоящем документе в качестве варианта реализации 30 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-27 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^6 представляет собой этил, фторметил, дифторметил, трифторметил, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, диметиламино, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, циклопропил, циклобутил, оксетан-2-ил, азетидин-1-ил,





В настоящем документе в качестве варианта реализации 31 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-27 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В настоящем документе в качестве варианта реализации 32 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-31 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^7 представляет собой необязательно замещенный C_{5-6} циклоалкил, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 6-членный гетероарил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 33 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-31 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^7 представляет собой необязательно замещенный C_{5-6} циклоалкил, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный пиридинил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 34 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-31 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^7 представляет собой необязательно замещенный фенил.

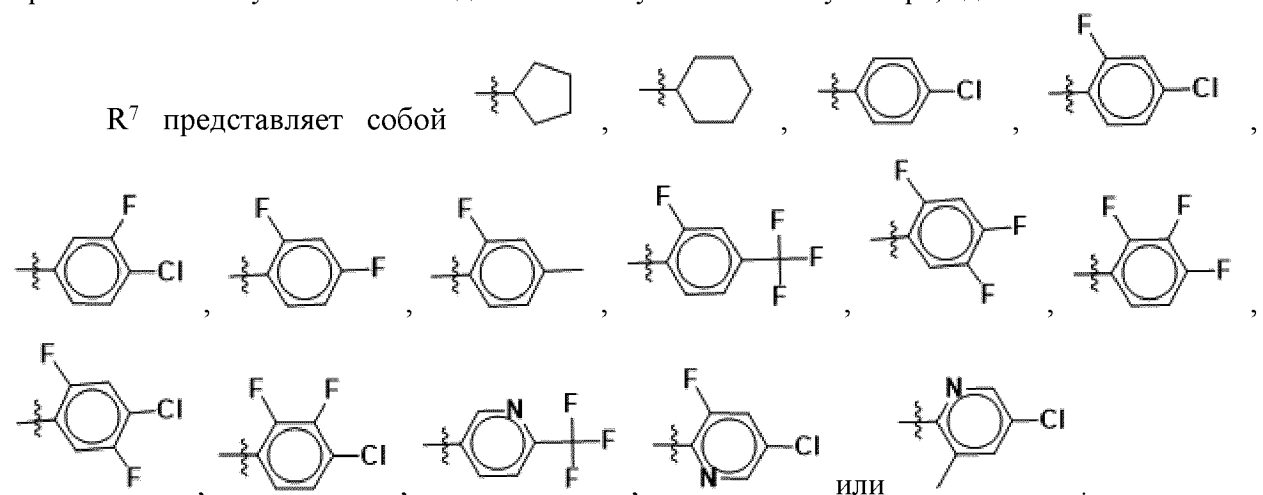
В настоящем документе в качестве варианта реализации 35 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-31 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^7 представляет собой необязательно замещенный пиридинил.

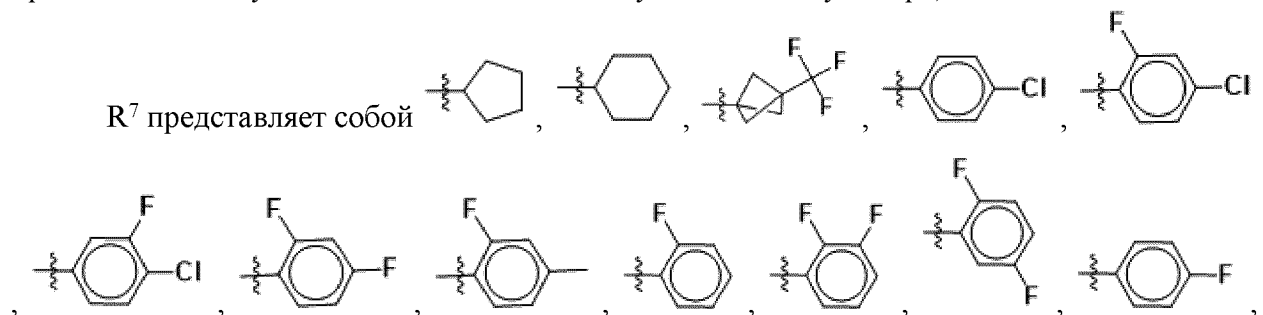
В настоящем документе в качестве варианта реализации 36 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-31 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

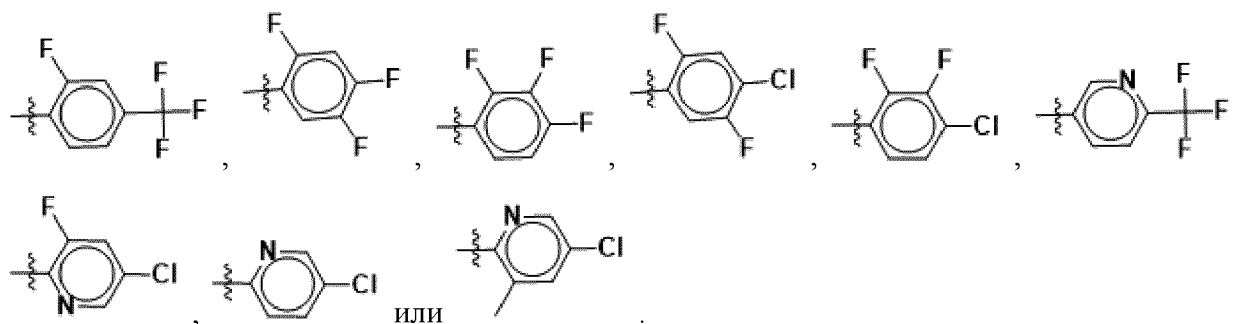
R^7 представляет собой необязательно замещенный C_{5-6} циклоалкил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 37 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-31 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

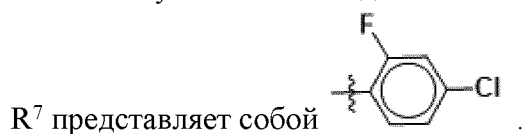


В настоящем документе в качестве варианта реализации 38 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-31 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где





В настоящем документе в качестве варианта реализации 39 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-31 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В настоящем документе в качестве варианта реализации 40 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-12 и 15-39 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где n равен 0.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 41 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-39 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где n равен 1.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 42 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4(3H)-хиназолинон;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4(3H)-хиназолинон;

5-(4-хлорфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлорфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-3-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-

морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-5-(2,3,4-трифторфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-5-(2,4,5-трифторфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(2-фтор-4-метилфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(5-хлор-3-фтор-2-пиридирил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4(3H)-хиназолинон;
 2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-5-(6-(трифторметил)-3-пиридирил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-циклогексил-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-3-(2,2,2-трифторэтил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-циклопропил-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 ± 5-(5-хлор-3-фтор-2-пиридирил)-2-метил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,5R)-5-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,5R)-5-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,6R)-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,6S)-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,6R)-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-

морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(4-пиридазинил)-4-
 морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(5-пиримидинил)-4-
 морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-
 морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(2,2,2-трифторэтил)-4-
 морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(тиофен-3-
 ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(3-тиофенил)-4-
 морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-
 морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-
 морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-
 морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-
 морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(6-метил-3-пиридинил)-4-
 морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-
 морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-
 морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(2-метил-4-пиримидинил)-4-
 морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(2-метил-5-пиримидинил)-4-
 морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(2-метил-5-пиримидинил)-4-
 морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-
 2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-
 2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-
 диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(5-фтор-3-пиридинил)-4-морфолинил)-2,3-

диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,6S)-2-метил-6-(3-тиофенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,6R)-2-метил-6-(3-тиофенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,6S)-2-метил-6-(3-тиофенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,6R)-2-метил-6-(3-тиофенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(2,6-диметил-4-пиридирил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(2,6-диметил-4-пиридирил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(4-метоксифенил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(4-метоксифенил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(3-метоксифенил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(3-метоксифенил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(2-метокси-4-пиридирил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(2-метокси-4-пиридирил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(4-хлорфенил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(4-хлорфенил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(2-хлор-4-пиридирил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(2-хлор-4-пиридирил)-4-морфолинил)-2,3-

диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

4-(4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-2-морфолинил)бензонитрил;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(3-(трифторметил)фенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(3-(трифторметил)фенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(2-(трифторметил)-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(3-(трифторметокси)фенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(3-(трифторметокси)фенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3S)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3R)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3,4-дигидро-2,6-нафтиридин-2(1H)-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(1,3-оксазол-5-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(5-оксо-3-пирролидинил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3S)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3R)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3-(диметиламино)-1-пиперидинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

7-(3-(1-азетидинил)-1-пиперидинил)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-

диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3R)-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3S)-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3S)-3-(4-пиридинил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3R)-3-(4-пиридинил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

7-(8-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5'-(4-хлор-2-фторфенил)-4-метокси-2',3'-диметил-7,8-дигидро-5H-[6,7'-бипиридо[4,3-d]пиримидин]-4'(3'H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((3R)-4,4-дифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((3S)-4,4-дифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(трифторметил)-1-пирролидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3-(дифторметил)-1-пирролидинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(3-пиридинил)-1-пирролидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(2-пропанил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(3-оксетанил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(1-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(1-фтор-2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-4-

морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(1,3-дифтор-2-пропанил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

2-метил-2-пропанил-3-(4-((2S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-2-морфолинил)-1H-пиразол-1-ил)-1-азетидинкарбоксилат;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(1,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-этенил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(1-метил-3-азетидинил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(6-метил-3-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(6-метил-3-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-циклопропил-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-(трифторметил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-этил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-(трифторметил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-этил-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-этил-2-метил-7-((2S)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-этил-2-метил-7-((2R)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-этил-2-метил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(2,4-дифторфенил)-3-этил-2-метил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

7-((2S)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-5-(2,4-дифторфенил)-3-этил-2-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(5-хлор-3-фтор-2-пиридирил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(дифторметил)-4-морфолинил)-2-метил-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-фенил-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-циклогексил-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-циклопентил-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он и 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,4R)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

этил-(2R,4S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат и этил-(2S,4R)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат;

этил-(2S,4S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат и этил-

(2R,4R)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридирил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридирил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(6-метилпиридин-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R,4S)-2-(2-метокси-4-пиридирил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,4R)-2-(2-метокси-4-пиридирил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R,4R)-2-(2-метокси-4-пиридирил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,4S)-2-(2-метокси-4-пиридирил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4R)-2-(3-пиридирил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он и 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4S)-2-(3-пиридирил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(3-пиридирил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он; или

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(3-пиридирил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 43 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение, приведенное в **таблице А**.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 44 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение не является

5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-оном;

2,3-диметил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-оном;

5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-оном;

5-(2,4-дифторфенил)-7-(2-(2-метоксипиридин-4-ил)морфолино)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-оном;

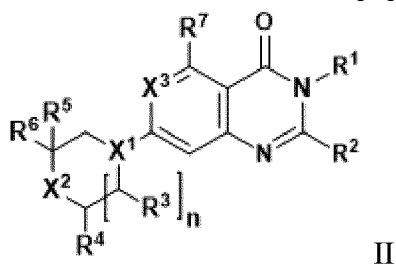
2,3-диметил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолино)-5-(6-(трифторметил)пиридин-

3-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-оном;

2,3-диметил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-оном;

2,3-диметил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолино)-5-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-оном; или 7-(2-(2-метоксипиридин-4-ил)морфолино)-2,3-диметил-5-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-оном.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 45 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы II



где

n равен 1;

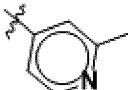
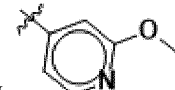
X¹ представляет собой CH или N;

X² представляет собой O;

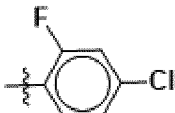
X³ представляет собой N;

R¹ и R² оба представляют собой метил;

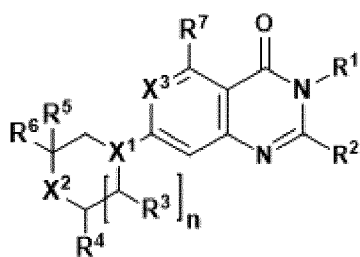
каждый R³, R⁴ и R⁵ представляет собой H;

R⁶ представляет собой  или ; и

R⁷ представляет собой C₅₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, фенил или 6-членный гетероарил; причем R⁷ дополнительно необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила;

при условии, что R⁷ не является .

В настоящем документе в качестве варианта реализации 46 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы II



II

где

n равен 1;

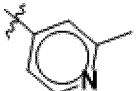
X¹ представляет собой СН или N;

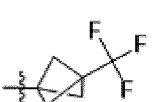
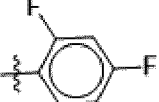
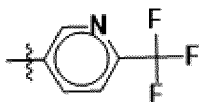
X² представляет собой O;

X³ представляет собой N;

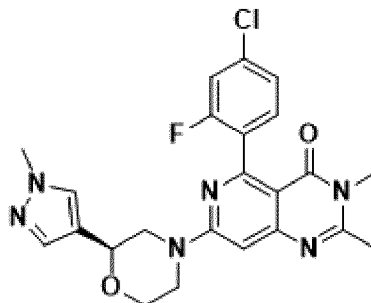
R¹ и R² оба представляют собой метил;

каждый R³, R⁴ и R⁵ представляет собой H;

R⁶ представляет собой  или  ; и

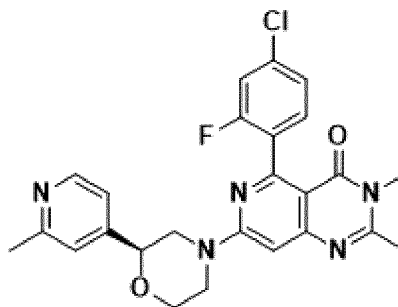
R⁷ представляет собой ,  или .

В настоящем документе в качестве варианта реализации 47 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом



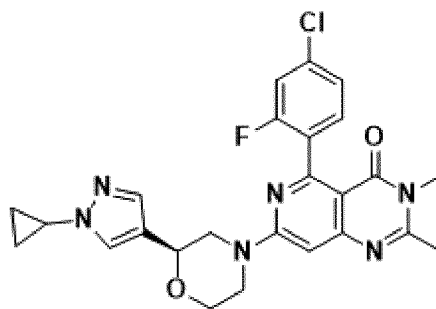
указанное соединение представляет собой

В настоящем документе в качестве варианта реализации 48 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом



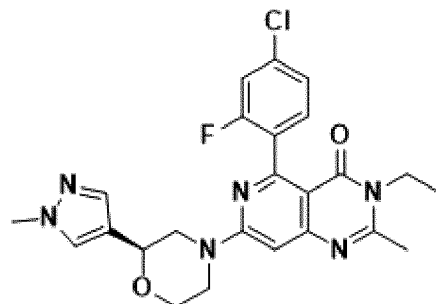
указанное соединение представляет собой

В настоящем документе в качестве варианта реализации 49 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом



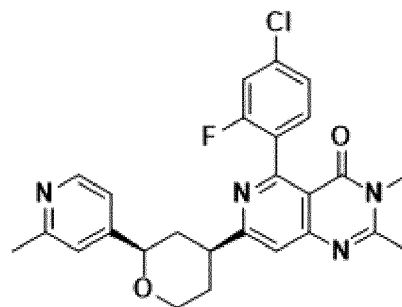
указанное соединение представляет собой

В настоящем документе в качестве варианта реализации 50 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом



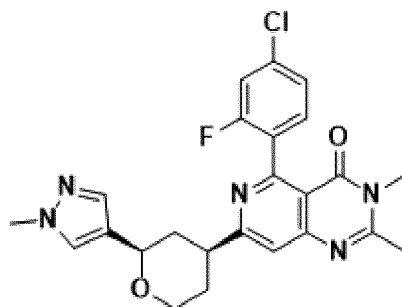
указанное соединение представляет собой

В настоящем документе в качестве варианта реализации 51 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом



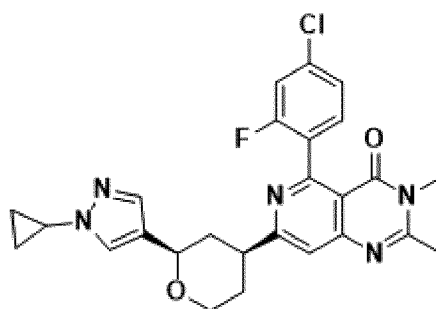
указанное соединение представляет собой

В настоящем документе в качестве варианта реализации 52 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом



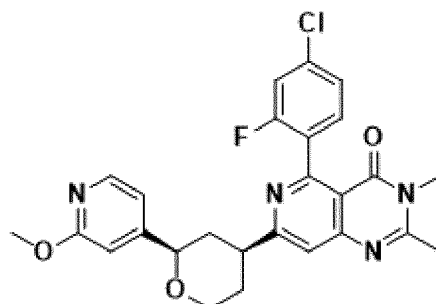
указанное соединение представляет собой

В настоящем документе в качестве варианта реализации 53 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом



указанное соединение представляет собой

В настоящем документе в качестве варианта реализации 54 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом



указанное соединение представляет собой

Примеры соединений согласно изобретению представлены ниже в **таблице А**. В некоторых вариантах реализации соединение формулы I представляет собой соединение, представленное в **таблице А**. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение, такое как изображено в **таблице А**, или его фармацевтически приемлемая соль.

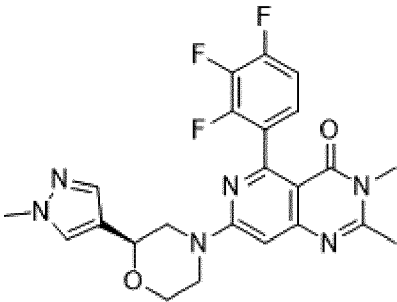
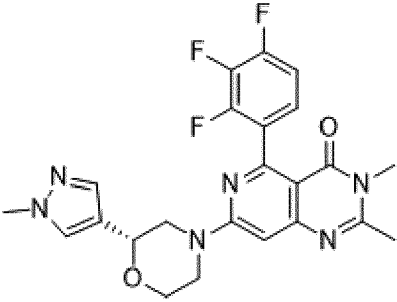
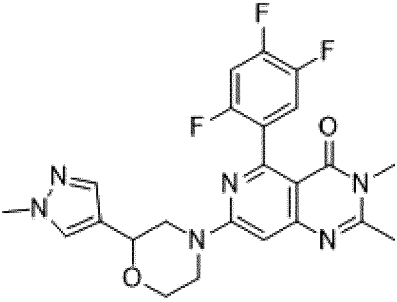
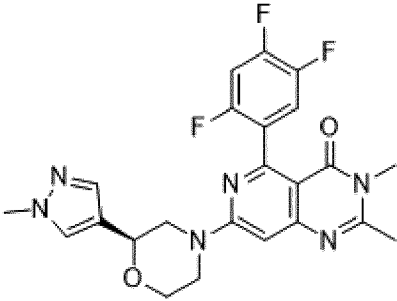
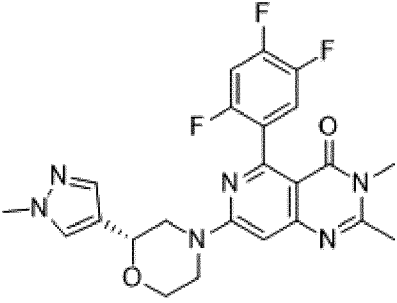
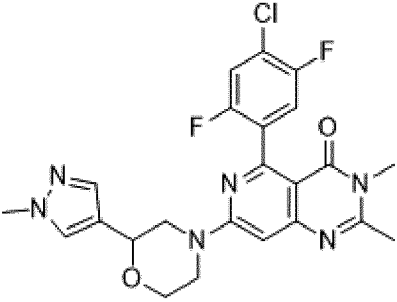
Таблица А. Примеры соединений

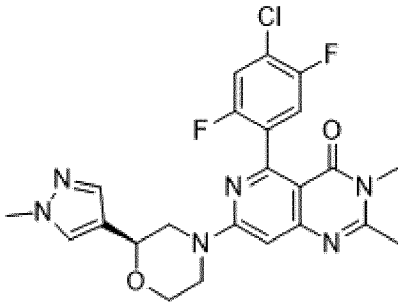
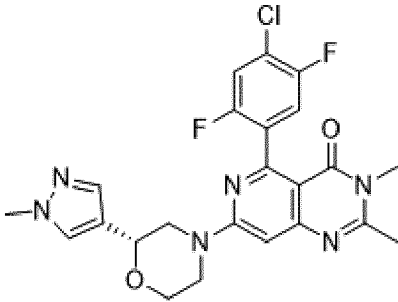
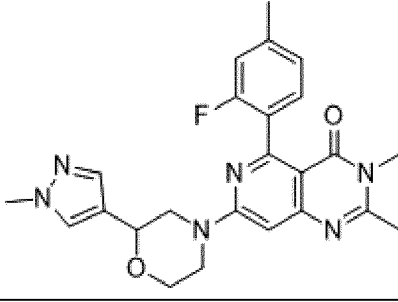
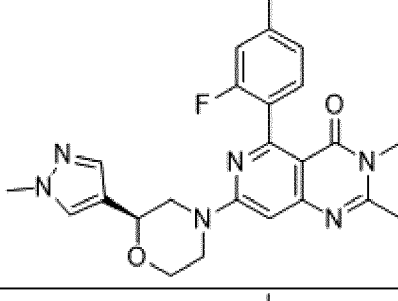
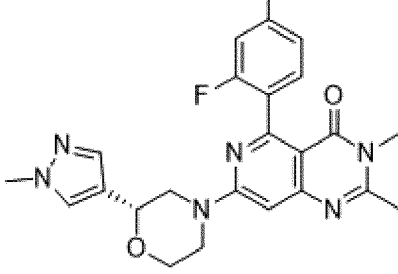
I #	Структура
I-1	
I-2	

I #	Структура
I-3	
I-4	

I #	Структура
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	

I #	Структура
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	

I #	Структура
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	

I #	Структура
I-23	
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	

I #	Структура
I-28	
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	

I #	Структура
I-33	
I-34	
I-35	
I-36	
I-37	
I-38	

I #	Структура
I-39	
I-40	
I-41	
I-42	
I-43	

I #	Структура
I-44	
I-45	
I-46	
I-47	
I-48	
I-49	

I #	Структура
I-50	
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	
I-55	

I #	Структура
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	
I-60	
I-61	

I #	Структура
I-62	
I-63	
I-64	
I-65	
I-66	

I #	Структура
I-67	
I-68	
I-69	
I-70	
I-71	

I #	Структура
I-72	
I-73	
I-74	
I-75	
I-76	
I-77	

I #	Структура
I-78	
I-79	
I-80	
I-81	
I-82	

I #	Структура
I-83	
I-84	
I-85	
I-86	
I-87	

I #	Структура
I-88	
I-89	
I-90	
I-91	
I-92	
I-93	

I #	Структура
I-94	
I-95	
I-96	
I-97	
I-98	
I-99	

I #	Структура
I-100	
I-101	
I-102	
I-103	
I-104	
I-105	

I #	Структура
I-106	
I-107	
I-108	
I-109	
I-110	
I-111	

I #	Структура
I-112	
I-113	
I-114	
I-115	
I-116	
I-117	

I #	Структура
I-118	
I-119	
I-120	
I-121	
I-122	
I-123	

I #	Структура
I-124	
I-125	
I-126	
I-127	
I-128	
I-129	

I #	Структура
I-130	
I-131	
I-132	
I-133	
I-134	
I-135	

I #	Структура
I-136	
I-137	
I-138	
I-139	
I-140	
I-141	

I #	Структура
I-142	
I-143	
I-144	
I-145	
I-146	

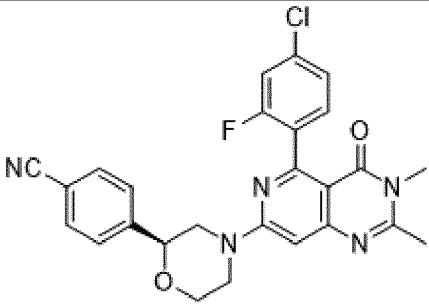
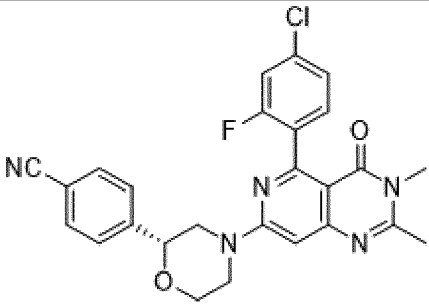
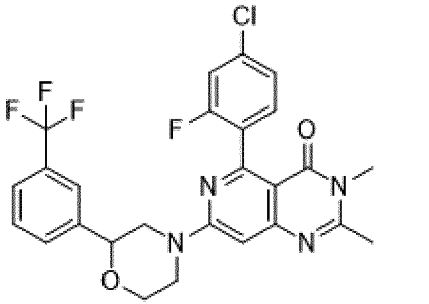
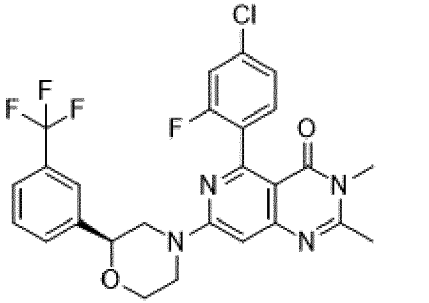
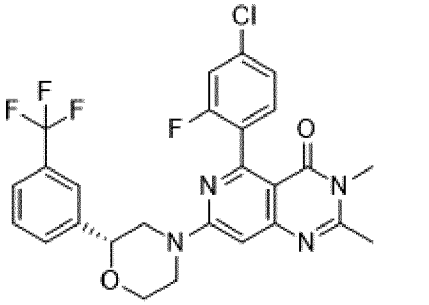
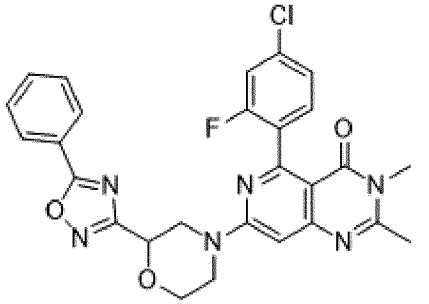
I #	Структура
I-147	
I-148	
I-149	
I-150	
I-151	

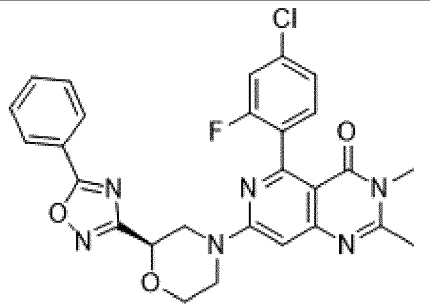
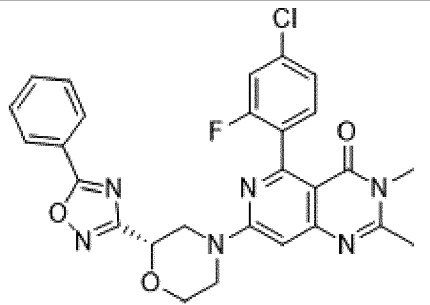
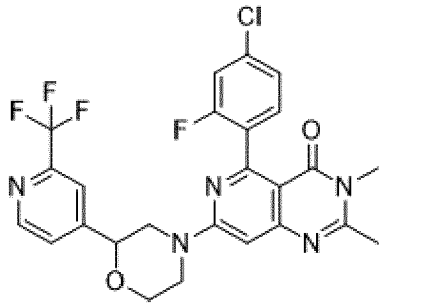
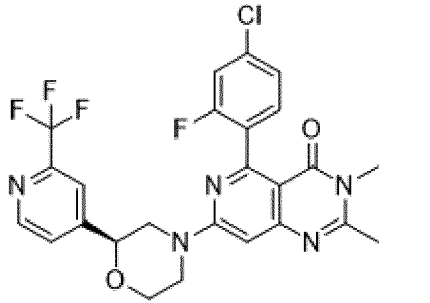
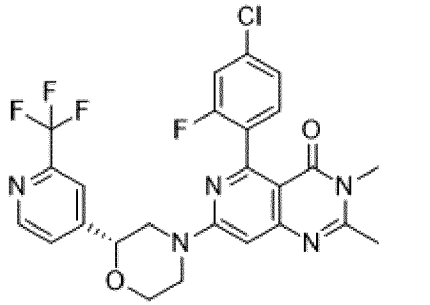
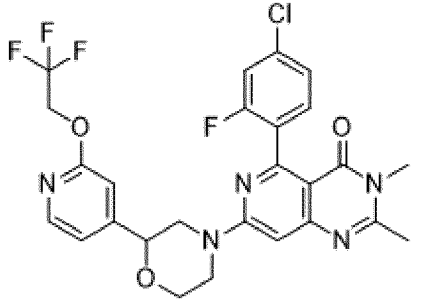
I #	Структура
I-152	
I-153	
I-154	
I-155	
I-156	
I-157	

I #	Структура
I-158	
I-159	
I-160	
I-161	
I-162	
I-163	

I #	Структура
I-164	
I-165	
I-166	
I-167	
I-168	
I-169	

I #	Структура
I-170	
I-171	
I-172	
I-173	
I-174	
I-175	

I #	Структура
I-176	
I-177	
I-178	
I-179	
I-180	
I-181	

I #	Структура
I-182	
I-183	
I-184	
I-185	
I-186	
I-187	

I #	Структура
I-188	
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	
I-193	

I #	Структура
I-194	
I-195	
I-196	
I-197	
I-198	
I-199	

I #	Структура
I-200	
I-201	
I-202	
I-203	
I-204	
I-205	

I #	Структура
I-206	
I-207	
I-208	
I-209	
I-210	
I-211	

I #	Структура
I-212	
I-213	
I-214	
I-215	
I-216	
I-217	

I #	Структура
I-218	
I-219	
I-220	
I-221	
I-222	
I-223	

I #	Структура
I-224	
I-225	
I-226	
I-227	
I-228	

I #	Структура
I-229	
I-230	
I-231	
I-232	
I-233	
I-234	

I #	Структура
I-235	
I-236	
I-237	
I-238	
I-239	
I-240	

I #	Структура
I-241	
I-242	
I-243	
I-244	
I-245	

I #	Структура
I-246	
I-247	
I-248	
I-249	
I-250	

I #	Структура
I-251	
I-252	
I-253	
I-254	
I-255	

I #	Структура
I-256	
I-257	
I-258	
I-259	
I-260	

I #	Структура
I-261	
I-262	
I-263	
I-264	
I-265	

I #	Структура
I-266	
I-267	
I-268	
I-269	
I-270	

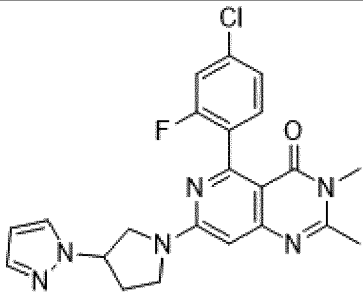
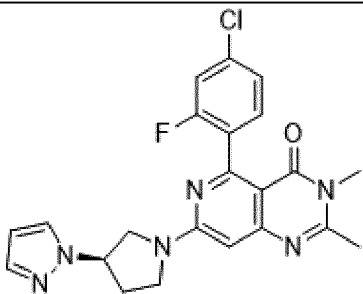
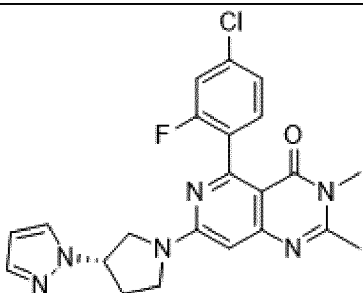
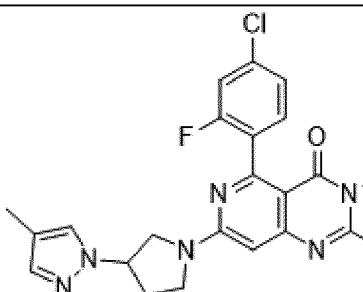
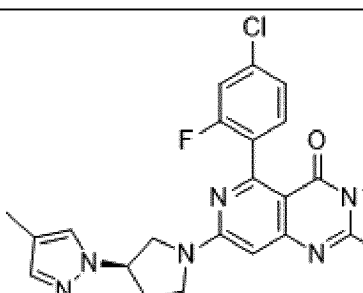
I #	Структура
I-271	
I-272	
I-273	
I-274	
I-275	

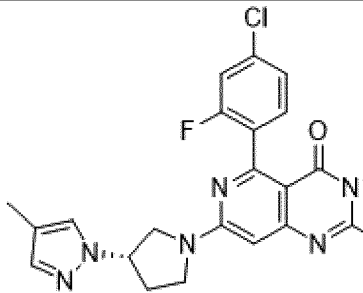
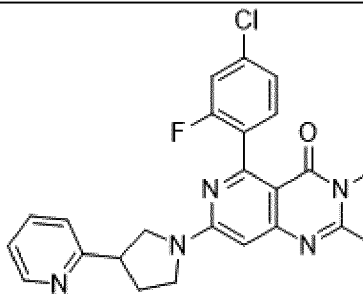
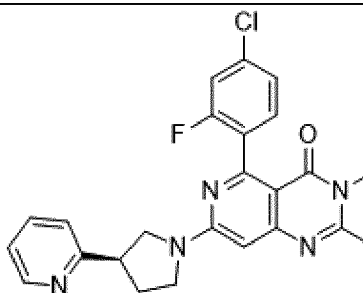
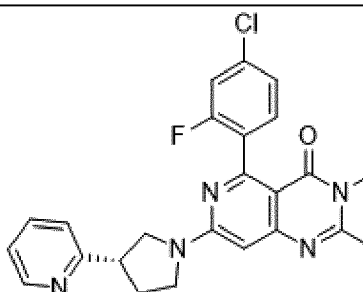
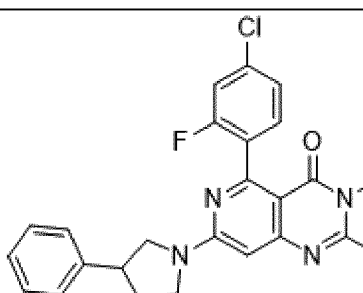
I #	Структура
I-276	
I-277	
I-278	
I-279	
I-280	

I #	Структура
I-281	
I-282	
I-283	
I-284	
I-285	

I #	Структура
I-286	
I-287	
I-288	
I-289	
I-290	

I #	Структура
I-291	
I-292	
I-293	
I-294	
I-295	

I #	Структура
I-296	
I-297	
I-298	
I-299	
I-300	

I #	Структура
I-301	
I-302	
I-303	
I-304	
I-305	

I #	Структура
I-306	
I-307	
I-308	
I-309	
I-310	

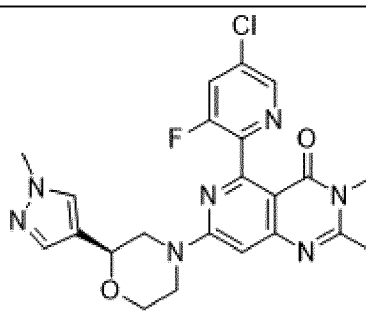
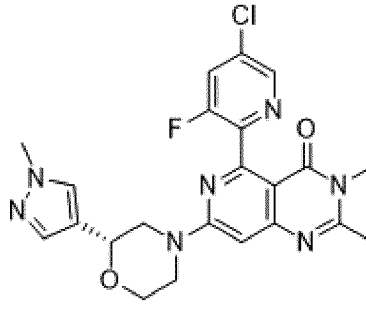
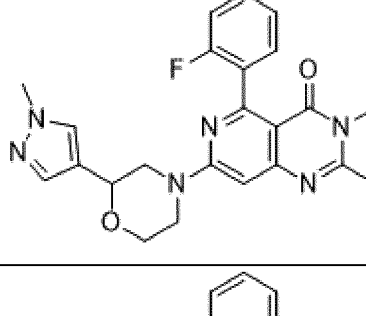
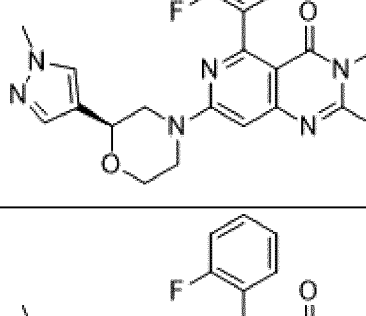
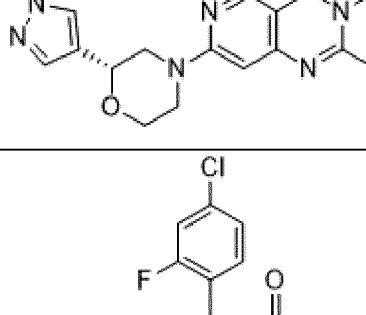
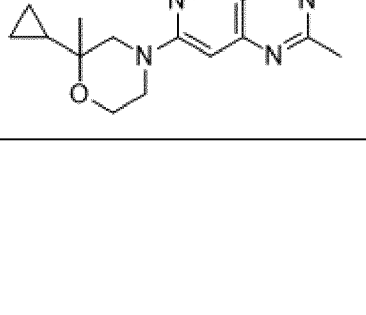
I #	Структура
I-311	
I-312	
I-313	
I-314	
I-315	

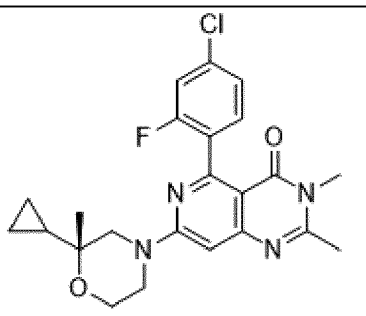
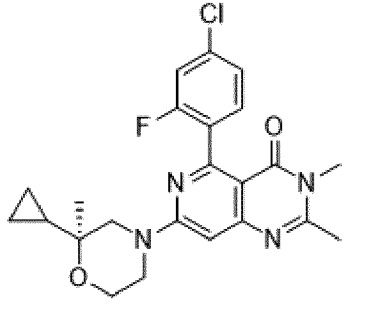
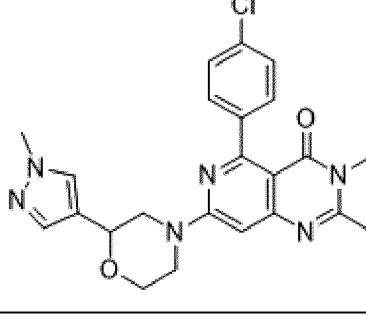
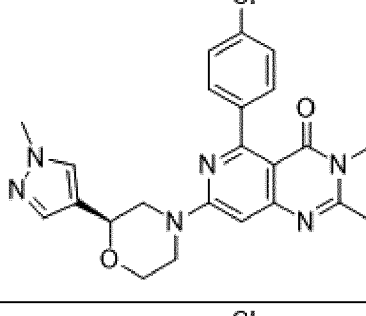
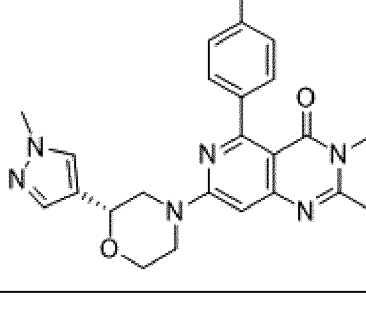
I #	Структура
I-316	
I-317	
I-318	
I-319	
I-320	

I #	Структура
I-321	
I-322	
I-323	
I-324	
I-325	

I #	Структура
I-326	
I-327	
I-328	
I-329	
I-330	

I #	Структура
I-331	
I-332	
I-333	
I-334	
I-335	

I #	Структура
I-336	
I-337	
I-338	
I-339	
I-340	
I-341	

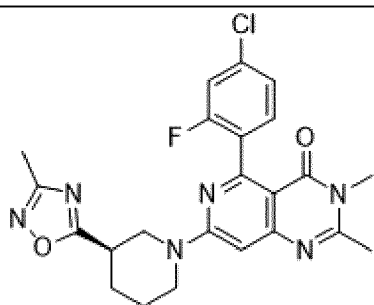
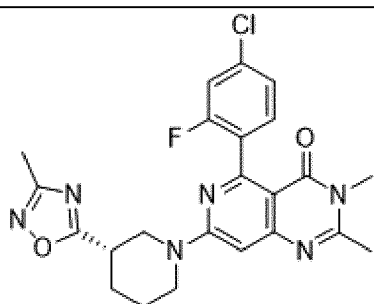
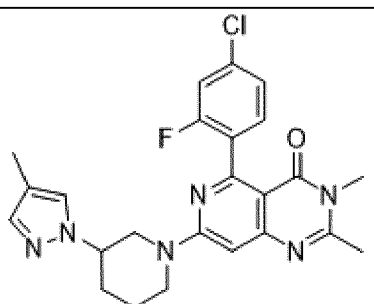
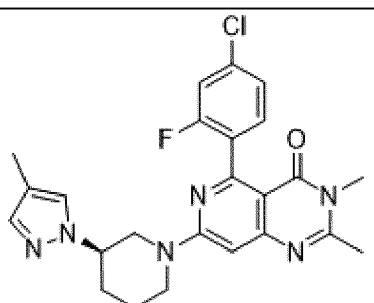
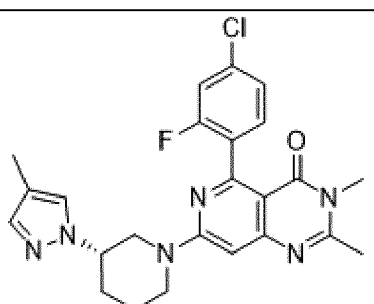
I #	Структура
I-342	
I-343	
I-344	
I-345	
I-346	

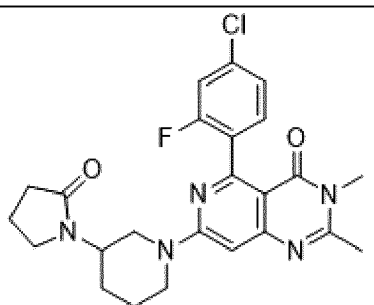
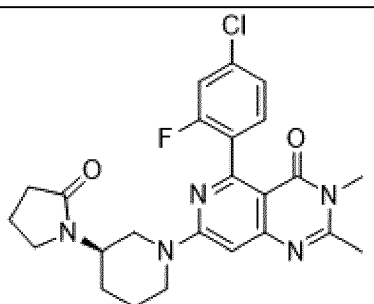
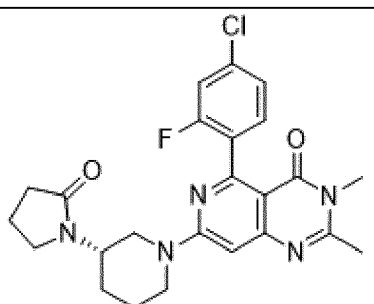
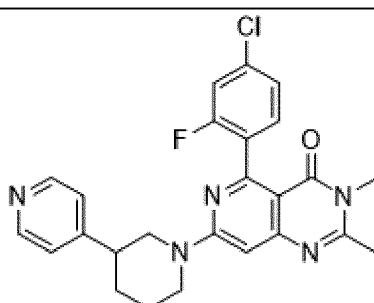
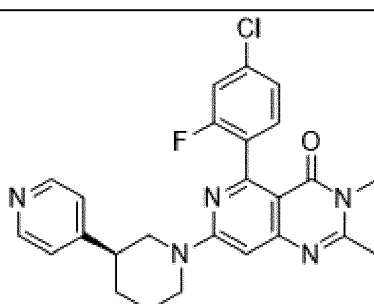
I #	Структура
I-347	
I-348	
I-349	
I-350	
I-351	

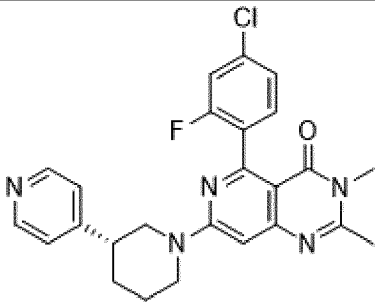
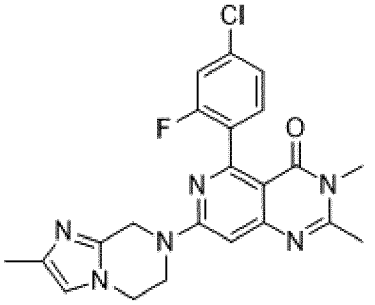
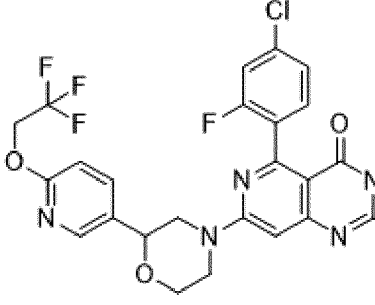
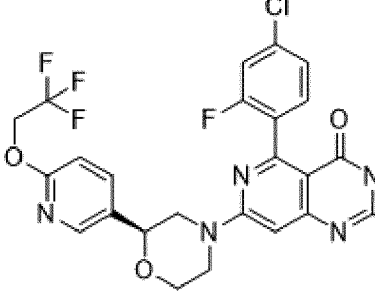
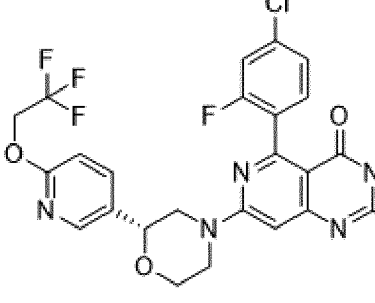
I #	Структура
I-352	
I-353	
I-354	
I-355	
I-356	

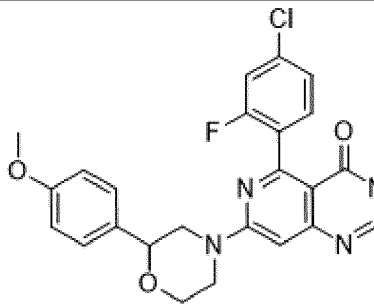
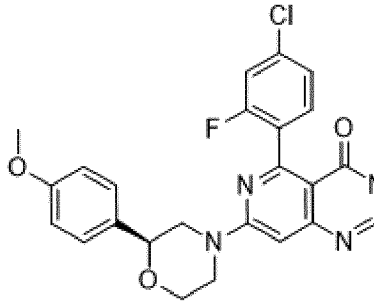
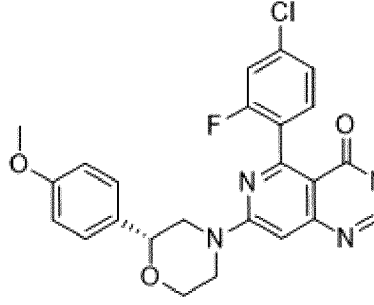
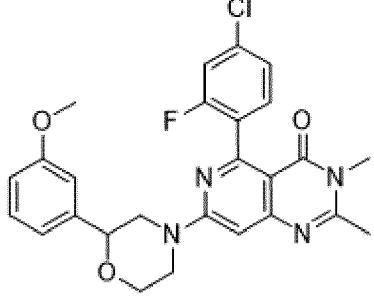
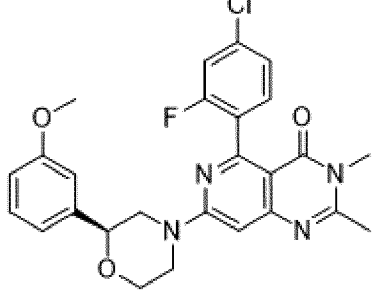
I #	Структура
I-357	
I-358	
I-359	
I-360	
I-361	
I-362	

I #	Структура
I-363	
I-364	
I-365	
I-366	
I-367	

I #	Структура
I-368	
I-369	
I-370	
I-371	
I-372	

I #	Структура
I-373	
I-374	
I-375	
I-376	
I-377	

I #	Структура
I-378	
I-379	
I-380	
I-381	
I-382	

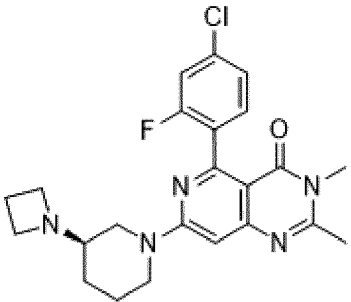
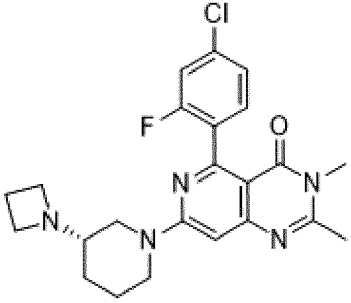
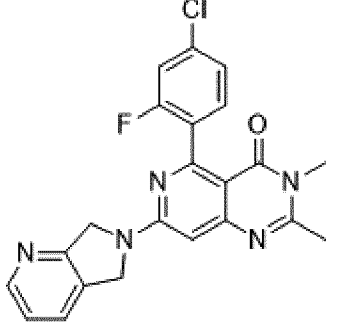
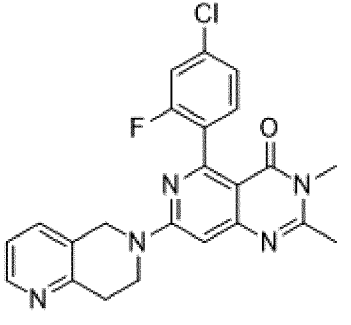
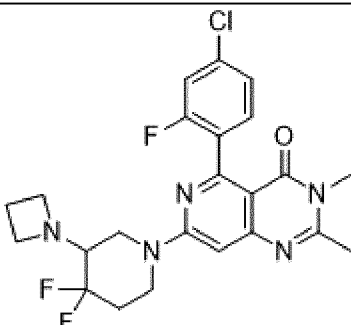
I #	Структура
I-383	
I-384	
I-385	
I-386	
I-387	

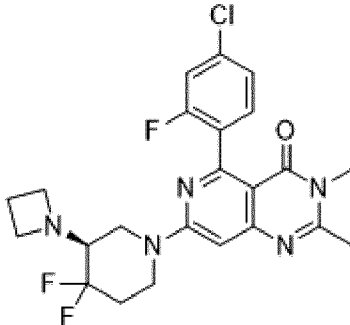
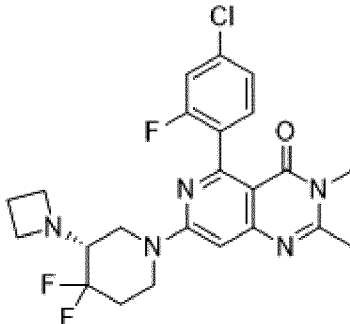
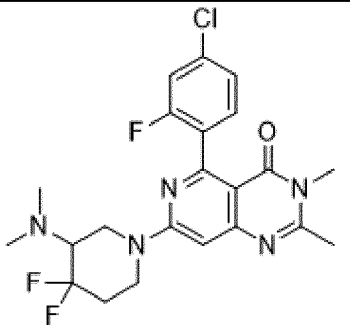
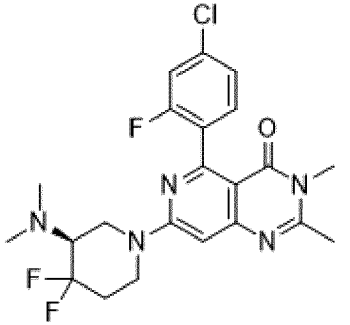
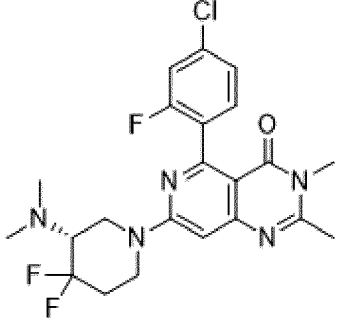
I #	Структура
I-388	
I-389	
I-390	
I-391	
I-392	

I #	Структура
I-393	
I-394	
I-395	
I-396	
I-397	

I #	Структура
I-398	
I-399	
I-400	
I-401	
I-402	

I #	Структура
I-403	
I-404	
I-405	
I-406	
I-407	

I #	Структура
I-408	
I-409	
I-410	
I-411	
I-412	

I #	Структура
I-413	
I-414	
I-415	
I-416	
I-417	

I #	Структура
I-418	
I-419	
I-420	
I-421	
I-422	

I #	Структура
I-423	
I-424	
I-425	
I-426	
I-427	

I #	Структура
I-428	
I-429	
I-430	
I-431	
I-432	

I #	Структура
I-433	
I-434	
I-435	
I-436	
I-437	

I #	Структура
I-438	
I-439	
I-440	
I-441	
I-442	

I #	Структура
I-443	
I-444	
I-445	
I-446	
I-447	

I #	Структура
I-448	
I-449	
I-450	
I-451	
I-452	

I #	Структура
I-453	
I-454	
I-455	
I-456	
I-457	

I #	Структура
I-458	
I-459	
I-460	
I-461	
I-462	

I #	Структура
I-463	
I-464	
I-465	
I-466	
I-467	

I #	Структура
I-468	
I-469	
I-470	
I-471	
I-472	

I #	Структура
I-473	
I-474	
I-475	
I-476	
I-477	

I #	Структура
I-478	
I-479	
I-480	
I-481	
I-482	

I #	Структура
I-483	
I-484	
I-485	
I-486	
I-487	

I #	Структура
I-488	
I-489	
I-490	
I-491	
I-492	

I #	Структура
I-493	
I-494	
I-495	
I-496	
I-497	

I #	Структура
I-498	
I-499	
I-500	
I-501	

I #	Структура
I-502	
I-503	
I-504	
I-505	
I-506	

Выше исключительно в общем виде приведены определенные аспекты настоящего изобретения, и они не предназначены для ограничения или не должны рассматриваться в качестве ограничивающих изобретение каким-либо образом.

СОСТАВ И СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ

Несмотря на то, что в рамках описанных применений допускается введение соединения, описанного в настоящем документе, по отдельности, обычно вводимое

соединение обеспечивают в качестве активного ингредиента в фармацевтической композиции. Таким образом, в одном из вариантов реализации в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как разбавители, носители, адъюванты и т.д., и при желании с другими активными ингредиентами. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, том I и том II, двадцать второе издание, под редакцией Loyd V. Allen Jr., Philadelphia, PA, Pharmaceutical Press, 2012; Pharmaceutical Dosage Forms (тома 1-3), Liberman et al., ред., Marcel Dekker, New York, NY, 1992; Handbook of Pharmaceutical Excipients (3е изд.), под редакцией Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, 2000; Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms (Drug Discovery), первое издание, под редакцией GD Tovey, Royal Society of Chemistry, 2018. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе.

Соединение(-я), описанное(-ые) в настоящем документе, можно вводить любым подходящим способом в виде фармацевтической композиции, предназначенной для указанного способа, и в дозе, эффективной для предполагаемого способа лечения. Соединения и композиции, предложенные в настоящем документе, можно вводить, например, перорально, через слизистую, местно, чрескожно, ректально, внутривенно, парентерально, интраназально, внутрь сосудов, внутривенно, внутриартериально, интраперитонеально, интратекально, подкожно, под язык, внутримышечно, внутригрудно, внутривагинально или способами инфузии, в стандартных лекарственных составах, содержащих традиционные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Фармацевтическая композиция может присутствовать, например, в виде таблетки, жевательной таблетки, минитаблетки, капсуловидной таблетки, пилюли, драже, твердой капсулы, мягкой капсулы, желатиновой капсулы, гранулы, порошка, пастилки, пластыря, крема, геля, саше, пластыря с микроиглами, сиропа, ароматизированного сиропа, экстракта, капель, инъекционного раствора, эмульсии, микроэмульсии, мази, аэрозоля, водной суспензии или масляной суспензии. Фармацевтическую композицию, как правило, получают в виде стандартной лекарственной формы, содержащей конкретное количество активного ингредиента.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 55 предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного таутомера и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 56 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая

композиция согласно варианту реализации 55 для применения в качестве лекарственного средства.

Фармацевтически приемлемые композиции

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. Количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению является таким, что оно эффективно и на поддающемся измерению уровне активирует белок TREM2 или его мутант в биологическом образце или у пациента. В определенных вариантах реализации количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению является таким, что оно эффективно и на поддающемся измерению уровне активирует белок TREM2 или его мутант в биологическом образце или у пациента. В определенных вариантах реализации композиция согласно изобретению получена с возможностью введения пациенту, нуждающемуся в указанной композиции. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению получена с возможностью перорального введения пациенту.

Композиции согласно настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, в виде ингаляционного распыляемого состава, местно, ректально, интраназально, трансбуккально, внутривагинально или при помощи имплантируемого резервуара. Термин «парентеральный» в настоящем документе включает способы подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, интрасиновиальной, внутригрудинной, интратекальной, внутripеченочной, внутриочаговой и интракраниальной инъекции или инфузии. Предпочтительно, композиции вводят перорально, интраперитонеально или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций согласно настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Указанные суспензии могут быть получены согласно способам, известным в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих агентов или увлажнителей и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых наполнителей и растворителей, которые можно применять, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды.

Для данной задачи можно применять любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, подходят для получения инъекционных препаратов так же, как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в частности, в полиоксиэтилированных формах. Указанные масляные растворы или суспензии также могут содержать разбавитель или диспергирующий агент на

основе длинноцепочечного спирта, такой как карбоксиметилцеллюлоза, или схожие диспергирующие агенты, которые обычно применяют для получения фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие традиционно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween, Span и другие эмульгаторы или агенты, повышающие биодоступность, которые обычно применяют для получения фармацевтически приемлемых твердых, жидких или иных лекарственных форм, также можно применять для получения состава.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь указанными, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения традиционно применяемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также, как правило, добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в виде капсул подходящие разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если для перорального применения требуются водные суспензии, то активный ингредиент объединяют с эмульгаторами и суспендирующими агентами. При желании, также можно добавлять определенные подсластители, вкусоароматические добавки или красители.

В качестве альтернативы, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить в виде суппозитория для ректального введения. Они могут быть получены смешением агента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре в прямой кишке и, таким образом, плавится в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. Указанные вещества включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также можно вводить местно, в частности, если мишень для лечения включает области или органы, легко доступные для местного нанесения, включая заболевания глаз, кожи или нижнего отдела кишечника. Подходящие местные составы легко получают для каждой(-го) из указанных областей или органов.

Местное нанесение в нижнем отделе кишечника может проводить при помощи состава в виде ректального суппозитория (см. выше) или подходящего состава в виде клизмы. Также можно применять местные чрескожные пластыри.

Для местных применений предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются указанными, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы, предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего

активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются указанными, минеральное масло, сорбитана моностеарат, полисорбат 60, воск на основе сложных цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде измельченных суспензий в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным pH или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным pH, либо с консервантом, таким как хлорид бензилалкония, либо без него. В качестве альтернативы, для офтальмологических применений фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде мази, такой как вазелин.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также можно вводить в виде интраназального распыляемого состава или путем ингаляции. Указанные композиции, которые получают согласно способам, хорошо известным в области фармацевтических составов, могут быть получены в виде растворов в физиологическом растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей всасывания для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных агентов, повышающих растворимость, или диспергирующих агентов.

Наиболее предпочтительно, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению получают с возможностью перорального введения. Указанные составы можно вводить совместно с пищей или отдельно. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят отдельно от пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят совместно с пищей.

Количество соединений согласно настоящему изобретению, которые можно объединять с веществами-носителями для получения композиции в виде стандартной лекарственной формы, может варьироваться в зависимости от хозяина, которого лечат, конкретного режима введения. Предпочтительно, предложенные композиции должны быть получены таким образом, чтобы можно было вводить дозировку соединения 0,01-100 мг/кг массы тела/день пациенту, принимающему указанные композиции.

Также следует понимать, что конкретная дозировка и режим лечения у любого конкретного пациента могут зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и выбор лечащего врача, и тяжесть конкретного заболевания, которое лечат. Количество соединения согласно настоящему изобретению в композиции также может зависеть от конкретного соединения в композиции.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Следует понимать, что, как обсуждается в настоящем документе (см, раздел «Определения»), соединения, описанные в настоящем документе, включают все стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли любой из приведенных выше форм или сольваты любой из приведенных выше форм. Соответственно, следует понимать, что в объем способов и применений, предложенных в настоящем изобретении, также включены способы и применения, в которых используют все указанные формы.

Помимо пригодности для лечения человека соединения, предложенные в настоящем документе, можно применять для ветеринарного лечения комнатных животных, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, включая млекопитающих, грызунов и т.д. Например, животных, включая лошадей, собак и кошек, можно лечить соединениями, предложенными в настоящем документе.

Не желая быть связанным какой-либо конкретной теорией, отмечают следующее: TREM2 задействован в нескольких процессах в миелоидных клетках, включая фагоцитоз, пролиферацию, выживание и регуляцию выработки воспалительных цитокинов. Ulrich and Holtzman 2016. В последние несколько лет TREM2 связали с несколькими заболеваниями. Например, одновременные мутации TREM2 и DAP12 связаны с аутосомно-рецессивным нарушением, болезнью Насу-Хакола, которая характеризуется костными кистами, истощением мышечной ткани и фенотипами демиелинизации. Guerreiro *et al.* 2013. Недавно варианты гена TREM2 связали с повышенным риском болезни Альцгеймера (БА) и другими формами деменции, включая лобно-височную деменцию. Jonsson *et al.* 2013, Guerreiro, Lohmann *et al.* 2013, и Jay, Miller *et al.* 2015. В частности, в рамках полногеномного поиска было выявлено, что вариант R47H связан с повышенным риском БА с поздним началом при общем скорректированном отношении шансов (в популяциях всех возрастов) 2,3, что является вторым по силе генетическим фактором, связанным с болезнью Альцгеймера, после ApoE. Мутация R47H расположена во внеклеточном домене V-группы Ig в белке TREM2 и, как было показано, влияет на связывание липидов и захват апоптотическими клетками и Abeta (Wang *et al.* 2015; Yeh *et al.* 2016), что позволяет предположить связь потери функции с заболеванием. Кроме того, производимое после смерти сравнение головного мозга пациентов с БА с мутацией R47H и без нее подтверждает открытие потери защитной функции микроглии у носителей мутации, при этом клетки микроглии у носителя R47H предположительно демонстрируют сниженную способность к уплотнению с образованием бляшек и ограничивают их распространение. Yuan *et al.* 2016. В животных моделях прионной болезни, рассеянного склероза и инсульта отмечалось нарушение микроглиоза, это позволяет предположить, что TREM2 может играть важную роль в поддержании микроглиоза в ответ на патологию или повреждение центральной нервной системы. Ulrich and Holtzman 2016. Кроме того, было показано, что нокдаун TREM2 усиливает индуцированные α -syn воспалительные ответы *in vitro* и усугубляет утрату дофаминергических нейронов в ответ на AAV-SYN *in vivo* (модель болезни Паркинсона), это позволяет предположить, что нарушенная передача сигнала TREM2 в микроглии

усугубляет нейродегенерацию в результате модуляции активированного состояния микроглии. Guo *et. al.* 2019. В ряде животных моделей также сделано предположение о том, что передача сигнала Toll-подобного рецептора (TLR) важна для патогенеза ревматоидного артрита (РА) вследствие устойчивой экспрессии провоспалительных цитокинов макрофагами. Передача сигнала через систему TREM2/DAP12 подавляет ответы TLR, снижая активацию MAPK (Erk1/2), это позволяет предположить, что активация TREM2 может выступать в качестве отрицательного регулятора патогенеза РА, опосредованного TLR. Huang and Pope 2009.

С учетом данных, указывающих на то, что дефицит активности TREM2 влияет на функцию макрофагов и микроглии, соединения, описанные в настоящем документе, особенно подходят для нарушений, таких как те, что описаны выше и в последующих вариантах реализации, и в более широком аспекте для нейродегенеративных нарушений.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 57 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 55 для применения для лечения или предотвращения состояния, связанного с потерей функции TREM2 человека.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 58 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 55 для применения для лечения или предотвращения болезни Паркинсона, ревматоидного артрита, болезни Альцгеймера, болезни Насу-Хаккола, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, прионной болезни или инсульта.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 59 предложено применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 55 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения состояния, связанного с потерей функции TREM2 человека.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 60 предложено применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 55 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения болезни Паркинсона, ревматоидного артрита, болезни Альцгеймера, болезни Насу-Хаккола, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, прионной болезни или инсульта.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 61 предложен способ лечения или предотвращения состояния, связанного с потерей функции TREM2 человека, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически

эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 55.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 62 предложен способ лечения или предотвращения болезни Паркинсона, ревматоидного артрита, болезни Альцгеймера, болезни Насу-Хакола, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, прионной болезни и инсульта у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 55.

В некоторых вариантах реализации состояние, связанное с потерей функции TREM2 человека, представляет собой болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах реализации состояние, связанное с потерей функции TREM2 человека, представляет собой ревматоидный артрит. В некоторых вариантах реализации состояние, связанное с потерей функции TREM2 человека, представляет собой болезнь Альцгеймера. В некоторых вариантах реализации состояние, связанное с потерей функции TREM2 человека, представляет собой болезнь Насу-Хакола. В некоторых вариантах реализации состояние, связанное с потерей функции TREM2 человека, представляет собой лобно-височную деменцию. В некоторых вариантах реализации состояние, связанное с потерей функции TREM2 человека, представляет собой рассеянный склероз. В некоторых вариантах реализации состояние, связанное с потерей функции TREM2 человека, представляет собой прионную болезнь. В некоторых вариантах реализации состояние, связанное с потерей функции TREM2 человека, представляет собой инсульт.

CSF1R

CSF1R представляет собой рецептор клеточной поверхности, относящийся, главным образом, к цитокину, колониестимулирующему фактору 1 (КСФ-1), до недавнего времени также называемому макрофагальным колониестимулирующим фактором (М-КСФ), который регулирует выживание, пролиферацию, дифференцировку и функцию мононуклеарных фагоцитарных клеток, включая микроглию центральной нервной системы. CSF1R состоит из высокогликозилированного внеклеточного лиганд-связывающего домена, трансмембранного домена и внутриклеточного тирозинкиназного домена. Связывание КСФ-1 с CSF1R приводит к образованию гомодимеров рецепторов и последующему аутофосфорилированию нескольких тирозиновых остатков в цитоплазматическом домене, в частности, Syk. В головном мозге CSF1R экспрессируется преимущественно в клетках микроглии. Было обнаружено, что микроглия у пациентов CSF1R +/- истощена и характеризуется повышенным апоптозом (Oosterhof et al., 2018).

Настоящее изобретение относится к неожиданному открытию, что введение агониста TREM2 может предотвращать утрату клеток микроглии, имеющих мутации

CSF1R. Ранее было показано, что агонистическое антитело к TREM2 4D9 усиливает люминесценцию АТФ (показатель числа и активности клеток) зависящим от дозы образом при снижении уровня М-КСФ в среде до 5 нг/мл (Schlepckow et al, EMBO Mol Med., 2020) и что агонист TREM2 AL002с усиливает люминесценцию АТФ при полном удалении М-КСФ из среды (Wang et al, J. Exp. Med.; 2020, 217(9): e20200785). Указанный результат позволяет предположить, что агонизм в отношении TREM2 может компенсировать дефицит передачи сигнала CSF1R, вызванный снижением концентрации его лиганда. В мышинной модели болезни Альцгеймера с амилоидной патологией 5xFAD при использовании доз ингибитора CSF1R, которые практически полностью уничтожали микроглию в головном мозге у животных дикого типа, было показано выживание кластеров микроглии вокруг амилоидных бляшек (Spangenberg et al, Nature Communications 2019). Недавно было продемонстрировано, что присутствующий в бляшках амилоид является лигандом TREM2, и было показано, что захват амилоида клетками микроглии зависит от TREM2 (Condello et al, Nat Comm., 2015). Настоящее изобретение относится к неожиданному открытию, что именно активация TREM2 защищала клетки микроглии в присутствии ингибитора CSF1R, и что указанный эффект также наблюдают у пациентов, страдающих от утраты микроглии вследствие мутации CSF1R. Указанное открытие ранее не было изучено или не предполагалось на основании доступного уровня техники.

На момент подачи заявки ни в одном исследовании не было показано, что агонизм в отношении TREM2, но не использование ингибитора CSF1R или дефицит лиганда CSF1R, может предотвращать утрату клеток микроглии, в которых мутации киназного домена CSF1R снижают активность CSF1R. Кроме того, ни в одном из предыдущих исследований не было изучено или не предполагалось, что обращение вспять утраты клеток микроглии вследствие мутации CSF1R с использованием агонистов TREM2 можно применять при лечении заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с мутацией CSF1R.

Лейкоэнцефалопатия взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией (ALSP), ранее называемая наследственной диффузной лейкоэнцефалопатией с аксональными сфероидными (HDLS) или пигментной ортохроматической лейкодистрофией (POLD), представляет собой аутосомно-доминантное заболевание центральной нервной системы, которое проявляется в виде разнообразных поведенческих, когнитивных и двигательных изменений у пациентов, страдающих от заболевания. ALSP характеризуется «пятнистыми» аномалиями белого вещества головного мозга, видимыми при магнитно-резонансной томографии. Тем не менее, клинические симптомы и изменения показателей МРТ не специфичны для ALSP и характерны для других неврологических состояний, включая болезнь Насу-Хакола (NHD) и БА, что делает постановку диагноза и лечение ALSP крайне затруднительным.

В недавних исследованиях было обнаружено, что ALSP представляет собой менделевское нарушение, при котором у пациентов имеется гетерозиготная мутация с потерей функции в киназном домене CSF1R, это позволяет предположить пониженный уровень передачи сигнала по оси макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-

КСФ) / CSF1R (Rademakers et al, Nat Genet 2012; Konno et al, Neurology 2018). Согласно одному из аспектов настоящего изобретение относится к неожиданному открытию, что активация пути TREM2 может предотвращать утрату клеток микроглии у пациентов с CSF1R +/- ALSP, предотвращая апоптоз клеток микроглии и излечивая тем самым состояние ALSP.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 63 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 55 для применения для лечения или предотвращения состояния, связанного с дисфункцией рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R, также называемого рецептором макрофагального колониестимулирующего фактора/M-CSFR, или кластером дифференцировки 115/CD115).

В настоящем документе в качестве варианта реализации 64 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 55 для применения для лечения или предотвращения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией (ALSP), наследственной диффузной лейкоэнцефалопатии с аксональными сфероидными (HDLS), пигментной ортохроматической лейкодистрофии (POLD), лейкоэнцефалопатии детей, врожденного отсутствия микроглии или нейродегенерации и дизостеосклероза с аномалиями головного мозга (BANDDOS).

В настоящем документе в качестве варианта реализации 65 предложено применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 55 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения состояния, связанного с дисфункцией CSF1R.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 66 предложено применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 55 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией (ALSP), наследственной диффузной лейкоэнцефалопатии с аксональными сфероидными (HDLS), пигментной ортохроматической лейкодистрофии (POLD), лейкоэнцефалопатии детей, врожденного отсутствия микроглии или нейродегенерации и дизостеосклероза с аномалиями головного мозга (BANDDOS).

В настоящем документе в качестве варианта реализации 67 предложен способ лечения или предотвращения заболевания или нарушения, связанного с дисфункцией CSF1R, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически

эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 55. В некоторых вариантах реализации субъекта отбирают для лечения на основании диагноза, который включает наличие мутации в гене CSF1R, влияющей на функцию CSF1R. В некоторых вариантах реализации мутация в гене CSF1R представляет собой мутацию, которая вызывает снижение активности CSF1R или устранение активности CSF1R. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение вызвано гетерозиготной мутацией CSF1R. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение вызвано гомозиготной мутацией CSF1R. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение вызвано мутацией сайта сплайсинга в гене csf1r. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение вызвано миссенс-мутацией в гене csf1r. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение вызвано мутацией каталитического киназного домена CSF1R. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение вызвано мутацией домена иммуноглобулина CSF1R. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение вызвано мутацией эктодомена CSF1R. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, вызванное изменением (например, повышением, снижением или устранением) активности CSF1R. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, вызванное снижением или устранением активности CSF1R. Связанные с CSF1R активности, которые изменяются при заболевании или нарушении, включают, но не ограничиваются указанными: снижение или потерю функции микроглии; повышенный апоптоз микроглии; снижение передачи сигнала Src; снижение передачи сигнала Syk; снижение пролиферации микроглии; снижение ответа микроглии на клеточный дебрис; снижение фагоцитоза; и снижение высвобождения цитокинов в ответ на стимулы. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение вызвано мутацией с потерей функции CSF1R. В некоторых вариантах реализации мутация с потерей функции приводит к полному устранению функции CSF1R. В некоторых вариантах реализации мутация с потерей функции приводит к частичной потере функции CSF1R или к снижению активности CSF1R.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 68 предложен способ лечения или предотвращения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией (ALSP), наследственной диффузной лейкоэнцефалопатии с аксональными сфероидными (HDLS), пигментной ортохроматической лейкодистрофии (POLD), лейкоэнцефалопатии детей, врожденного отсутствия микроглии или нейродегенерации и дизостеосклероза с аномалиями головного мозга (BANDDOS) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации

55. В некоторых вариантах реализации способ излечивает или предотвращает ALSP, которая включает HDLS и POLD и используется в качестве общего названия вместо них. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой гомозиготную мутацию CSF1R. В некоторых вариантах реализации способ излечивает или предотвращает лейкоэнцефалопатию детей. В некоторых вариантах реализации способ излечивает или предотвращает врожденное отсутствие микроглии. В некоторых вариантах реализации способ излечивает или предотвращает нейродегенерацию и дизостеосклероз с аномалиями головного мозга (BANDDOS).

В настоящем документе в качестве варианта реализации 69 предложен способ лечения или предотвращения болезни Насу-Хакола, болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, бокового амиотрофического склероза (БАС), болезни Паркинсона, травматического повреждения головного мозга, повреждения позвоночника, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, прионной болезни, инсульта, остеопороза, остеопетроза, остеосклероза, скелетной дисплазии, дизостеоплазии, болезни Пайла, церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, церебральной аутосомно-рецессивной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, церебральной васкулопатии или метахроматической лейкодистрофии, при этом любое из вышеупомянутых заболеваний или нарушений имеется у пациента, у которого отмечают дисфункцию CSF1R или наличие мутации в гене, влияющем на функцию CSF1R, при этом указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его тауомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного тауомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 55.

ABCD1

Ген ABCD1 предоставляет инструкции для получения белка аденолейкодистрофии (ALDP). ABCD1 (ALDP) расположен в Xq28. ABCD1 является членом суперсемейства АТФ-связывающих кассетных (ABC) транспортеров. Суперсемейство содержит мембранные белки, которые транслоцируют широкий спектр субстратов через внеклеточные и внутриклеточные мембраны, включая продукты метаболизма, липиды и стеролы, а также лекарственные средства. ALDP расположен в мембранах клеточных структур, называемых пероксисомами. Пероксисомы представляют собой небольшие мешочки в клетках, которые перерабатывают множество типов молекул. ALDP переносит группу жиров, называемых жирными кислотами с очень длинной цепью (VLCFA), в пероксисомы, в которых они разрушаются. Так как ABCD1 экспрессируется в больших количествах в микроглии, допускается, что дисфункция клеток микроглии и их тесное взаимодействие с другими типами клеток активно задействованы в нейродегенеративных процессах (Gong *et al.*, *Annals of Neurology*. 2017; 82(5):813-827.). Было показано, что утрата и тяжелое повреждение клеток микроглии являются ранним отличительным признаком

пациентов с церебральной формой х-сцепленной ALD (сALD), имеющих мутации ABCD1 (Bergner *et al.*, *Glia*. 2019; 67: 1196-1209). Также было показано, что дефицит ABCD1 приводит к нарушению пластичности клеток миелоидной линии, которое выражается в неполном формировании противовоспалительных ответов, что, таким образом, возможно связано с разрушительной быстро прогрессирующей демиелинизацией при церебральной адренолейкодистрофии (Weinhor *et al.*, *BRAIN* 2018: 141; 2329-2342). Указанные результаты подчеркивают, что микроглия/моноциты/макрофаги являются критически важными терапевтическими мишенями для предотвращения или прекращения разрушения миелина у пациентов с X-сцепленной адренолейкодистрофией.

Настоящее изобретение относится к неожиданному открытию, что введение агониста TREM2 может предотвращать утрату клеток микроглии, имеющих мутации в гене ABCD1. Ранее было показано, что агонистическое антитело к TREM2 4D9 усиливает люминесценцию АТФ (показатель числа и активности клеток) зависящим от дозы образом при снижении уровня М-КСФ в среде до 5 нг/мл (Schlepckow *et al*, *EMBO Mol Med.*, 2020) и что агонист TREM2 AL002с усиливает люминесценцию АТФ при полном удалении М-КСФ из среды (Wang *et al*, *J. Exp. Med.*; 2020, 217(9): e20200785). Указанный результат позволяет предположить, что агонизм в отношении TREM2 может компенсировать дефицит функции ABCD1, что приводит к продолжительной активации, пролиферации, хемотаксису микроглии, сохранению противовоспалительной среды и снижению астроцитоза, вызванного снижением уровня ABCD1 и накоплением VLCFA. Настоящее изобретение относится к неожиданному открытию, что активация TREM2 может защищать клетки микроглии в присутствии мутации ABCD1 и повышенного уровня VLCFA, и что указанный эффект также может наблюдаться у пациентов, страдающих от утраты микроглии вследствие мутации ABCD1. Указанное открытие ранее не было изучено или не предполагалось на основании доступного уровня техники.

На момент подачи заявки ни в одном исследовании не было показано, что агонизм в отношении TREM2 может предотвращать утрату клеток микроглии, в которых имеются мутации ABCD1 и повышен уровень VLCFA. Ни в одном из предыдущих исследований не было изучено или не предполагалось, что обращение вспять утраты клеток микроглии вследствие мутации ABCD1 с использованием агонистов TREM2 можно применять при лечении заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с мутацией ABCD1.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 70 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 55 для применения для лечения или предотвращения состояния, связанного с дисфункцией АТФ-связывающего кассетного транспортера 1 (ABCD1).

В настоящем документе в качестве варианта реализации 71 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая

композиция согласно варианту реализации 55 для применения для лечения или предотвращения X-сцепленной адренолейкодистрофии (x-ALD), глобоидно-клеточной лейкодистрофии (также называемой болезнью Краббе), метакхроматической лейкодистрофии (MLD), церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), болезни исчезающего белого вещества головного мозга (VWM), болезни Александра, синдрома тремора-атаксии, связанных с ломкой X-хромосомой (FXTAS), аутосомно-доминантной лейкодистрофии взрослых (ADLD) и X-сцепленной болезни Шарко-Мари-Тута (CMTX).

В настоящем документе в качестве варианта реализации 72 предложено применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 55 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения состояния, связанного с дисфункцией ABCD1.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 73 предложено применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 55 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения X-сцепленной адренолейкодистрофии (x-ALD), глобоидно-клеточной лейкодистрофии (также называемой болезнью Краббе), метакхроматической лейкодистрофии (MLD), церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), болезни исчезающего белого вещества головного мозга (VWM), болезни Александра, синдрома тремора-атаксии, связанных с ломкой X-хромосомой (FXTAS), аутосомно-доминантной лейкодистрофии взрослых (ADLD) и X-сцепленной болезни Шарко-Мари-Тута (CMTX).

В настоящем документе в качестве варианта реализации 74 предложен способ лечения или предотвращения заболевания или нарушения, связанного с дисфункцией ABCD1, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 55. В некоторых вариантах реализации пациента отбирают для лечения на основании диагноза, который включает наличие мутации в гене ABCD1, влияющей на функцию ABCD1. В некоторых вариантах реализации мутация в гене ABCD1 представляет собой мутацию, которая вызывает снижение активности ABCD1 или устранение активности ABCD1. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение вызвано гетерозиготной мутацией ABCD1. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение вызвано гомозиготной мутацией ABCD1. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение вызвано мутацией сайта сплайсинга в

гене ABCD1. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение вызвано миссенс-мутацией в гене ABCD1. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, вызванное изменением (например, повышением, снижением или устранением) активности ABCD1. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, вызванное снижением или устранением активности ABCD1. Связанные с ABCD1 активности, которые изменяются при заболевании или нарушении, включают, но не ограничиваются указанными, импорт жирных кислот и/или жирных ацил-КоА в пероксисомы и выработку белка аденолейкодистрофии (ALDP). В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение вызвано мутацией с потерей функции ABCD1. В некоторых вариантах реализации мутация с потерей функции приводит к полному устранению функции ABCD1. В некоторых вариантах реализации мутация с потерей функции приводит к частичной потере функции ABCD1 или к снижению активности ABCD1. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение вызвано гомозиготной мутацией ABCD1. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное нарушение. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное нарушение, вызванное и/или связанное с дисфункцией ABCD1. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой иммунологическое нарушение. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой иммунологическое нарушение, вызванное и/или связанное с дисфункцией ABCD1.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 75 предложен способ лечения или предотвращения X-сцепленной аденолейкодистрофии (x-ALD), глобоидно-клеточной лейкодистрофии (также называемой болезнью Краббе), метахроматической лейкодистрофии (MLD), церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), болезни исчезающего белого вещества головного мозга (VWM), болезни Александера, синдрома тремора-атаксии, связанных с ломкой X-хромосомой (FXTAS), аутосомно-доминантной лейкодистрофии взрослых (ADLD) и X-сцепленной болезни Шарко-Мари-Тута (CMTX) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 55. В некоторых вариантах реализации любое из вышеупомянутых заболеваний имеется у пациента, у которого отмечают дисфункцию ABCD1 или наличие мутации в гене, влияющем на функцию ABCD1. В некоторых вариантах реализации способ излечивает или предотвращает X-сцепленную аденолейкодистрофию (x-ALD). В некоторых вариантах реализации x-ALD представляет собой церебральную форму x-сцепленной ALD (cALD). В некоторых вариантах реализации способ излечивает или предотвращает болезнь Аддисона, при этом у пациента обнаружено наличие мутации в одном или более генах ABCD1,

влияющих на функцию ABCD1. В некоторых вариантах реализации способ излечивает или предотвращает болезнь Аддисона, при этом у пациента имеется мутация с потерей функции ABCD1.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 76 предложен способ лечения или предотвращения болезни Насу-Хакола, болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, бокового амиотрофического склероза (БАС) или болезни Паркинсона, при этом любое из вышеупомянутых заболеваний или нарушений имеется у пациента, у которого отмечают дисфункцию ABCD1 или наличие мутации в гене, влияющем на функцию ABCD1, при этом указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 55.

Расстройства аутистического спектра

Было обнаружено, что у мышей с дефицитом TREM2 отмечаются симптомы, характерные для расстройств аутистического спектра (РАС) (Filipello et al., Immunity, 2018, 48, 979-991). Также было обнаружено, что истощение гена аутофагии Aatg7 в клетках микроглии приводит к нарушению синаптического прунинга и вызывает повышение плотности дендритных шипиков, а также нарушение социального взаимодействия и повторяющееся поведение, которые свидетельствуют о РАС (Kim, et al., Molecular Psychiatry, 2017, 22, 1576-1584.). В дополнительных исследованиях было показано, что повышенная плотность дендритных шипиков, обнаруженная в посмертных образцах головного мозга при РАС, с большой вероятностью вызванная нарушением синаптического прунинга, приводит к пониженной плотности межнейронных связей и поведенческим нарушениям и является потенциальной причиной ряда неврологических заболеваний развития (Tang, et al., Neuron, 2014, 83, 1131-1143). Не желая быть ограниченными какой-либо конкретной теорией, полагают, что указанные результаты позволяют предположить, что активация TREM2 может обращать вспять истощение микроглии и тем самым корректировать нарушения синаптического прунинга, которые являются ключевыми для неврологических заболеваний развития, таких как РАС. Настоящее изобретение относится к неожиданному открытию, что активация TREM2 при применении соединения согласно настоящему изобретению может защищать клетки микроглии у субъектов, страдающих от РАС. Указанное открытие ранее не было изучено или не предполагалось на основании доступного уровня техники.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 77 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 55 для применения для лечения аутизма или расстройств аутистического спектра.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 78 предложено применение

соединения согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 55 для получения лекарственного средства для лечения аутизма или расстройств аутистического спектра.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 79 предложен способ лечения аутизма или расстройств аутистического спектра у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-54 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 55. В некоторых вариантах реализации способ излечивает аутизм. В некоторых вариантах реализации способ излечивает синдром Аспергера.

В некоторых вариантах реализации в изобретении предложен способ повышения активности TREM2, включающий приведение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в контакт с TREM2. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт проводят *in vitro*. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт проводят *in vivo*. В некоторых вариантах реализации TREM2 представляет собой TREM2 человека.

Комбинированная терапия

В зависимости от конкретного состояния или заболевания, которое лечат, дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения указанного состояния, можно вводить в комбинации с соединениями и композициями согласно настоящему изобретению. В настоящем документе дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, называют «подходящими для заболевания или состояния, которое лечат».

В определенных вариантах реализации предложенную комбинацию или содержащую ее композицию вводят в комбинации с другим терапевтическим агентом.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения описанного заболевания или состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и одновременное или последовательное совместное введение эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов, таких как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации способ включает совместное введение с одним дополнительным терапевтическим агентом. В некоторых вариантах реализации способ включает совместное введение с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах реализации комбинация описанного соединения и дополнительного(-ых) терапевтического(-их) агента или агентов обладает синергическим действием.

Примеры агентов, с которыми также могут быть объединены комбинации согласно настоящему изобретению, включают без ограничений: средства для лечения болезни

Паркинсона, ревматоидного артрита, болезни Альцгеймера, болезни Насу-Хакола, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, прионной болезни или инсульта.

В настоящем документе термин «комбинация», «в комбинации» и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением. Например, комбинацию согласно настоящему изобретению можно вводить совместно с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в отдельных стандартных лекарственных формах или совместно в одной стандартной лекарственной форме.

Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композициях согласно настоящему изобретению, не должно превышать количество, которое обычно вводят в композиции, содержащей указанный терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно, количество дополнительного терапевтического агента в композициях, описанных в настоящем документе, может составлять от примерно 50% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей указанный агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

Один или более других терапевтических агентов можно вводить отдельно от соединения или композиции согласно настоящему изобретению в рамках режима с введением нескольких дозировок. В качестве альтернативы, один или более других терапевтических агентов могут быть включены в состав одной лекарственной формы, смешаны совместно с соединением согласно настоящему изобретению в одной композиции. При введении в рамках режима с введением нескольких дозировок один или более других терапевтических агентов и соединение или композицию согласно настоящему изобретению можно вводить одновременно, последовательно или с временным интервалом друг относительно друга, например, с интервалом в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 часа друг относительно друга. В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов и соединение или композицию согласно настоящему изобретению вводят в рамках режима с введением нескольких дозировок с интервалом более чем 24 часа.

В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая предложенное соединение или его фармацевтически приемлемую соль и один или более дополнительных терапевтических агентов. Терапевтический агент можно вводить совместно с предложенным соединением или его фармацевтически приемлемой солью или можно вводить до или после введения предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Подходящие терапевтические агенты более подробно описаны ниже. В определенных вариантах реализации предложенное соединение или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить не более чем за 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов до терапевтического агента. В других вариантах реализации предложенное

соединение или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить не более чем через 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов после терапевтического агента.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Последующие определения приведены для облегчения понимания объема настоящего изобретения.

Следует понимать, что если не указано иное, то все числа, выражающие количества ингредиентов, реакционные условия и т.д., используемые в описании или формуле изобретения, модифицированы во всех случаях термином «примерно». Соответственно, если не указано иное, то числовые параметры, представленные в последующем описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приблизительными и могут варьироваться в зависимости от стандартного отклонения, присущего соответствующим способам их измерения.

В настоящем документе, если какая-либо переменная встречается в химической формуле более одного раза, то ее определение в каждом случае не зависит от определения в каждом другом случае. В случае противоречий между химической структурой и химическим названием химическая структура определяет точную форму соединения.

В настоящем документе следует использовать следующие определения, если не указано иное. Для задач настоящего изобретения химические элементы определены в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 101^е изд. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2005, и “March’s Advanced Organic Chemistry: Reactions Mechanisms and Structure”, 8^е изд., ред.: Smith, M.B., John Wiley & Sons, New York: 2019, содержание которых включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылок.

Стереоизомеры

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать, например, двойные связи, один или более асимметрических атомов углерода и связи с затрудненным вращением, и, таким образом, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры двойных связей (т.е., геометрические изомеры (E/Z)), энантиомеры, диастереомеры и атропизомеры. Соответственно, следует понимать, что в объем настоящего изобретения включены все возможные стереоизомеры проиллюстрированных соединений, включая стереоизомерно чистую форму (например, геометрически чистую, энантиомерно чистую, диастереомерно чистую и атропизомерно чистую) и смеси стереоизомеров (например, смеси геометрических изомеров, энантиомеров, диастереомеров и атропизомеров или смесь любого из приведенных выше изомеров) любых химических структур, описанных в настоящем документе (в целом или их частей), если только стереохимия не определена конкретным образом.

Если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например, с

использованием жирных или пунктирных линий, то структуру или часть структуры следует интерпретировать как включающую все ее стереоизомеры. Если стереохимия структуры или части структуры обозначена, например, с использованием жирных или пунктирных линий, то структуру или часть структуры следует интерпретировать как включающую только указанный стереоизомер. Например, подразумевается, что 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(1-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он (пример 129) включает 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-((S)-1-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он и 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-((R)-1-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Связь, изображенная при помощи волнистой линии, указывает на то, что включены оба стереоизомера. Ее не следует путать с волнистой линией, начерченной перпендикулярно связи, которая обозначает место присоединения группы к остатку молекулы.

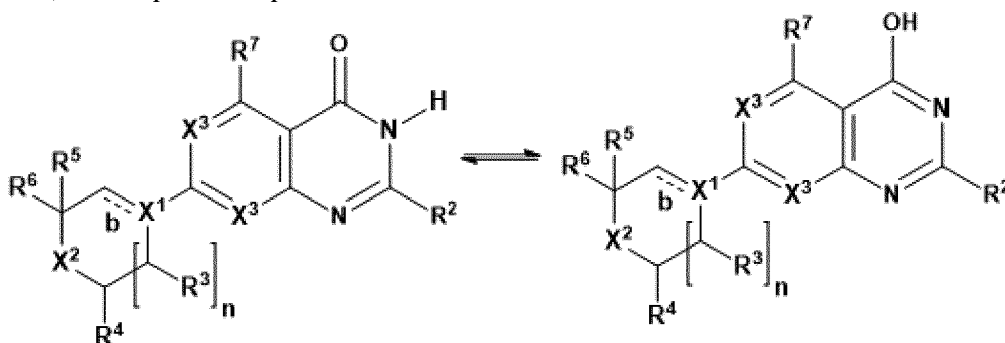
Термин «стереоизомер» или «стереоизомерно чистое» соединение в настоящем документе относится к одному стереоизомеру (например, геометрическому изомеру, энантиомеру, диастереомеру и атропизомеру) соединения, который по существу не содержит другие стереоизомеры указанного соединения. Например, стереоизомерно чистое соединение, содержащее один хиральный центр, по существу не содержит зеркальный энантиомер соединения, и стереоизомерно чистое соединение, содержащее два хиральных центра, по существу не содержит другой энантиомер и диастереомеры соединения. Типовое стереоизомерно чистое соединение содержит более чем примерно 80% по массе одного стереоизомера соединения и примерно 20% по массе или менее других стереоизомеров соединения, более чем примерно 90% по массе одного стереоизомера соединения и примерно 10% по массе или менее других стереоизомеров соединения, более чем примерно 95% по массе одного стереоизомера соединения и примерно 5% по массе или менее других стереоизомеров соединения или более чем примерно 97% по массе одного стереоизомера соединения и примерно 3% по массе или менее других стереоизомеров соединения.

В настоящее изобретение также включены фармацевтические композиции, содержащие стереоизомерно чистые формы, и применение стереоизомерно чистых форм любых соединений, описанных в настоящем документе. Кроме того, в настоящее изобретение также включены фармацевтические композиции, содержащие смеси стереоизомеров любых соединений, описанных в настоящем документе, и применение указанных фармацевтических композиций или смесей стереоизомеров. Указанные стереоизомеры или их смеси могут быть синтезированы в соответствии со способами, хорошо известными в данной области техники, и способами, описанными в настоящем документе. Смеси стереоизомеров могут быть разделены стандартными способами, например, с использованием хиральных колонок или хиральных агентов для разделения. См., например, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725; Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); и Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical*

Resolutions, стр. 268 (Eliel, ред., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Таутомеры

Как известно специалистам в данной области техники, определенные соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в одной или более таутомерных формах. Следует понимать, что так как одну химическую структуру можно использовать для отображения только одной таутомерной формы, то для удобства описание соединения при помощи данной структурной формулы включает другие таутомеры указанной структурной формулы. Например, далее проиллюстрированы таутомеры соединения формулы I, в котором R¹ представляет собой H:



Соответственно, следует понимать, что в объем настоящего изобретения включены все таутомерные формы соединений, описанных в настоящем документе.

Изотопно-меченные соединения

Кроме того, в объем настоящего изобретения включены все фармацевтически приемлемые изотопно меченные формы соединений, описанных в настоящем документе, таких как соединения формулы I, в которых один или более атомов заменены на атомы, имеющие такое же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное(-ую) от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося(-ейся) в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения, описанные в настоящем документе, включают изотопы водорода, такие как ²H и ³H, углерода, такие как ¹¹C, ¹³C и ¹⁴C, хлора, такие как ³⁶Cl, фтора, такие как ¹⁸F, йода, такие как ¹²³I и ¹²⁵I, азота, такие как ¹³N и ¹⁵N, кислорода, такие как ¹⁵O, ¹⁷O и ¹⁸O, фосфора, такие как ³²P, и серы, такие как ³⁵S. Определенные изотопно-меченные соединения формулы I, например, содержащие радиоактивный изотоп, подходят для исследований распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий (³H) и углерод-14 (¹⁴C) особенно подходят для указанной задачи с учетом простоты их введения и доступности средств обнаружения. Замещение на изотопы, такие как дейтерий (²H или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, определяемые повышенной метаболической стабильностью, например, повышенным периодом полувыведения *in vivo* или пониженными требованиями к дозировке, и, таким образом, могут быть предпочтительными в некоторых условиях. Замещение на испускающие позитроны изотопы, такие как ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O и ¹³N, может подходить для исследований методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), например, для изучения степени занятости

мишени. Изотопно-меченные формы соединений, описанных в настоящем документе, в общем случае могут быть получены традиционными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, что описаны в прилагаемых общих схемах синтеза и примерах, с использованием соответствующего изотопно-меченного реагента вместо немеченного реагента, применявшегося ранее.

Сольваты

Как обсуждалось выше, соединения, описанные в настоящем документе, и их стереоизомеры, таутомеры и их изотопно-меченные формы или фармацевтически приемлемый соли любой из приведенных выше форм могут существовать в сольватированных или несольватированных формах.

Термин «сольват» в настоящем документе относится к молекулярному комплексу, содержащему соединение или его фармацевтически приемлемую соль, такое(-ую) как описано в настоящем документе, и стехиометрическое или нестехиометрическое количество одной или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя. Если растворитель представляет собой воду, то сольват называют «гидратом».

Соответственно, следует понимать, что в объем настоящего изобретения включены все сольваты соединений, описанных в настоящем документе и их стереоизомеров, таутомеров и изотопно-меченных форм и фармацевтически приемлемых солей любой из приведенных выше форм.

Различные определения

В данном разделе определены дополнительные термины, используемые для описания объема соединений, композиций и применений, описанных в настоящем документе.

Термины «C₁₋₃ алкил», «C₁₋₅ алкил» и «C₁₋₆ алкил» в настоящем документе относятся к линейному или разветвленному углеводороду, содержащему от 1 до 3, от 1 до 5 и от 1 до 6 атомов углерода, соответственно. Типовые примеры C₁₋₃ алкилов, C₁₋₅ алкилов или C₁₋₆ алкилов включают, но не ограничиваются указанными, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и гексил.

Термин «C₂₋₄ алкенил» в настоящем документе относится к насыщенному углеводороду, содержащему от 2 до 4 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Алкенильные группы включают как линейные, так и разветвленные фрагменты. Типовые примеры C₂₋₄ алкенилов включают, но не ограничиваются указанными, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил и бутенил.

Термин «C₃₋₆ циклоалкил» в настоящем документе относится к насыщенной карбоциклической молекуле, в которой циклический остов содержит от 3 до 6 атомов углерода. Типовые примеры C₃₋₅ циклоалкилов включают, но не ограничиваются указанными, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин «ди-C₁₋₃ алкиламино» в настоящем документе относится к -NR*R**, где R* и R** независимо представляют собой C₁₋₃ алкил, такой как определено в настоящем документе. Типовые примеры ди-C₁₋₃ алкиламино включают, но не ограничиваются

указанными, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$ и $-N(CH(CH_3)_2)_2$.

Термины «C₁₋₃ алкокси» и «C₁₋₆ алкокси» в настоящем документе относятся к $-OR^{\#}$, где R[#] представляет собой C₁₋₃ алкильную и C₁₋₆ алкильную группу, соответственно, как определено в настоящем документе. Типовые примеры C₁₋₃ алкокси или C₁₋₆ алкокси включают, но не ограничиваются указанными, метокси, этокси, пропокси, изопропокси и бутокси.

Термин «галоген» в настоящем документе относится к -F, -Cl, -Br или -I.

Термин «галоген-», используемый в настоящем документе в качестве приставки в другом термине, определяющем химическую группу, относится к модификации химической группы, в которой один или более атомов водорода замещены на галоген, такой как определено в настоящем документе. Галоген в каждом случае выбран независимо. Например, термин «C₁₋₆ галогеналкил» относится к C₁₋₆ алкилу, такому как определено в настоящем документе, в котором один или более атомов водорода замещены на галоген. Типовые примеры C₁₋₆ галогеналкилов включают, но не ограничиваются указанными, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHFCI$, $-CH_2CF_3$, $-CFHCF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH(CF_3)_2$, $-CF(CHF_2)_2$ и $-CH(CH_2F)(CF_3)$. Кроме того, термин «C₁₋₆ галогеналкокси», например, относится к C₁₋₆ алкокси, такому как определено в настоящем документе, в котором один или более атомов водорода замещены на галоген. Типовые примеры C₁₋₆ галогеналкокси включают, но не ограничиваются указанными, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHFCI$, $-OCH_2CF_3$, $-OCFHCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCH(CF_3)_2$, $-OCF(CHF_2)_2$ и $-OCH(CH_2F)(CF_3)$.

Термин «5-членный гетероарил» или «6-членный гетероарил» в настоящем документе относится к 5- или 6-членному углеродному кольцу, включающему две или три двойные связи, содержащему один гетероатом в кольце, выбранный из N, S и O, и необязательно один или два дополнительных атома N в кольце вместо одного или более атомов углерода в кольце. Типовые примеры 5-членных гетероариллов включают, но не ограничиваются указанными, фурил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил и оксазолил. Типовые примеры 6-членных гетероариллов включают, но не ограничиваются указанными, пиридил, пиримидил, пиразил и пиридазил.

Термин «C₃₋₆ гетероциклоалкил» в настоящем документе относится к насыщенной карбоциклической молекуле, в которой циклический остов содержит от 3 до 6 атомов углерода, и при этом один атом углерода замещен на гетероатом, выбранный из N, O и S. Если C₃₋₆ гетероциклоалкильная группа представляет собой C₆ гетероциклоалкил, то один или два атома углерода замещены на гетероатом, независимо выбранный из N, O и S. Типовые примеры C₃₋₆ гетероциклоалкилов включают, но не ограничиваются указанными, азиридилил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил.

Термин «C₅₋₈ спироалкил» в настоящем документе относится к бициклической системе колец, в которой два кольца соединены через один общий атом углерода. Типовые примеры C₅₋₈ спироалкилов включают, но не ограничиваются указанными, спиро[2.2]пентанил, спиро[3.2]гексанил, спиро[3.3]гептанил, спиро[3.4]октанил и

спиро[2.5]октанил.

Термин «C₅₋₈ трициклоалкил» в настоящем документе относится к трициклической системе колец, в которой все три циклоалкильных кольца имеют два общих атома в кольце. Типовые примеры C₅₋₈ трициклоалкилов включают, но не ограничиваются указанными,



трицикло[1.1.1.0^{1,3}]пентанил,

,

трицикло[2.1.1.0^{1,4}]гексанил,

трицикло[3.1.1.0^{1,5}]гексанил и трицикло[3.2.1.0^{1,5}]октанил.

Термин «арил», используемый отдельно или в составе более крупного фрагмента, такого как «аралкил», «аралкокси» или «арилоксиалкил», относится к моноциклическим или бициклическим системам колец, содержащим в целом от 4 до 14 членов в кольце, при этом по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и каждое кольцо в системе содержит от трех до семи членов в кольце. Термин «арил» можно использовать взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». В определенных вариантах реализации настоящего изобретения «арил» относится к ароматической системе колец, включая, но не ограничиваясь указанными, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т.д., которая может содержать один или более заместителей. В объем термина «арил» при использовании в настоящем документе также включена группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или более неароматическими кольцами, такая как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и т.д.

Термины «гетероарил» и «гетероар-», используемые отдельно или в составе более крупного фрагмента, например, «гетероаралкила» или «гетероаралкокси», относятся к группам, содержащим от 5 до 10 атомов в кольце, предпочтительно 5, 6 или 9 атомов в кольце; имеющим 6, 10 или 14 общих π -электронов к циклической системе; и содержащим, помимо атомов углерода, от одного до пяти гетероатомов. Термин «гетероатом» в контексте «гетероарила», в частности, включает, но не ограничивается указанными, азот, кислород или серу и включает любые окисленные формы азота или серы и любые четвертичные формы основного азота. Гетероарильные группы включают без ограничений тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридилин и птеридинил. Термины «гетероарил» и «гетероар-» в настоящем документе также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, и радикал или место присоединения расположен(-о) при гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолилин, фталазинил, хиназолилин, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолилин, тетрагидроизохинолилин и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4*H*)-он. Гетероарильная группа может быть моноциклической

или бициклической. Гетероарильное кольцо может содержать один или более оксо (=O) или тиоксо (=S) в качестве заместителей. Термин «гетероарил» можно использовать взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматическая группа», и любой из указанных терминов включает кольца, которые необязательно замещены. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, при этом алкильная и гетероарильная части независимо замещены.

Как описано в настоящем документе, соединения согласно настоящему изобретению могут содержать «замещенные» фрагменты. В общем случае, термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода в указанном фрагменте заменены на подходящий заместитель. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может содержать подходящий заместитель при одном или более положениях, которые могут содержать заместители, и если более чем одно положение в любой данной структуре замещено более чем одним заместителем, выбранными из конкретной группы, то заместители могут быть одинаковыми или разными при каждом положении. Комбинации заместителей, рассматриваемые в настоящем изобретении, предпочтительно представляют собой комбинации, которые приводят к образованию стабильных или химически разрешенных соединений. Термин «стабильный» в настоящем документе относится к соединениям, которые по существу не изменяются при обработке в условиях, обеспечивающей их получение, обнаружение, а в определенных вариантах реализации их выделение, очистку и применение для одной или более задач, описанных в настоящем документе.

Термин «фармацевтически приемлемый» в настоящем документе относится к общепринятому для применения у субъектов, в частности, у человека.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» в настоящем документе относится к соли соединения, которая является фармацевтически приемлемой и обладает целевой фармакологической активностью исходного соединения. Указанные соли включают: (1) соли присоединения кислоты, полученные с использованием неорганических кислот, таких как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.д.; или полученные с использованием органических кислот, таких как уксусная кислота, пропановая кислота, гексановая кислота, цикlopentanпропановая кислота, гликолевая кислота, виноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфокислота и т.д.; или (2) соли, полученные либо в результате замены кислого протона, присутствующего в исходном соединении, на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия; либо его координации с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин и т.д. Дополнительные примеры указанных солей можно найти в Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*

66(1):1-19 (1977). *Также см.* Stahl *et al.*, Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 2^е исправленное издание (2011).

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» в настоящем документе относится к широкому спектру ингредиентов, которые можно объединять с соединением или солью, описанным(-ой) в настоящем документе, для получения фармацевтической(-ого) композиции или состава. Как правило, вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются указанными, разбавители, красители, наполнители, вещества, препятствующие слипанию, глиданты, разрыхлители, вкусоароматические добавки, покрытия, связывающие вещества, подсластители, смазывающие вещества, сорбенты, консерванты и т.д.

Термин «субъект» в настоящем документе относится к человеку и млекопитающим, включая, но не ограничиваясь указанными, приматов, коров, овец, коз, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс и мышей. В одном из вариантов реализации субъект представляет собой человека.

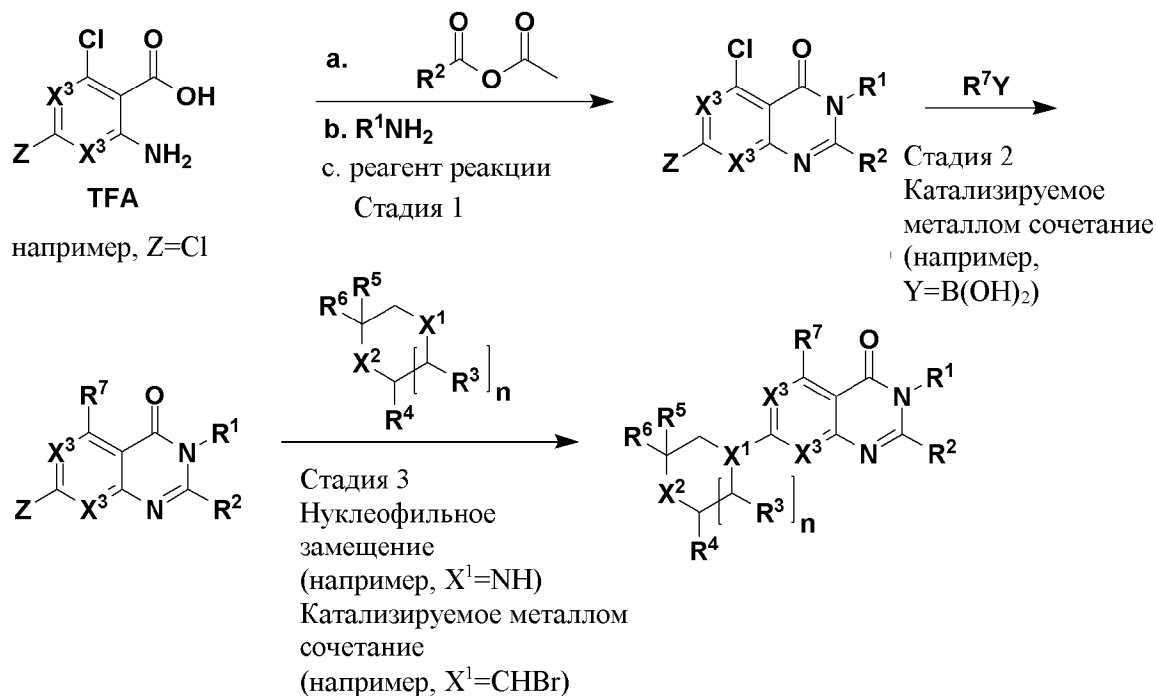
Термин «терапевтически эффективное количество» в настоящем документе относится к такому количеству соединения, описанного в настоящем документе, которое может обеспечивать биологический или медицинский ответ в ткани, системе или у субъекта, подразумеваемый исследователем, ветеринарным или медицинским врачом или другим клиническим специалистом.

ОБЩИЕ СПОСОБЫ СИНТЕЗА

Соединения, предложенные в настоящем документе, могут быть синтезированы согласно способам, описанным в данном и последующих разделах. Способы синтеза, описанные в настоящем документе, приведены исключительно в качестве примеров, и соединения, описанные в настоящем документе, также могут быть синтезированы альтернативными способами с применением альтернативных стратегий синтеза, что будет понятно специалистам обычной квалификации в данной области техники. Следует понимать, что общие способы синтеза и конкретные примеры, приведенные в настоящем документе, являются исключительно иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения каким-либо образом.

В общем случае, соединения формулы I могут быть синтезированы согласно следующей схеме. Любые переменные, используемые в последующей схеме, представляют собой переменные, такие как определено для формулы I, если не отмечено иное. Все исходные вещества либо коммерчески доступны, например, в Merck Sigma-Aldrich Inc. и Enamine Ltd., либо известны в данной области техники и могут быть синтезированы известными способами специалистами обычной квалификации. Исходное вещество также может быть синтезировано способами, описанными в настоящем документе. Подходящие реакционные условия, такие как растворитель, температура взаимодействия и реагенты, для схем, обсуждаемых в данном разделе, можно найти в примерах, приведенных в настоящем документе.

Схема 1



Специалисту станет понятно, что приведенная выше схема синтеза и типовые примеры не имеют целью включение исчерпывающего перечня всех средств, при помощи которых могут быть синтезированы соединения, описанные и заявленные в настоящей заявке. Дополнительные способы будут очевидны специалистам обычной квалификации в данной области техники. Кроме того, разные стадии синтеза, описанные выше, можно проводить в измененной(-ом) последовательности или порядке для получения целевых соединений.

Способы очистки соединений, описанных в настоящем документе, известны в данной области техники и включают, например, кристаллизацию, хроматографию (например, жидкостную и газофазную), экстракцию, перегонку, растирание и обращенно-фазовую ВЭЖХ.

В изобретение дополнительно включены «промежуточные» соединения, включая структуры, получаемые в рамках описанных способов синтеза, которые либо выделяются, либо образуются *in situ* и не выделяются, перед получением конечного целевого соединения. Указанные промежуточные соединения включены в объем настоящего изобретения. Примеры вариантов указанных промежуточных соединений представлены ниже в разделе примеров.

ПРИМЕРЫ

В данном разделе предложены конкретные примеры соединений формулы I и способы их получения.

Список сокращений

АсОН	уксусная кислота
водн.	водный

Вос или Вос	трет-бутилоксикарбонил
ДХМ	дихлорметан
DIPEA или основание Хюнига	N, N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
ДМЭ	1,2-диметоксиэтан
ДМФА	N, N-диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
Dppf, DPPF или dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
экв.	эквивалент
ИЭР	ионизация электронным распылением
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
г	грамм(-ы)
ч	час(-ы)
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
iPr	изопропил
iPr ₂ NEt или DIPEA	N-этилдиизопропиламин (основание Хюнига)
KHMDS	гексаметилдисилазид калия
KOAc	ацетат калия
ЖХ МС, ЖХМС, ЖХ-МС или ЖХ/МС	жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
LHMDS или LiHMDS	гексаметилдисилазид лития
m/z	отношение массы к заряду
Me	метил
CH ₃ CN	ацетонитрил
MeOH	этанол
мг	миллиграммы
мин	минуты
мл	миллилитры
МС	масс-спектр
NaHMDS	гексаметилдисилазид натрия

NBS	N-бромсукцинимид
n-BuLi	н-бутиллитий
NCS	N-хлорсукцинимид
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·ДХМ, Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)
Ph	фенил
КДК	круглодонная колба
ОФ-ВЭЖХ	обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография
КТ или кт или к.т.	комнатная температура
нас.	насыщенный
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
ТВАФ	фторид тетра-н-бутиламмония
ТЭА или Et ₃ N	триэтиламин
ТФУК	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
УФ	ультрафиолетовый

Общие способы анализа и очистки

В данном разделе приведено описание общих способов анализа и очистки, применяемых для получения конкретных соединений, предложенных в настоящем документе.

Хроматография:

Если не указано иное, то остатки, содержащие неочищенный продукт, очищали, пропуская неочищенное вещество или концентрат через колонку с силикагелем марки Biotage, предварительно наполненную диоксидом кремния для флэш-хроматографии (SiO₂) или диоксидом кремния для обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18), и элюируя продукт из колонки растворителем с указанным градиентом. Например, описание «силикагель (0-40% EtOAc/гексан)» означает, что продукт получали путем элюирования из колонки, наполненной диоксидом кремния, с использованием градиента растворителя от 0% до 40% EtOAc в гексанах.

Способ препаративной ВЭЖХ:

При наличии соответствующего указания соединения, описанные в настоящем документе, очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ при помощи системы

полупрепаративной ВЭЖХ-МС Waters Fractionlynx, в которой использовали одну из двух следующих колонок для ВЭЖХ: (а) колонка Phenomenex Gemini (5 микрон, C18, 150×30 мм) или (b) колонка Waters X-select CSH (5 микрон, C18, 100×30 мм).

Типовой рабочий цикл оборудования включал: элюирование с расходом 45 мл/мин при линейном градиенте от 10% (об./об.) до 100% MeCN (0,1% об./об. муравьиной кислоты) в воде (0,1% муравьиной кислоты) в течение 10 минут; для достижения оптимального разделения условия можно варьировать.

Спектры протонного ЯМР:

Если не указано иное, все спектры ^1H ЯМР получали на приборе Bruker NMR при 300, 400 или 500 МГц. При наличии соответствующего описания все наблюдаемые протоны были охарактеризованы сдвигом в миллионных долях (ppm) в сторону слабого поля относительно тетраметилсилана (TMS) при использовании пика растворителя в качестве внутреннего стандарта.

Масс-спектры (МС)

Если не указано иное, то все данные масс-спектрометрии для исходных веществ, промежуточных веществ и/или предложенных соединений указаны при помощи отношения масса/заряд (m/z), которое имеет молекулярный ион $[\text{M}+\text{H}]^+$. Детектирование указанного молекулярного иона проводили способом электронного распыления (обычно называемого ИЭР МС) с использованием системы СВЭЖХ/МС Waters Acquity. Соединения, содержащие изотоп атома, такого как бром и т.д., в общем случае указывали в соответствии с обнаруженным изотопным профилем, что должно быть понятно специалистам в данной области техники.

Названия соединений

Названия соединений, раскрытых и описанных в настоящем документе, получали при помощи функции номенклатуры ИЮПАК, предоставляемой в Biovia Pipeline Pilot.

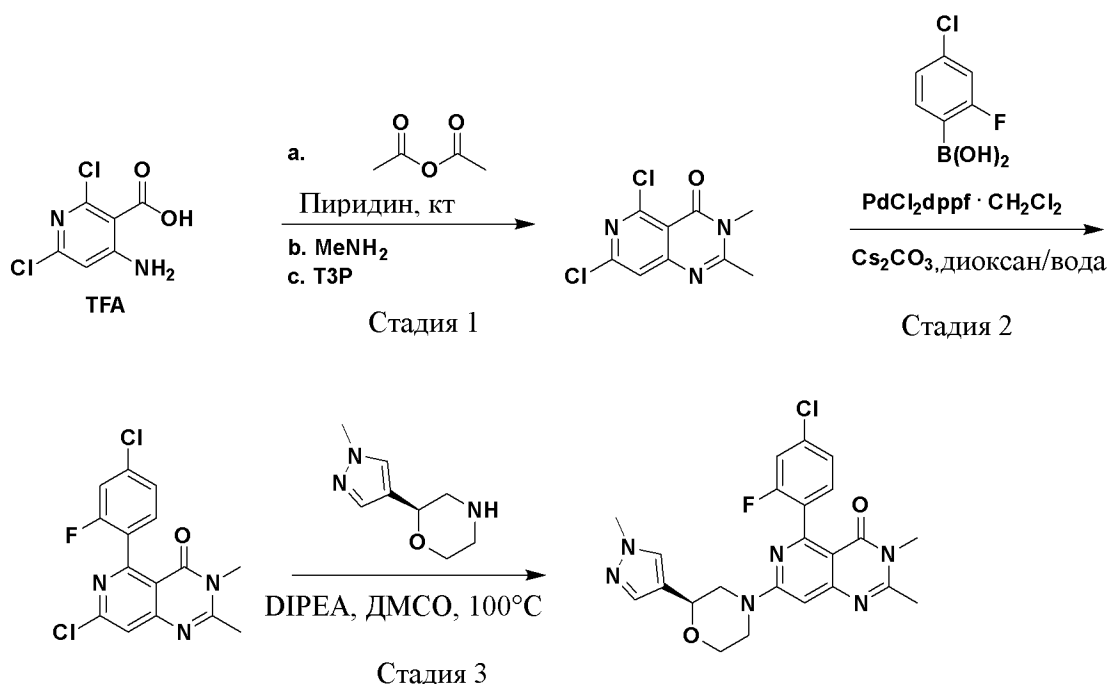
Конкретные примеры

В данном разделе приведены способы синтеза конкретных примеров соединений, предложенных в настоящем документе. Все исходные вещества либо коммерчески доступны в Merck Sigma-Aldrich Inc., если не отмечено иное, либо известны в данной области техники и могут быть синтезированы известными способами специалистами обычной квалификации.

Синтез предложенных соединений

Способ 1

Пример 1: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он



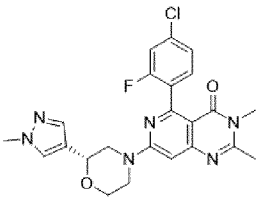
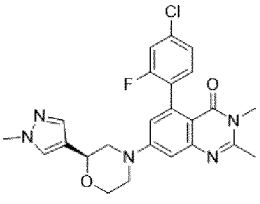
Стадия 1: 5,7-дихлор-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. В 10 л четырехгорлую круглодонную колбу добавляли соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты и 4-амино-2,6-дихлорникотиновой кислоты (110 г, 343 ммоль) и ангидрид уксусной кислоты (129 мл, 1371 ммоль) в пиридине (1100 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и по каплям добавляли метанамин (2 М в ТГФ, 1028 мл, 2056 ммоль). Удаляли охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Охлаждали смесь до 0°C и добавляли 2,4,6-триоксид 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана (50% раствор в EtOAc) (550 мл, 685 ммоль). Удаляли охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, гасили реакцию водой (2,5 л) и экстрагировали смесь EtOAc (2 л). Промывали органический слой водой (2 л) и солевым раствором (2,5 л). Сушили органическую фазу над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc в гексане) с получением желтого твердого вещества, которое растворяли в ДХМ (500 мл) и осаждали петролейным эфиром. Фильтровали полученное твердое вещество и сушили с получением 5,7-дихлор-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (60 г, 246 ммоль, выход 71,7%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,63 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 244,0 (M+H).

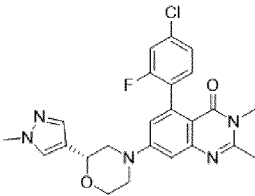
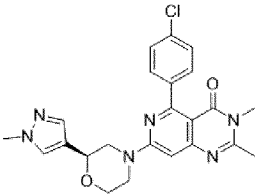
Стадия 2: 7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. В 10 л четырехгорлую круглодонную колбу добавляли 5,7-дихлор-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он (100 г, 410 ммоль) и (4-хлор-2-фторфенил)бороновую кислоту (71,4 г, 410 ммоль), 1,4-диоксан (3000 мл) и воду (1000 мл). В полученную смесь добавляли карбонат цезия (400 г, 1229 ммоль) и продували реакционную массу газообразным азотом в течение 10 минут. Добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (16,73 г, 20,49 ммоль) и перемешивали реакционную массу при

комнатной температуре в течение 0,5 часа. Гасили реакцию водой (4 л) и экстрагировали смесь ДХМ (2×3500 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (4000 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Наносили неочищенное вещество на слой силикагеля 100-200 меш и очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем 100-200 меш, элюируя с градиентом от 0% до 40% смесями EtOAc в гексане. Растирали полученное твердое вещество с EtOAc (150 мл), фильтровали и промывали сухим н-гексаном с получением 7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (62,5 г, 185 ммоль, выход 45,1%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,48-7,71 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 338,0 (M+H).

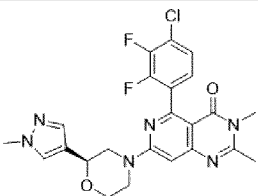
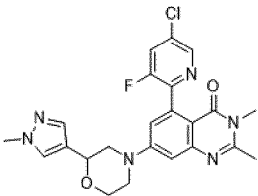
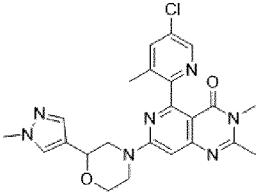
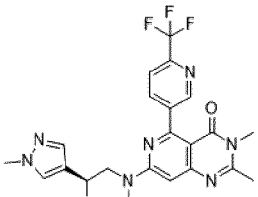
Стадия 3: (S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. В 250 мл колбу помещали (S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 3, 5,93 г, 35,5 ммоль), 7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он (10 г, 29,6 ммоль), ДМСО (74 мл) и 1,1'-диметилтриэтиламин (11,47 г, 89 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой и фильтровали смесь с получением неочищенного вещества. Очищали неочищенное вещество на колонке с силикагелем, элюируя 0-100% EtOH/EtOAc (1:3) в гептане. Концентрировали собранные фракции и растирали с горячим изопропанолом с получением (S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (9,91 г, выход 71,5%) в виде белого твердого вещества. Абсолютная стереохимия присвоена согласно рентгеновской кристаллографии. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,70-7,73 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 1H), 6,81-6,83 (m, 1H), 4,50-4,54 (m, 1H), 4,36-4,40 (m, 1H), 4,19-4,24 (m, 1H), 3,96-4,02 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 3H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,34-3,37 (m, 3H), 3,04-3,11 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 1H), 2,52-2,55 (m, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 469,0 (M+H)⁺.

Таблица 1. Соединения 2-122 получали согласно процедуре, описанной в способе 1, стадии 1-3, следующим образом:

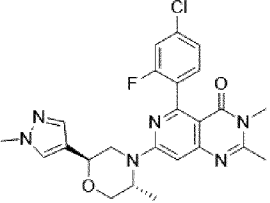
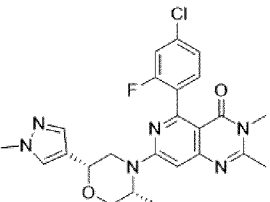
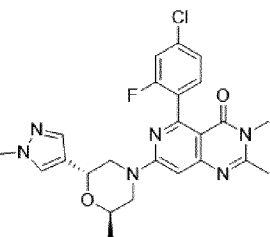
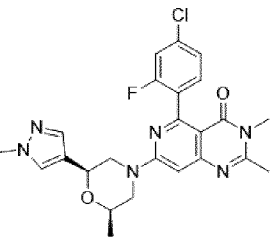
№ пр.	Структура	Название	Реагенты/условия
2		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: (R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 4)
3		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4(3H)-хиназолинон	Стадия 1: Исходное вещество 2-амино-4,6-дихлорбензойная кислота Стадия 3: (S)-2-(1-

			метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 3), (RuPhosG3) метансульфонат (2-дициклогексилфосфин о-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II), 2-дициклогексилфосфин о-2,6-диизопропокси-1,1-бифенил, Cs ₂ CO ₃ , диоксан, 80°C.
4		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4(3Н)-хиназолинон	Стадия 1: 2-амино-4,6-дихлорбензойная кислота Стадия 3: (R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 4), (RuPhosG3) метансульфонат (2-дициклогексилфосфин о-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II), 2-дициклогексилфосфин о-2,6-диизопропокси-1,1-бифенил, Cs ₂ CO ₃ , диоксан, 80°C.
5		5-(4-хлорфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 2: 4-хлорфенилбороновая кислота

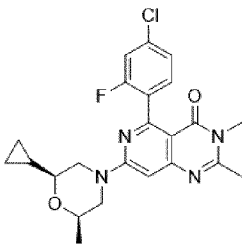
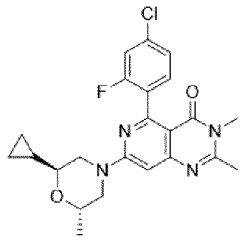
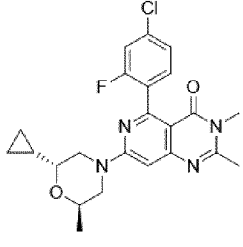
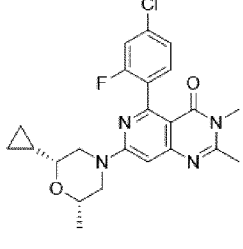
6		5-(4-хлорфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 2: 4-хлорфенилбороновая кислота Стадия 3: (R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 4)
7		5-(4-хлор-3-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 2: 3-фтор-4-хлорфенилбороновая кислота
8		5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 2: 2,4-дифторфенилбороновая кислота
9		2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-5-(2,3,4-трифторфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 2: 2,3,4-трифторфенилбороновая кислота
10		2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-5-(2,4,5-трифторфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 2: 2,4,5-трифторфенилбороновая кислота
11		5-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 2: 4-хлор-2,5-дифторфенилбороновая кислота
12		5-(2-фтор-4-метилфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 2: (2-фтор-4-метилфенил)бороновая кислота
13		5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 2: 2-фтор-4-(трифторметил)фенил бороновая кислота

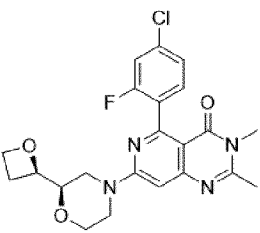
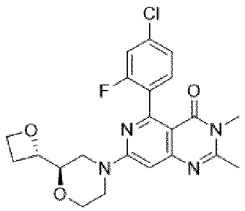
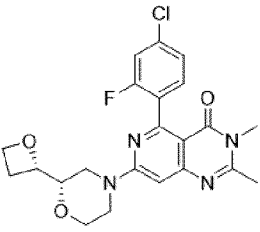
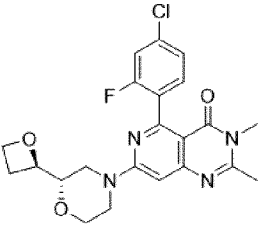
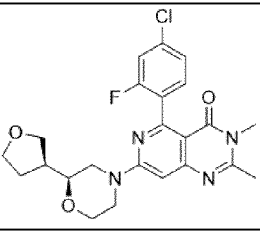
14		5-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 2: 4-хлор-2,3-дифторфенилбороновая кислота
15		5-(5-хлор-3-фтор-2-пиридилил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4(3H)-хиназолинон	Стадия 1: Не проводится Стадия 2: 5,7-дибром-2,3-диметилхиназолин-4(3H)-он, $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, бромид (5-хлорпиридин-2-ил)цинка (II), ТГФ, 70°C. Стадия 3: 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA), (RuPhosG3) метансульфонат (2-дициклогексилфосфин о-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II), 2-дициклогексилфосфин о-2,6-диизопропокси-1,1'-бифенил, Cs_2CO_3 , диоксан, 80°C.
16		5-(5-хлор-3-метил-2-пиридилил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 2: бромид (5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)цинка (II), $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, ТГФ, 70°C. Стадия 3: 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин
17		2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-5-(6-(трифторметил)-3-пиридилил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 2: (6-(трифторметил)-3-пиридилил)бороновая кислота Стадия 3: 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин

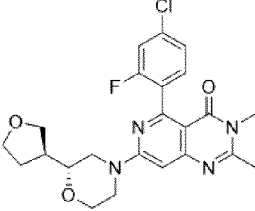
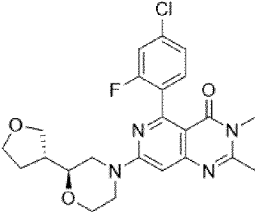
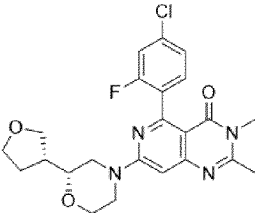
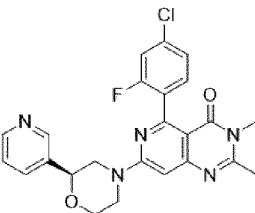
18		5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-циклогексил-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1b: циклогексиламин
19		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-3-(2,2,2-трифторэтил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1b: 2,2,2-трифторэтиламин
20		5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-циклопропил-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1b: циклопропиламин
21		5-(5-хлор-3-фтор-2-пиридинил)-2-метил-7-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1b: N-пропиламин Стадия 2: Pd(Ph ₃) ₄ , бромид (5-хлорпиридин-2-ил)цинка (II), ТГФ, 70°C. Стадия 3: 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин
22		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: (S)-2-(1Н-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 1)
23		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: (1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолин Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=80 мл/мин.
24		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Стереохимия присвоена	Стадия 3: (1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолин Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-

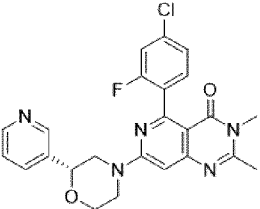
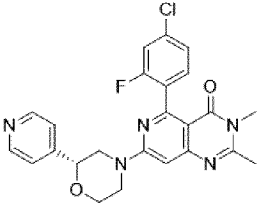
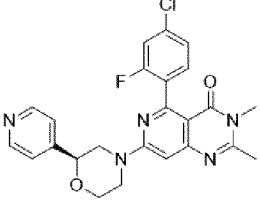
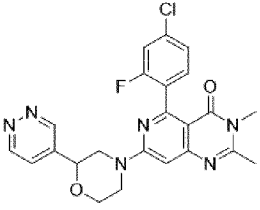
		произвольно.	Н 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=80 мл/мин.
25		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,5R)-5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 5) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-Н 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=80 мл/мин.
26		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,5R)-5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 5) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-Н 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=80 мл/мин.
27		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,6R)-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 6) Стадия 4: Хиральная очистка Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-Н 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=70 мл/мин.
28		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,6S)-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия	Стадия 3: 2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 6) Стадия 4: Хиральная очистка Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ,

		(цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	колонка Chiralpak AD- H 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=70 мл/мин.
29		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3- диметил-7-((2S,6R)-2-метил-6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4- морфолинил)пиридо[4,3- d]пиримидин-4(3Н)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 2-метил-6- (1-метил-1Н-пиразол- 4-ил)морфолин (промежуточное соединение 6) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD- H 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=70 мл/мин.
30		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3- диметил-7-((2S,6S)-2-метил-6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4- морфолинил)пиридо[4,3- d]пиримидин-4(3Н)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 2-метил-6- (1-метил-1Н-пиразол- 4-ил)морфолин (промежуточное соединение 6) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD- H 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=70 мл/мин.
31		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3- диметил-7-(2-метил-2-(1- метил-1Н-пиразол-4-ил)-4- морфолинил)пиридо[4,3- d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 3: 2-метил-2- (1-метил-1Н-пиразол- 4-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
32		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7- ((2S)-2-циклопропил-4- морфолинил)-2,3- диметилпиридо[4,3- d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 3: (S)-2- циклопропил-4- морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
33		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2- циклобутил-4-морфолинил)- 2,3-диметилпиридо[4,3- d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 3: 2- циклобутил-4- морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)

34		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,6R)-2-циклопропил-6-метил-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 2-циклопропил-6-метил-4-морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=70 мл/мин.
35		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,6S)-2-циклопропил-6-метил-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 2-циклопропил-6-метил-4-морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=70 мл/мин.
36		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R,6R)-2-циклопропил-6-метил-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 2-циклопропил-6-метил-4-морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=70 мл/мин.
37		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R,6S)-2-циклопропил-6-метил-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 2-циклопропил-6-метил-4-морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=70 мл/мин.

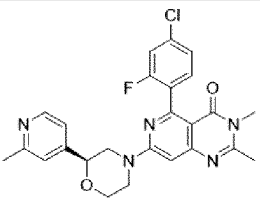
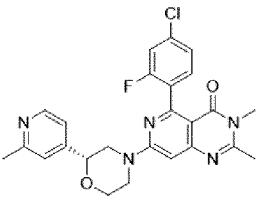
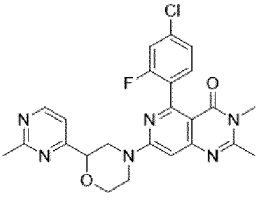
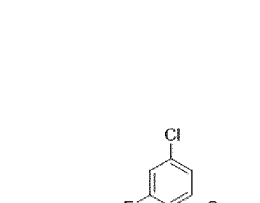
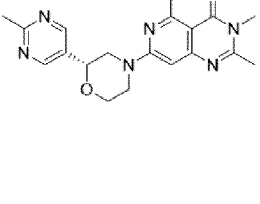
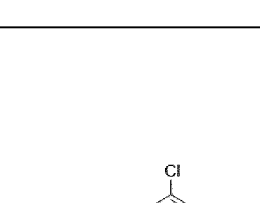
38		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-((2R)-2-оксетанил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 2-(оксетан-2-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=70 мл/мин.
39		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-((2S)-2-оксетанил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 2-(оксетан-2-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=70 мл/мин.
40		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-((2S)-2-оксетанил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 2-(оксетан-2-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=70 мл/мин.
41		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-((2R)-2-оксетанил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 2-(оксетан-2-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=70 мл/мин.
42		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-((3S)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он.	Стадия 3: 2-(тетрагидрофуран-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4:

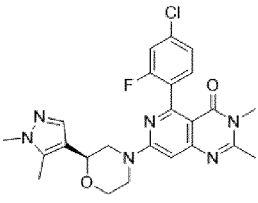
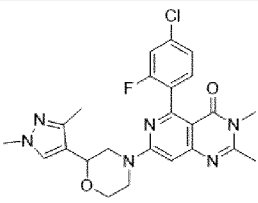
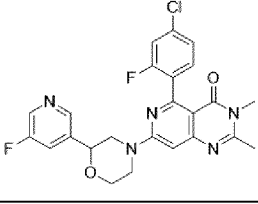
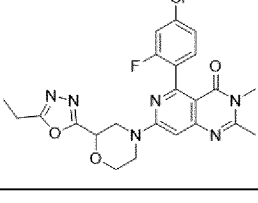
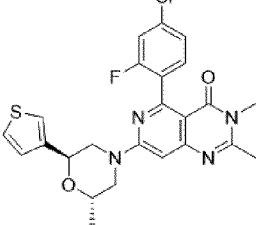
		Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 60% метанола, F=70 мл/мин.
43		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-((3S)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 2-(тетрагидрофуран-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 60% метанола, F=70 мл/мин.
44		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-((3R)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 2-(тетрагидрофуран-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 60% метанола, F=70 мл/мин.
45		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-((3R)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 2-(тетрагидрофуран-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 60% метанола, F=70 мл/мин.
46		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(3-пиридирил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия	Стадия 3: 2-(пиридин-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем

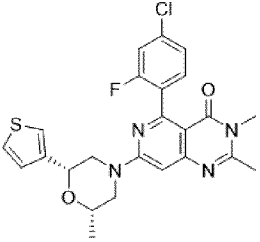
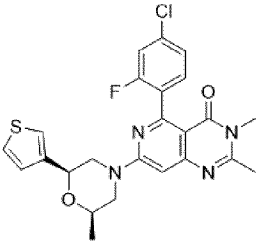
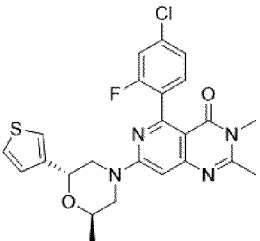
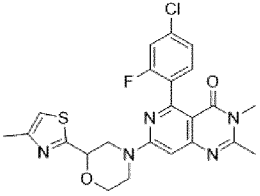
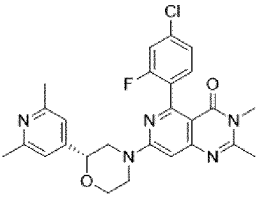
		присвоена произвольно.	хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD- H 2×15 см, 5 мкм, 45% метанола, F=70 мл/мин.
47		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3- диметил-7-((2R)-2-(3- пиридирил)-4- морфолинил)пиридо[4,3- d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(пиридин- 3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD- H 2×15 см, 5 мкм, 45% метанола, F=70 мл/мин.
48		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3- диметил-7-((2R)-2-(4- пиридирил)-4- морфолинил)пиридо[4,3- d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(пиридин- 4-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD- H 2×15 см, 5 мкм, 45% метанола, F=70 мл/мин.
49		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3- диметил-7-((2S)-2-(4- пиридирил)-4- морфолинил)пиридо[4,3- d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(пиридин- 4-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD- H 2×15 см, 5 мкм, 45% метанола, F=70 мл/мин.
50		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3- диметил-7-(2-(4- пиридазинил)-4- морфолинил)пиридо[4,3- d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: 2- (пиридазин-4- ил)морфолин (FCH Group, Chernigiv, Ukraine)

51		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(5-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиридин-4(3H)-он	Стадия 3: 2-(пиридин-5-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
52		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиридин-4(3H)-он	Стадия 3: 2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
53		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(2,2,2-трифторэтил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиридин-4(3H)-он	Стадия 3: 2-(2,2,2-трифторэтил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
54		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(тиофен-3-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиридин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(тиофен-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 45% изопропанола, F=80 мл/мин.
55		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(3-тиофенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиридин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(тиофен-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 45% изопропанола, F=80 мл/мин.
56		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиридин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=80

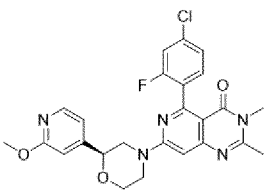
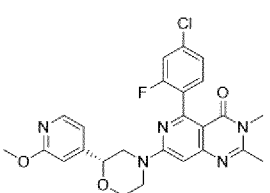
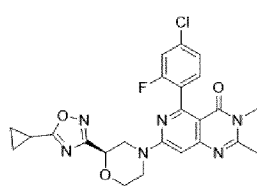
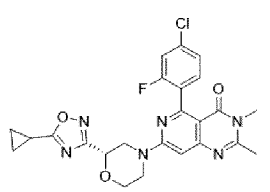
			мл/мин.
57		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=80 мл/мин.
58		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=80 мл/мин.
59		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=80 мл/мин.
60		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(6-метил-3-пиридилил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: (2-(6-метил-3-пиридилил)-4-морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA).

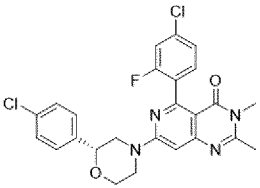
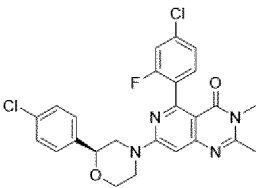
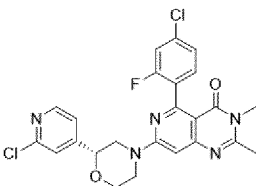
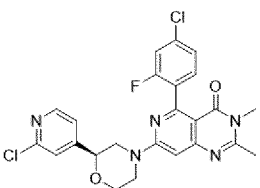
61		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: (S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA).
62		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: (R)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA).
63		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: 2-(2-метилпиримидин-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 7)
64		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(2-метил-5-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(2-метилпиримидин-5-ил)морфолин (промежуточное соединение 8) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 15% метанола, F=120 мл/мин.
65		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(2-метил-5-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(2-метилпиримидин-5-ил)морфолин (промежуточное соединение 8) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 15% метанола, F=120 мл/мин.
66		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 9) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-

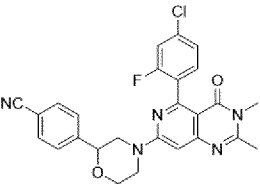
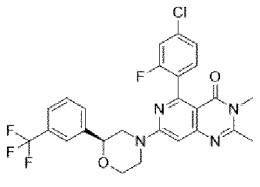
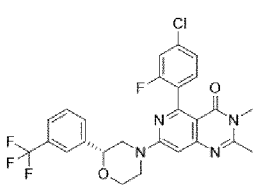
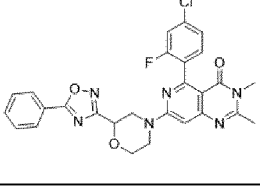
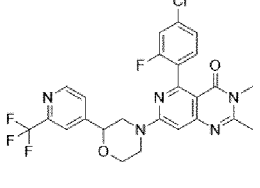
			Н 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=80 мл/мин.
67		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 9) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-Н 2×15 см, 5 мкм, 40% метанола, F=80 мл/мин.
68		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 3: 2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 10)
69		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(5-фтор-3-пиридирил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 3: 2-(5-фторпиридин-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
70		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 3: 2-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
71		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,6S)-2-метил-6-(3-тиофенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	Стадия 3: 2-метил-6-(тиофен-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-Н 2×15 см, 5 мкм, 45% изопропанола, F=80 мл/мин.

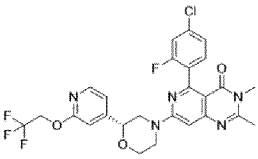
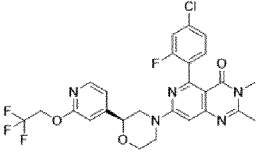
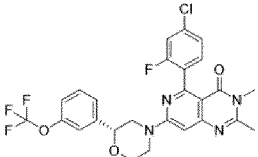
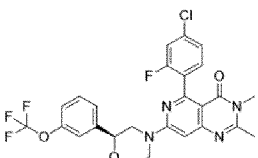
72		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,6R)-2-метил-6-(3-тиофенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР	Стадия 3: 2-метил-6-(тиофен-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 45% изопропанола, F=80 мл/мин.
73		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,6S)-2-метил-6-(3-тиофенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР	Стадия 3: 2-метил-6-(тиофен-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 45% изопропанола, F=80 мл/мин.
74		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,6R)-2-метил-6-(3-тиофенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР	Стадия 3: 2-метил-6-(тиофен-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 45% изопропанола, F=80 мл/мин.
75		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: 2-(4-метилтиазол-2-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
76		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(2,6-диметил-4-пиридилил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 13).

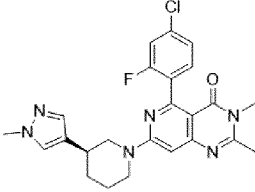
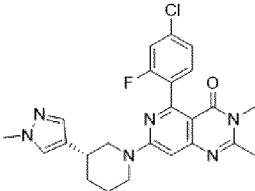
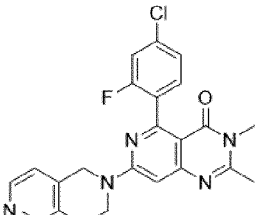
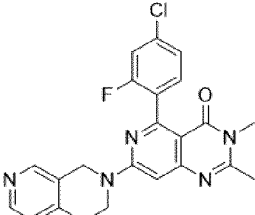
77		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(2,6-диметил-4-пиридирил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 12).
78		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(4-метоксифенил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(4-метоксифенил)-4-морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
79		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(4-метоксифенил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(4-метоксифенил)-4-морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
80		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(3-метоксифенил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(3-метоксифенил)-4-морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
81		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(3-метоксифенил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он.	Стадия 3: 2-(3-метоксифенил)-4-морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4:

		Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
82		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(2-метокси-4-пиридинил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(2-метоксипиридин-4-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
83		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(2-метокси-4-пиридинил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(2-метоксипиридин-4-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
84		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин (промежуточное соединение 14) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
85		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-	Стадия 3: 2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ,

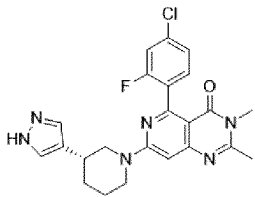
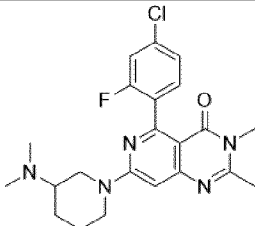
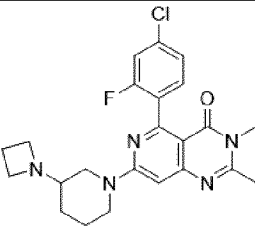
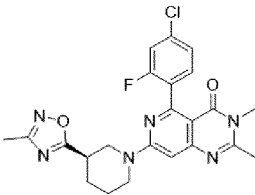
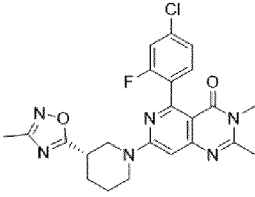
		d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD- H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
86		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7- ((2R)-2-(4-хлорфенил)-4- морфолинил)-2,3- диметилпиридо[4,3- d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(4- хлорфенил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD- H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
87		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7- ((2S)-2-(4-хлорфенил)-4- морфолинил)-2,3- диметилпиридо[4,3- d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(4- хлорфенил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD- H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
88		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7- ((2R)-2-(2-хлор-4-пиридирил)- 4-морфолинил)-2,3- диметилпиридо[4,3- d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(2- хлорпиридин-4- ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD- H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
89		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7- ((2S)-2-(2-хлор-4-пиридирил)- 4-морфолинил)-2,3- диметилпиридо[4,3- d]пиримидин-4(3H)-он.	Стадия 3: 2-(2- хлорпиридин-4- ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4:

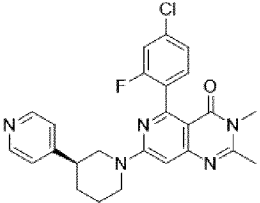
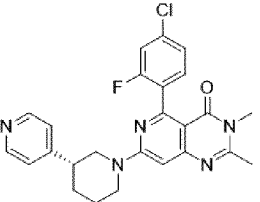
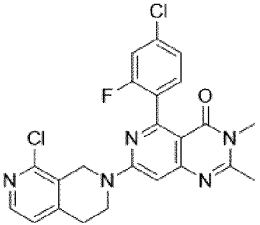
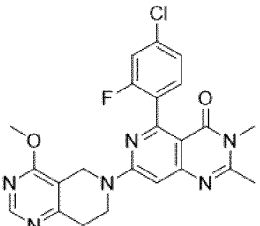
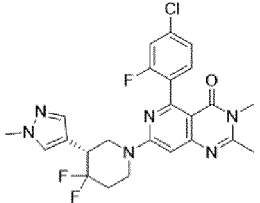
		Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изoproпанола, F=80 мл/мин.
90		4-(4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-2-морфолинил)бензонитрил	Стадия 3: 4-(морфолин-2-ил)бензонитрил (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
91		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(3-(трифторметил)фенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(3-(трифторметил)фенил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изoproпанола, F=80 мл/мин.
92		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(3-(трифторметил)фенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(3-(трифторметил)фенил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изoproпанола, F=80 мл/мин.
93		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: 2-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
94		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(2-(трифторметил)-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: 2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 11)

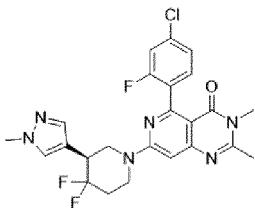
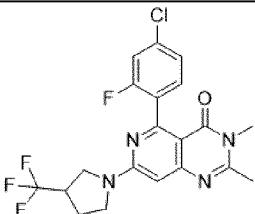
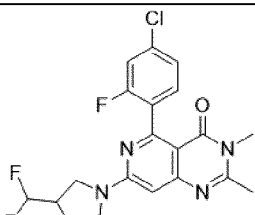
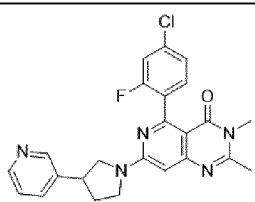
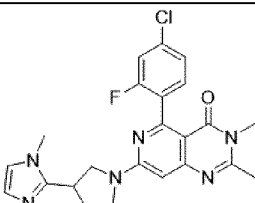
95		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-4-пиридирил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 15) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
96		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-4-пиридирил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 15) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
97		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(3-(трифторметокси)фенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(3-(трифторметокси)фенил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA). Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
98		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(3-(трифторметокси)фенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 2-(3-(трифторметокси)фенил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.

99		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3S)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 35% изопропанола, F=80 мл/мин.
100		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3R)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 35% изопропанола, F=80 мл/мин.
101		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3,4-дигидро-2,6-нафтиридин-2(1H)-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: 1,2,3,4-тетрагидро-2,6-нафтиридин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
102		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: 1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80

			мл/мин.
103		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-метил-3-фенил-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: 3-метил-3-фенилпиперидин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
104		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: 1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин
105		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(1,3-оксазол-5-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: 5-(пиперидин-3-ил)оксазол (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
106		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(5-оксо-3-пирролидинил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: 4-(пиперидин-3-ил)пирролидин-2-он (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
107		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3S)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 3-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.

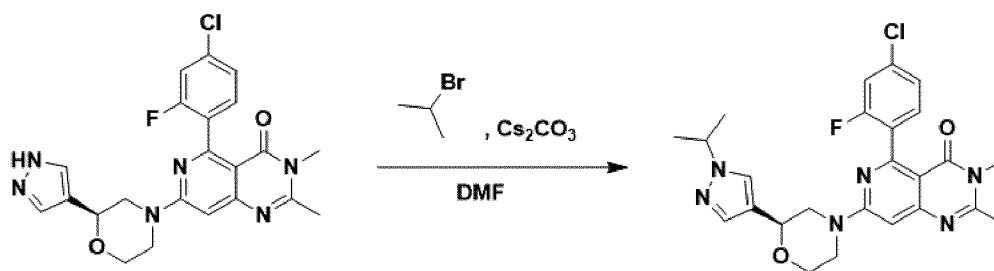
108		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3R)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 3-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
109		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3-(диметиламино)-1-пиперидинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: N, N-диметилпиперидин-3-амин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
110		7-(3-(1-азетидинил)-1-пиперидинил)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: 3-(азетидин-1-ил)пиперидин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
111		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3R)-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 3-метил-5-(пиперидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
112		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3S)-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 3-метил-5-(пиперидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40%

			изопропанола, F=80 мл/мин.
113		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3S)-3-(4-пиридирил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 4-(пиперидин-3-ил)пиридин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
114		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3R)-3-(4-пиридирил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 4-(пиперидин-3-ил)пиридин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
115		7-(8-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 3: 8-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
116		5'-(4-хлор-2-фторфенил)-4-метокси-2',3'-диметил-7,8-дигидро-5H-[6,7'-бипиридо[4,3-d]пиримидин]-4'(3'H)-он	Стадия 3: 4-метокси-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
117		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((3R)-4,4-дифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 4,4-дифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин (промежуточное соединение 17) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ,

			колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
118		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((3S)-4,4-дифтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	Стадия 3: 4,4-дифтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин (промежуточное соединение 17) Стадия 4: Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=80 мл/мин.
119		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(трифторметил)-1-пирролидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 3: 3-(трифторметил)пирролин (Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, USA)
120		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3-(дифторметил)-1-пирролидинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 3: 3-(дифторметил)пирролин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)
121		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(3-пиридинил)-1-пирролидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 3: 3-(пирролидин-3-ил)пиридин (Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, USA)
122		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 3: 1-метил-2-(пирролидин-3-ил)-1Н-имидазол (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA)

Способ 2

Пример 123: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(2-пропанил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он

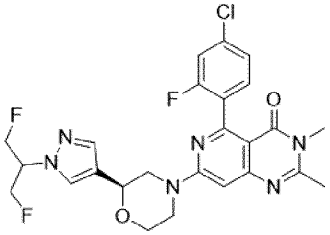
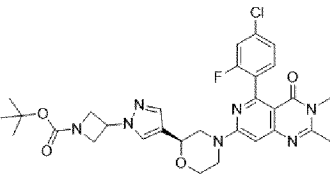


В раствор (S)-7-(2-(1H-пиразол-4-ил)морфолино)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (**пример 1-22**, 0,065 г, 0,143 ммоль) в ДМФА (0,572 мл) добавляли карбонат цезия (0,093 г, 0,286 ммоль) и 2-бромпропан (0,053 г, 0,040 мл, 0,429 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры. Разбавляли реакционную смесь 20 мл ДХМ, промывали водой (2х 15 мл), отделяли органическую фазу и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии, элюируя с градиентом 0-10% смесями MeOH (+0,1% NH₃) в ДХМ, с получением 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(2-пропанил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (0,048 г, 0,097 ммоль, выход 67,6%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,31 (dd, J=2,01, 8,24 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,50 (dd, J=2,53, 10,44 Гц, 1H), 4,45 (td, J=6,63, 13,33 Гц, 1H), 4,39 (ушир. d, J=12,20 Гц, 1H), 4,25 (ушир. d, J=12,07 Гц, 1H), 3,97 (dd, J=2,01, 11,61 Гц, 1H), 3,66 (dt, J=2,47, 11,55 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,97-3,08 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,38 (s, 3H). *m/z* (ИЭР, положительный ион): 497,0 (M+Na).

Таблица 2. Соединения 124-134 получали согласно процедуре, описанной в способе 2, следующим образом:

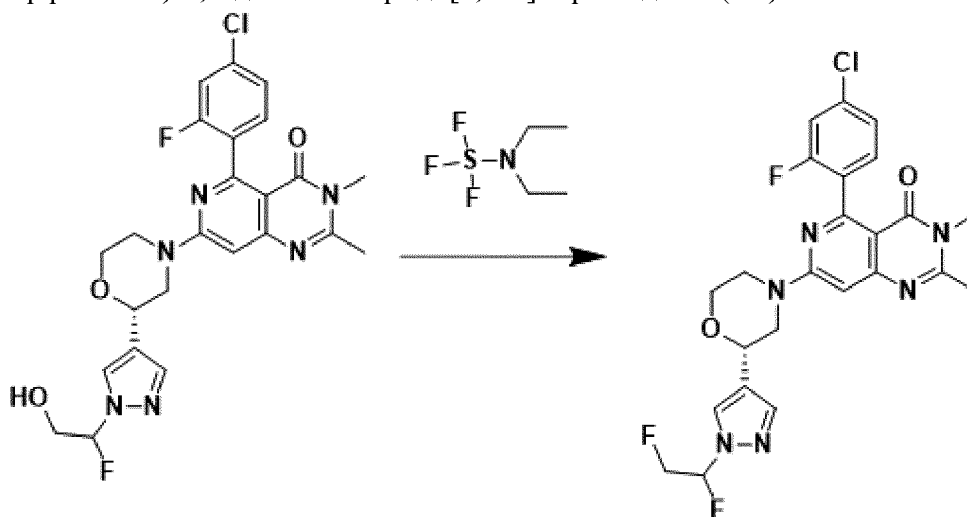
№ пр.	Структура	Название	Реагенты/условия
124		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1: бромциклобутан
125		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(3-оксетанил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1: 3-йодоксетан
126		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1: 2,2,2-трифторэтил-трифторметансульфонат

127		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1: 1-бром-2-метоксиэтан
128		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1: 1-бром-2-фторэтан
129		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(1-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1: 1-бром-1-фторэтан
130		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(1-фтор-2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1: 2-бром-2-фторэтан-1-ол
131		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1: 3,3-дифторциклобутил-трифторметансульфонат
132		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1: гидробромид 2-бром-N, N-диметилэтан-1-амин

133		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(1,3-дифтор-2-пропанил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 1: 1,3-дифторпропан-2-ил-трифторметансульфонат
134		2-метил-2-пропанил-3-(4-((2S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-2-морфолинил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-азетидинкарбоксилат	Стадия 1: трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилат

Способ 3

Пример 135: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(1,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он

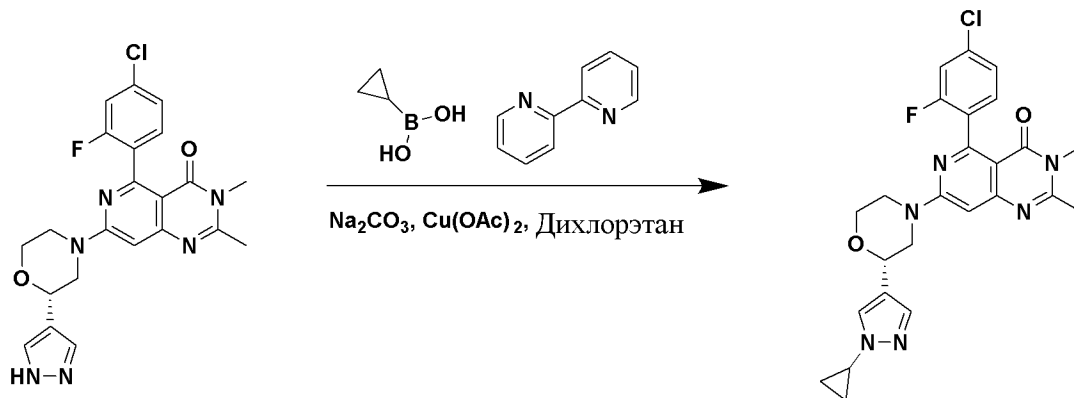


В раствор 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(1-фтор-2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)морфолино)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-она (0,0485 г, 0,094 ммоль, 125604-46-1) в ДХМ (0,938 мл) при -78°C медленно добавляли раствор DAST (1М в ДХМ) (0,117 мл, 0,117 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором NaHCO_3 и разделяли фазы. Концентрировали органическую фазу в вакууме и очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии, элюируя с градиентом 0-10% смесями $\text{MeOH}(+1\%\text{NH}_3)$ в ДХМ, с получением 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-(1,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-она (0,029 г, 0,056 ммоль, выход 59,6%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,15-8,18 (m, 1H), 7,78-7,81 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H), 6,86-6,88 (m, 1H), 6,80-6,84 (m, 1H), 4,86-4,93 (m, 2H), 4,56-4,59 (m, 1H), 4,41-4,45

(m, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H), 3,98-4,02 (m, 1H), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,33-3,35 (m, 3H), 3,03-3,09 (m, 1H), 2,96-3,02 (m, 1H), 2,51-2,53 (m, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 541 (M+H).

Способ 4

Пример 136: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он



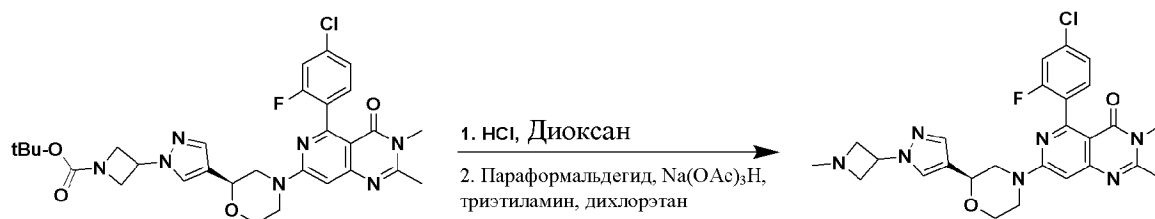
Перемешивали смесь (S)-7-(2-(1H-пиразол-4-ил)морфолино)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (**пример 22**, 0,2 г, 0,440 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,084 г, 0,980 ммоль), 2,2'-бипиридина (0,072 г, 0,464 ммоль) и карбоната натрия (0,104 г, 0,980 ммоль, Fisher) в 1,2-дихлорэтане (1,912 мл) при 50°C в течение 18 часов (прокалывали пробку пробирки 2 иглами для обеспечения поступления воздуха). После охлаждения до комнатной температуры фильтровали смесь через целит. Промывали фильтрат NH_4Cl , сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии, элюируя 0-10% ДХМ/MeOH, с получением 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (0,113 г, 0,228 ммоль, выход 51,9%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,32 (dd, $J=2,01$, 8,11 Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=8,89$, 15,64 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,55 (d, $J=15,57$ Гц, 1H), 4,84 (d, $J=8,43$ Гц, 1H), 4,58 (dd, $J=2,66$, 10,32 Гц, 1H), 4,43 (ушир. d, $J=12,20$ Гц, 1H), 4,27 (ушир. d, $J=12,46$ Гц, 1H), 3,98-4,04 (m, 1H), 3,70 (dt, $J=2,59$, 11,55 Гц, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,99-3,11 (m, 2H), 2,53 (s, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 481,0 (M+H).

Таблица 3. Соединение 137 получали согласно процедуре, описанной в способе 4, следующим образом:

№ пр.	Структура	Название	Реагенты/условия
137		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-этинил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1: Винилтрифторборат калия

Способ 5

Пример 138: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(1-метил-3-азетидинил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он

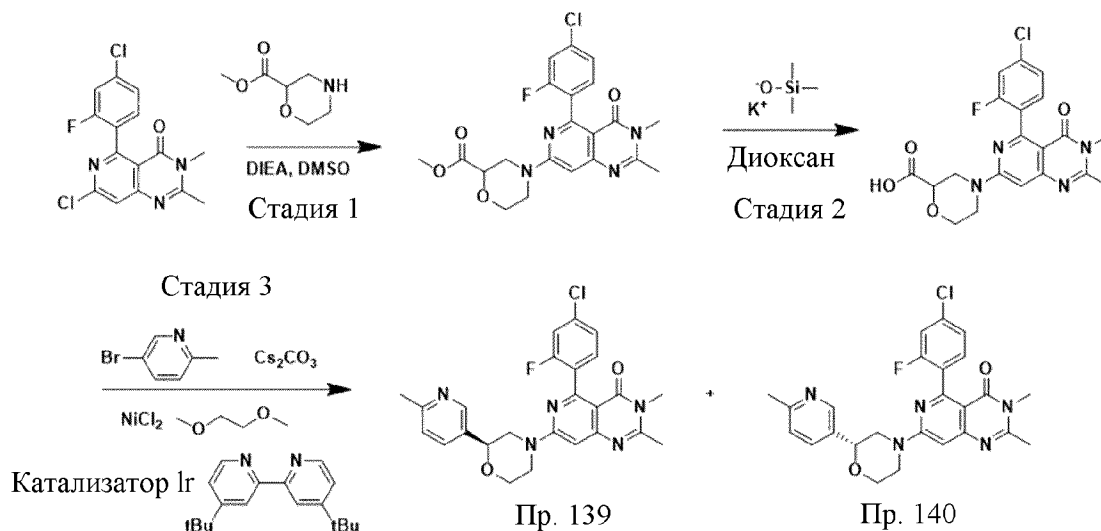


В пробирку, содержащую трет-бутил-(S)-3-(4-(4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)морфолин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (**пример 134**, 0,02 г, 0,033 ммоль), добавляли 4н. хлороводородную кислоту в диоксане (0,3 мл, 1,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Удаляли растворитель в вакууме. Разделяли твердый остаток в нас. NaHCO_3 и ДХМ. Отделяли органическую фазу (в фазовом сепараторе) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. В раствор промежуточного вещества, параформальдегида (4,92 мг, 0,164 ммоль) и триэтиламина (3,32 мг, 4,57 мкл, 0,033 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (0,131 мл) добавляли триацетоксигидроборат натрия (10,4 мг, 0,049 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Гасили реакцию в смеси раствором NaHCO_3 . Добавляли ДХМ и отделяли органическую фазу. Концентрировали растворитель в вакууме. Очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии, элюируя с градиентом 0-10% смесями $\text{MeOH}(+1\%\text{NH}_3)$ в ДХМ, с получением 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(1-метил-3-азетидинил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (0,007 г, 0,013 ммоль, выход 38,4%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,59-7,63 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,62-6,64 (m, 1H), 4,90-4,97 (m, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 4,40-4,49 (m, 1H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 3,77-3,93 (m, 3H), 3,52-3,59 (m, 2H), 3,46-3,49 (m, 3H), 3,19-3,26 (m, 1H), 3,11-3,19 (m, 1H), 2,56-2,60 (m, 3H), 2,46-2,53 (m, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 524,0 (M+H)

Способ 6

Пример 139: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(6-метил-3-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он

Пример 140: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(6-метил-3-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он



Стадия 1: Метил-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)морфолин-2-карбоксилат. В 10 мл пробирку добавляли 7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он (1,014 г, 3 ммоль), метил-морфолин-2-карбоксилат и N, N-диизопропилэтиламин (1,939 г, 15,00 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 24 часов. Разделяли реакционную смесь в ДХМ и воде и концентрировали органическую фазу с получением метил-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)морфолин-2-карбоксилата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

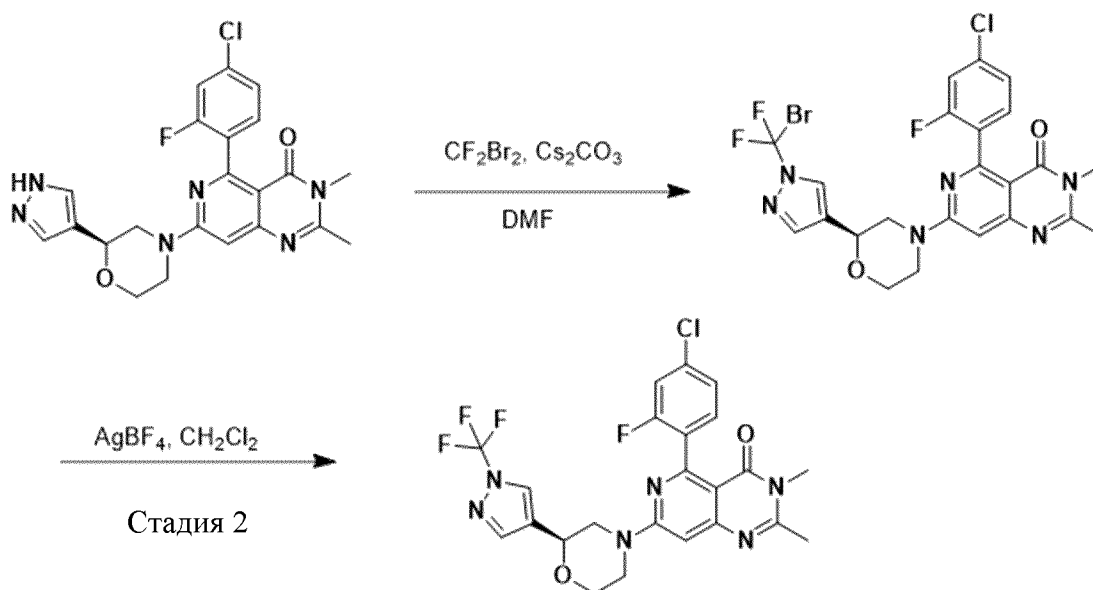
Стадия 2: 4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)морфолин-2-карбоновая кислота. Смешивали метил-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)морфолин-2-карбоксилат (4,92 г, 11 ммоль, 125373-9) и триметил(оксидо)силан калия (1,693 г, 13,20 ммоль) в 1,4-диоксане (11 мл) и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 30 минут. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли нас. раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Подкисляли водную фазу до $\text{pH}=3$ и экстрагировали 2х EtOAc . Сушили объединенные органические слои и концентрировали с получением 1,9 г неочищенного продукта, который дополнительно очищали путем обращенно-фазовой хроматографии с получением 4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)морфолин-2-карбоновой кислоты (1,85 г, 38,5%). m/z (ИЭР, положительный ион): 433,0 ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 3: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2*S*)-2-(6-метил-3-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он и 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2*R*)-2-(6-метил-3-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он. В небольшую пробирку помещали 4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)морфолин-2-карбоновую

кислоту (130 мг, 0,3 ммоль, 125373-25), 5-бром-2-метилпиридин (6,6 мг, 0,3 ммоль), комплекс хлорида никеля (II) и диметилового эфира этиленгликоля (6,59 мг, 0,030 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил (12,08 мг, 0,045 ммоль), карбонат цезия (293 мг, 0,900 ммоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин, гексафторфосфат бис(3,5-дифтор-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)фенил)иридия (III) (катализатор Ir, 3,37 мг, 3,00 мкмоль). 3 раза вакуумировали пробирку и наполняли азотом. Добавляли N, N-диметилформамид (5000 мкл) и облучали реакционную пробирку при 450 нм с использованием интегрированного фотореактора в течение 3 часов (вентилятор: 1500 об./мин; перемешивание: 500 об./мин; мощность светодиода: 100%). Разделяли реакционную смесь в EtOAc и воде. Сушили органическую фазу, концентрировали и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии с получением 18 мг неочищенного продукта. Хиральная очистка на последовательно расположенных колонках Chiralcel OJ-H 2×25 см и Chiralcel OJ-H 2×15 см, 5 мкм, для СФХ, подвижная фаза 25% метанола, F=70 мл/мин, приводила к получению 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(6-метил-3-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (пример 139) и 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(6-метил-3-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (пример 140) в виде беловатых твердых веществ. Абсолютную стереохимию присваивали произвольно. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,56-8,58 (m, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 6,62-6,64 (m, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 4,46-4,52 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,16-4,21 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,21-3,27 (m, 1H), 2,97-3,03 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,57-2,58 (m, 3H). *m/z* (ИЭР, положительный ион): 480,0 (M+H).

Способ 7

Пример 141: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он



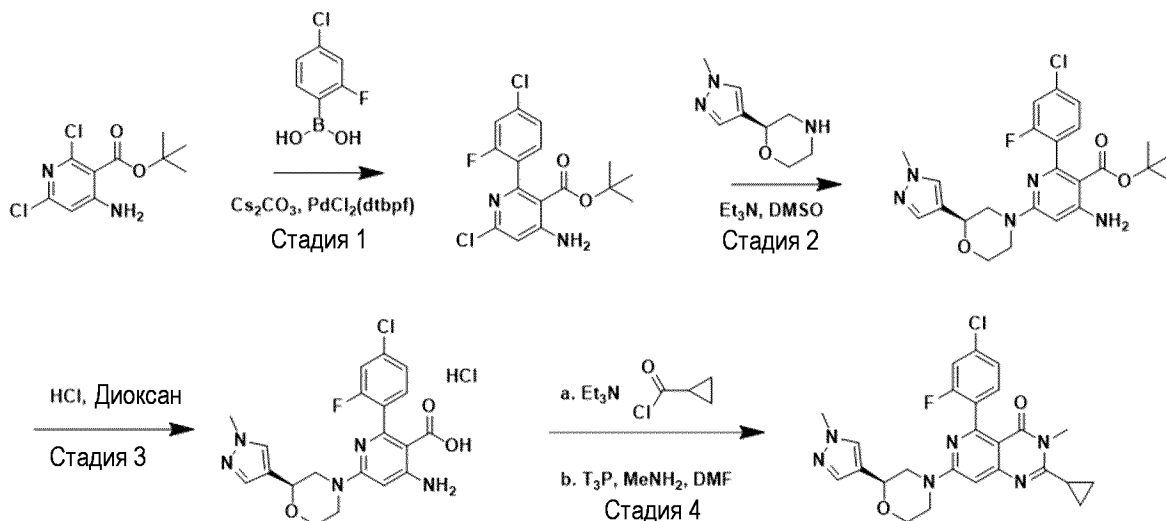
Стадия 1: (S)-7-(2-(1-(бромдифторметил)-1H-пиразол-4-ил)морфолино)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. В раствор (S)-7-(2-

(1H-пиразол-4-ил)морфолино)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (**пример 22**, 0,065 г, 0,143 ммоль, 124947-40-1) в ДМФА (0,572 мл) добавляли карбонат цезия (0,093 г, 0,286 ммоль) и дибромдиформетан (0,039 мл, 0,09 г, 0,429 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли 10 мл ДХМ и промывали водой. Отделяли органическую фазу и концентрировали в вакууме, очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии, элюируя с градиентом 0-30% смесями EtOAc-EtOH (3:1) в гептане, с получением ((S)-7-(2-(1-(бромдиформетил)-1H-пиразол-4-ил)морфолино)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (0,025 г, 0,043 ммоль, выход 30%) в виде беловатого твердого вещества. m/z (ИЭР, положительный ион): 583,0 (M+H)⁺.

Стадия 2: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. В перемешиваемый раствор (S)-7-(2-(1-(бромдиформетил)-1H-пиразол-4-ил)морфолино)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (0,025 г, 0,043 ммоль, 124947-42-10) в ДХМ (0,428 мл) добавляли тетрафторборат серебра (I) (0,017 г, 0,086 ммоль) при -78°C. Затем перемешивали раствор при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли смесь ДХМ, содержащим 5% MeOH, обрабатывали ультразвуком в течение 2-3 минут, фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный остаток на колонке для флэш-хроматографии, элюируя с градиентом 0-10% смесями MeOH (+0,1% аммиака) в ДХМ, с получением 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (0,0169 г, 0,032 ммоль, выход 75%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,61-4,65 (m, 1H), 4,46 (ушир. d, J=12,20 Гц, 1H), 4,32 (ушир. d, J=13,10 Гц, 1H), 3,99-4,06 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,00-3,09 (m, 2H), 2,52 (s, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 523,0 (M+H)⁺.

Способ 8

Пример 142: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-циклопропил-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он.



Стадия 1: Трет-бутил-4-амино-6-хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)никотинат. В 100 мл пробирку добавляли трет-бутил-4-амино-2,6-дихлорникотинат (2,5 г, 9,50 ммоль, 125370-12), (4-хлор-2-фторфенил)бороновую кислоту (2,319 г, 13,30 ммоль), Cs_2CO_3 (7,74 г, 23,75 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (0,310 г, 0,475 ммоль). Добавляли 1,4-диоксан (25,3 мл) и воду (6,33 мл), продували смесь N_2 и перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Разбавляли полученную смесь водой и EtOAc и экстрагировали 2х EtOAc. Сушили органический слой над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка на диоксиде кремния, 0-20% EtOAc в гептане, приводила к получению трет-бутил-4-амино-6-хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)никотината в виде бледно-оранжевого твердого вещества. m/z (ИЭР, положительный ион): 356,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2: Трет-бутил-(S)-4-амино-2-(4-хлор-2-фторфенил)-6-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)никотинат. В раствор трет-бутил-4-амино-6-хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)никотината (500 мг, 1,400 ммоль, 125370-40) в диметилсульфоксиде (4666 мкл) добавляли (S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 3, 234 мг, 1,400 ммоль) и триэтиламин (425 мг, 585 мкл, 4,20 ммоль). Перемешивали смесь при 125°C в течение 72 часов, а затем разбавляли EtOAc и промывали водой. Сушили органический слой над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) приводила к получению трет-бутил-(S)-4-амино-2-(4-хлор-2-фторфенил)-6-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)никотината в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, положительный ион): 488,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

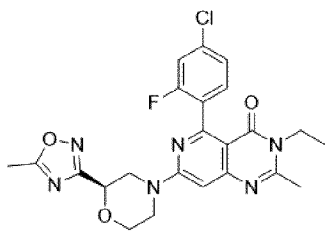
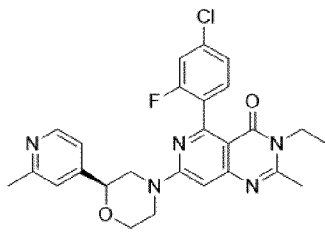
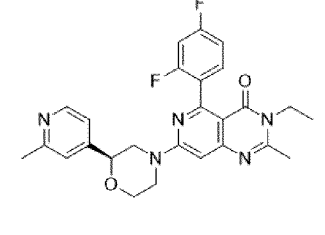
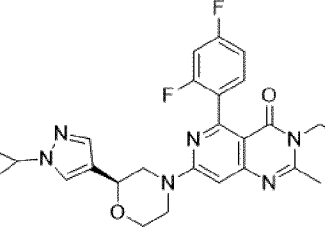
Стадия 3: Гидрохлорид (S)-4-амино-2-(4-хлор-2-фторфенил)-6-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)никотиновой кислоты. В 20 мл пробирке смешивали трет-бутил-(S)-4-амино-2-(4-хлор-2-фторфенил)-6-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)никотинат (342 мг, 0,701 ммоль, 125520-8) и 4М HCl в диоксане (511 мг, 426 мкл, 14,02 ммоль). Грели смесь при 60°C в течение 90 минут, оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали досуха с получением неочищенного гидрохлорида (S)-4-амино-2-(4-хлор-2-фторфенил)-6-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)никотиновой кислоты, который использовали на следующей стадии без очистки. m/z (ИЭР, положительный ион): 467,8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

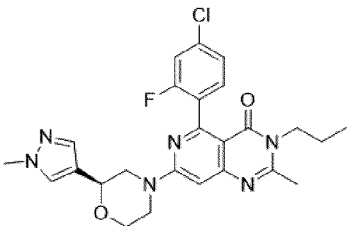
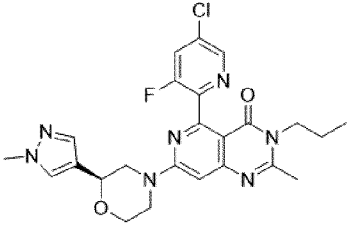
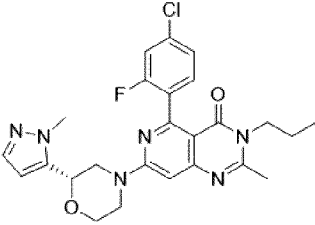
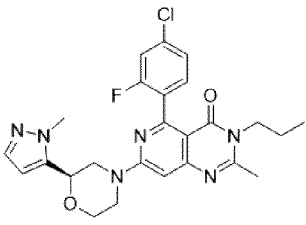
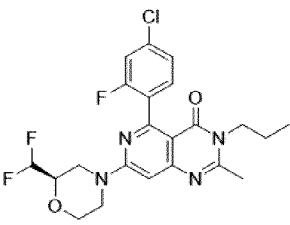
Стадия 4: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-циклопропил-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. В раствор (S)-4-амино-2-(4-хлор-2-фторфенил)-6-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)никотиновой кислоты (25 мг, 0,058 ммоль, 125520-12) в ДХМ (193 мкл) добавляли хлорангидрид циклопропанкарбоновой кислоты (30,3 мг, 0,289 ммоль) и триэтиламин (17,57 мг, 24,21 мкл, 0,174 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь досуха и растворяли в 0,2 мл пиридина. Добавляли аминотетан (57,9 мкл, 0,116 ммоль) и T_3P в ДМФА (36,8 мг, 33,8 мкл, 0,058 ммоль) и перемешивали смесь при 70°C в течение 72 часов. Концентрировали реакционную смесь и очищали на колонке с силикагелем, элюируя 0-100% EtOH/EtOAc (1:3) в гептане, с получением 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-циклопропил-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-

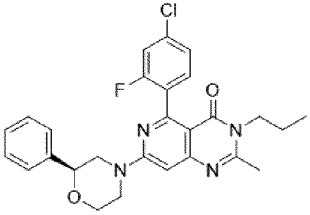
пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,72 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,50 (dd, $J=10,32$, 2,53 Гц, 1H), 4,36 (ушир.d, $J=12,07$ Гц, 1H), 4,22 (ушир.d, $J=12,07$ Гц, 1H), 3,94-4,00 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,95-3,08 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 1H), 1,15 (ушир.s, 2H), 1,08 (ушир.dd, $J=8,04$, 3,24 Гц, 2H). m/z (ИЭР, положительный ион): 495,0 ($M+H$) $^+$.

Таблица 4. Соединения 143-157 получали согласно процедуре, описанной в способе 8, стадии 1-4, следующим образом:

№ пр.	Структура	Название	Реагенты/условия
143		5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-(трифторметил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 4: Хлорангидрид трифторуксусной кислоты
144		5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-этил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-(трифторметил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 4a: Хлорангидрид трифторуксусной кислоты Стадия 4b: N-этиламин
145		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 4a: Ацетилхлорид Стадия 4b: Аммиак
146		5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-этил-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 4a: Ацетилхлорид Стадия 4b: N-этиламин
147		5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-этил-2-метил-7-((2S)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 2: (S)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4a: Ацетилхлорид Стадия 4b: N-этиламин

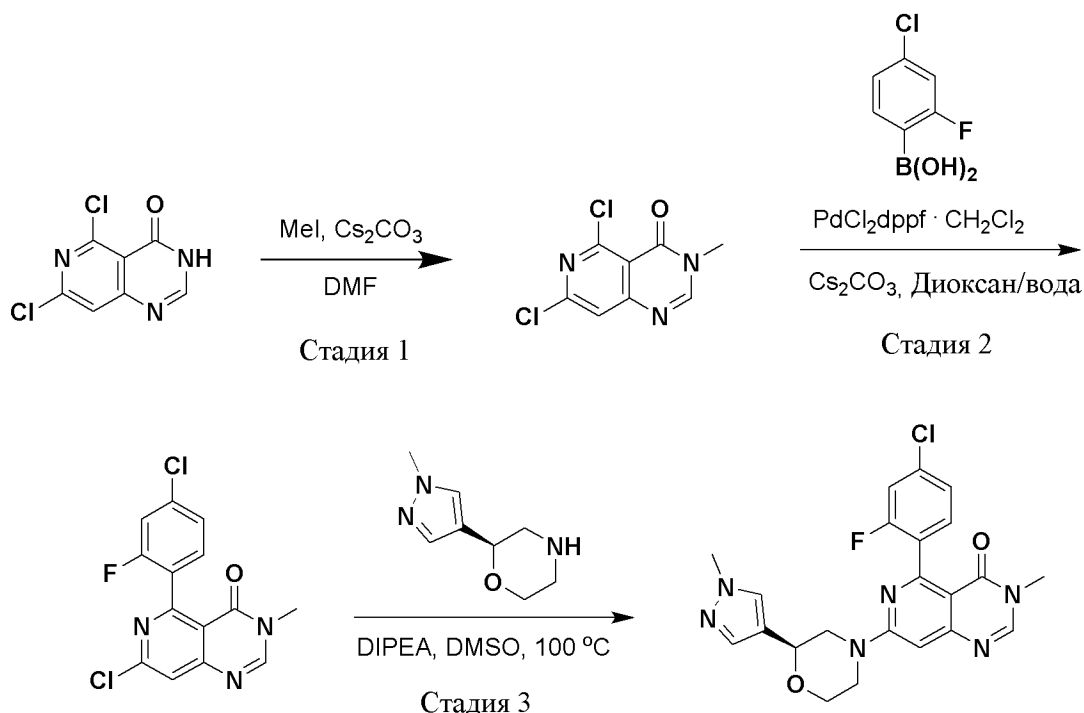
148		5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-этил-2-метил-7-((2R)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 2: (R)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4a: Ацетилхлорид Стадия 4b: N-этиламин
149		5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-этил-2-метил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 2: (S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4a: Ацетилхлорид Стадия 4b: N-этиламин
150		5-(2,4-дифторфенил)-3-этил-2-метил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 2: (R)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4a: Ацетилхлорид Стадия 4b: N-этиламин
151		7-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-5-(2,4-дифторфенил)-3-этил-2-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1: 2,4-дифторфенилбороновая кислота Стадия 2: (S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine Inc., Monmouth Jct., NJ, USA) Стадия 4a: Ацетилхлорид Стадия 4b: N-этиламин

152		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 4a: Ацетилхлорид Стадия 4b: N-пропиламин
153		5-(5-хлор-3-фтор-2-пиридилил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1: Pd(Ph ₃) ₄ , бромид (5-хлорпиридин-2-ил)цинка (II), ТГФ, 70°C. Стадия 4a: Ацетилхлорид Стадия 4b: N-пропиламин
154		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 2: (S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)морфолин (Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, USA) Стадия 4a: Ацетилхлорид Стадия 4b: N-пропиламин
155		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 1: (R)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)морфолин (Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, USA) Стадия 4a: Ацетилхлорид Стадия 4b: N-пропиламин
156		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(дифторметил)-4-морфолинил)-2-метил-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	Стадия 2: (R)-2-(дифторметил)морфолин (FCH Group, Chernigiv, Ukraine) Стадия 4a: Ацетилхлорид Стадия 4b: N-пропиламин

157		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-фенил-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пириимидин-4(3H)-он	Стадия 2: (S)-2-фенил-4-морфолин (Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, USA) Стадия 4a: Ацетилхлорид Стадия 4b: N-пропиламин
-----	---	---	--

Способ 9

Пример 158: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пириимидин-4(3H)-он.



Стадия 1: 5,7-дихлор-3-метилпиридо[4,3-d]пириимидин-4(3H)-он. Смешивали 5,7-дихлорпиридо[4,3-d]пириимидин-4(3H)-он (0,086 г, 0,4 ммоль), карбонат цезия (0,261 г, 0,8 ммоль) и йодметан (0,170 г, 1,2 ммоль) в ДМФА (2 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов, затем разделяли в EtOAc и воде. Отделяли органическую фазу и сушили MgSO_4 . Концентрировали полученный раствор с получением неочищенного 5,7-дихлор-3-метилпиридо[4,3-d]пириимидин-4(3H)-она, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

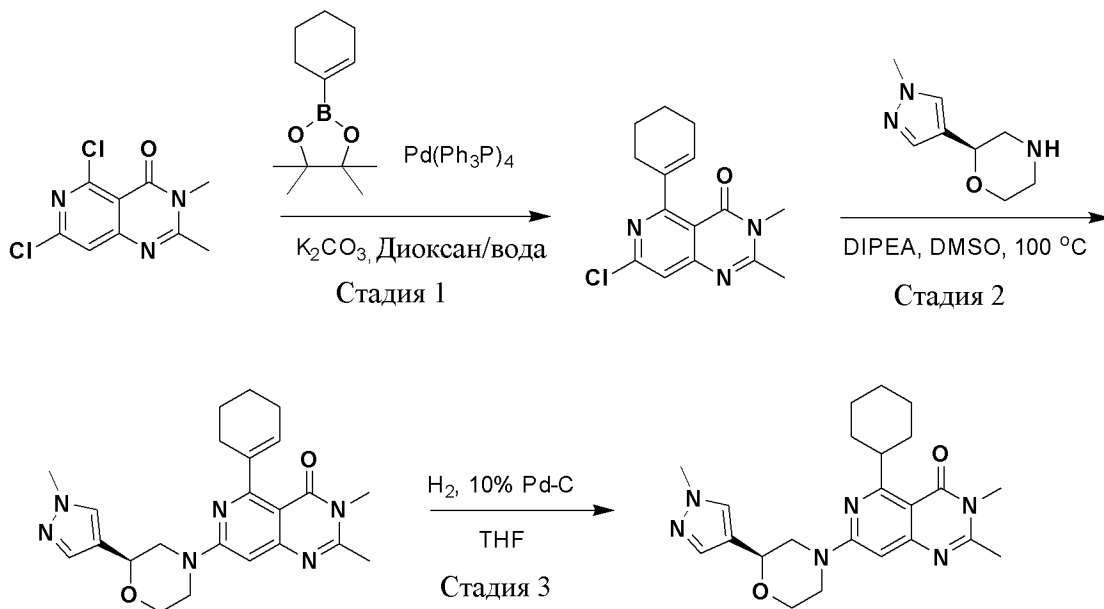
Стадия 2: 7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метилпиридо[4,3-d]пириимидин-4(3H)-он. Смешивали 5,7-дихлор-3-метилпиридо[4,3-d]пириимидин-4(3H)-он (0,092 г, 0,4 ммоль), (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий (0,015 г, 0,020 ммоль), (4-хлор-2-фторфенил)борандиол (0,070 г, 0,400 ммоль) и карбонат цезия (0,391 г, 1,200 ммоль) в пробирке. Добавляли 1,4-диоксан (1,5 мл) и воду (0,5 мл) и перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 30 минут. Охлаждали реакционную смесь до комнатной

температуры и разделяли в ДХМ и воде. Пропускали смесь через картридж для разделения фаз, концентрировали с получением неочищенного 7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, положительный ион): 324,0 ($M+H$)⁺.

Стадия 3: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Смешивали 7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он (130 мг, 0,4 ммоль), (S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 3) (80 мг, 0,480 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (258 мг, 0,349 мл, 2,000 ммоль) в диметилсульфоксиде (0,8 мл) и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали смесь и очищали неочищенный продукт на силикагеле, элюируя 0-100% EtOH/EtOAc (1:3) в гептане, с получением 5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она в виде бледно-желтого твердого вещества (0,091 г, 0,2 ммоль, выход 50%). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,31-8,35 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 4,49-4,54 (m, 1H), 4,34-4,40 (m, 1H), 4,20-4,26 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 3,79-3,81 (m, 3H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,28-3,30 (m, 3H), 2,97-3,13 (m, 2H). m/z (ИЭР, положительный ион): 455,0 ($M+H$)⁺.

Способ 10

Пример 159: 5-циклогексил-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он.



Стадия 1: 7-хлор-5-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. В стеклянный сосуд для микроволнового реактора помещали 5,7-дихлор-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он (способ 1 - стадия 1, 0,30 г, 1,229 ммоль) и 2-(циклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,256 г, 1,229 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) и воде (0,5 мл), затем добавляли карбонат калия (0,255 г, 1,844 ммоль).

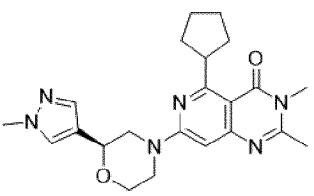
Дегазировали реакционную смесь азотом в течение 10 минут, затем добавляли $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,142 г, 0,123 ммоль) и грели реакционную смесь в микроволновом реакторе при 100°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли реакционную смесь водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл) и сушили органические экстракты над Na_2SO_4 . Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества, которое очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя 5-80% EtOAc в гексане, с получением 7-хлор-5-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (0,360 г, 1,24 ммоль, выход 101%, чистота ~75%) в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР, положительный ион): 290,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2: (S)-5-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. В 25 мл круглодонную колбу добавляли (S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 3) (0,270 г, 1,615 ммоль), 7-хлор-5-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он (0,360 г, 1,242 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл), затем DIPEA (0,434 мл, 2,485 ммоль). Грели реакционную смесь при 100°C в течение 16 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением (S)-5-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (0,21 г, 0,499 ммоль, выход 40,2%) в виде беловатого твердого вещества. m/z (ИЭР, положительный ион): 421,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3: 5-циклогексил-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. В 25 мл круглодонную колбу добавляли (S)-5-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он (200 мг, 0,476 ммоль) в ТГФ (5 мл), затем добавляли 10% Pd-C (405 мг, 1,9 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в атмосфере газообразного водорода при комнатной температуре в течение 8 часов, затем фильтровали через подложку целита и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем ВЭЖХ с получением 5-циклогексил-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она (56,6 мг, 0,134 ммоль, выход 28,2%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,53 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,59 (dd, J= 11,4, 2,1 Гц, 1H), 4,28 (dt, J= 11,2, 3,2 Гц, 1H), 4,18 (t, J= 11,7 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (ddd, J= 11,5, 8,2, 5,3 Гц, 1H), 3,41-3,52 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,42 (d, J= 13,5 Гц, 1H), 2,32 (d, J= 8,2 Гц, 2H), 2,12-2,23 (m, 5H), 1,96-2,12 (m, 4H). m/z (ИЭР, положительный ион): 443,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

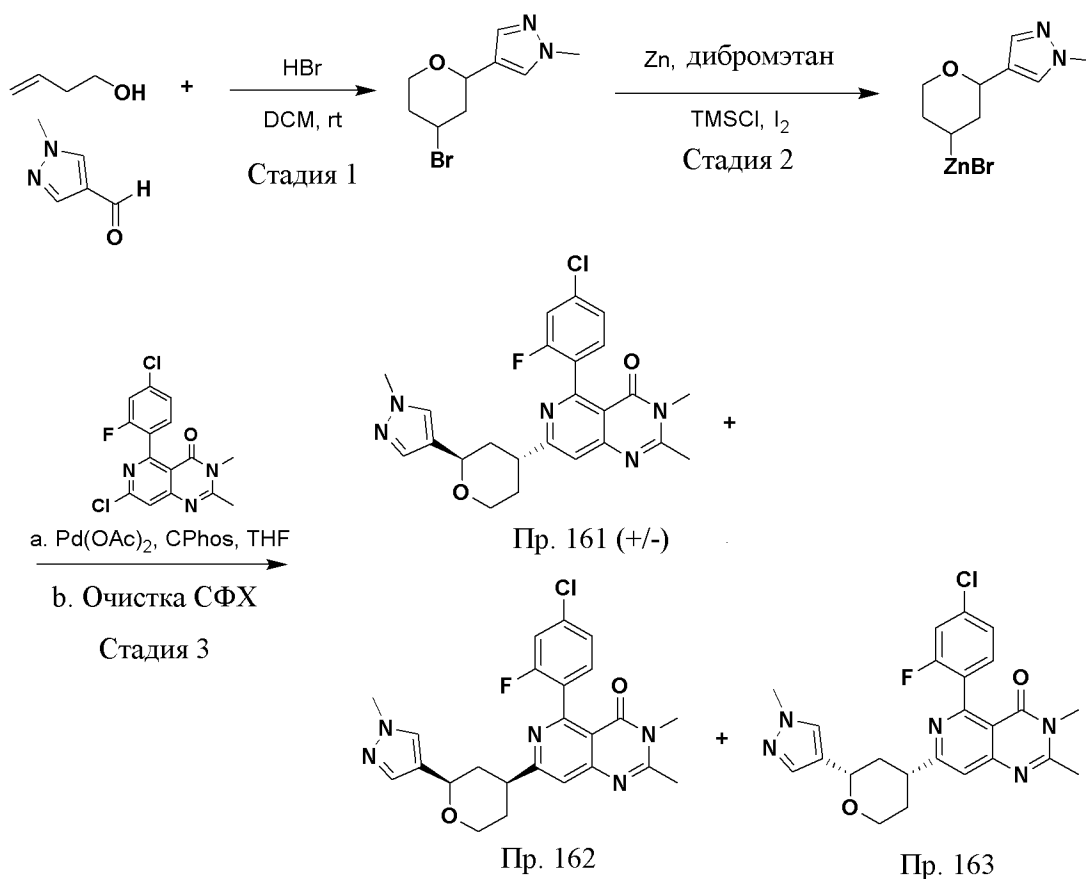
Таблица 5. Соединение согласно примеру 160 получали согласно процедуре, описанной в способе 10, стадии 1-3, следующим образом:

№ пр.	Структура	Название	Реагенты/условия
-------	-----------	----------	------------------

160		5-циклопентил-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 1: Циклопентенилборонат
-----	---	--	-----------------------------------

Способ 11

Примеры 161-163: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он и 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он; 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он; и 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он.



Стадия 1: 4-(4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол. В 100 мл колбу помещали 1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (1,03 г, 9,35 ммоль), 3-бутен-1-ол (0,708 г, 0,842 мл, 9,82 ммоль) и ДХМ (18,71 мл). В сосуд за один раз добавляли бромоводород-уксусную кислоту (6,88 г, 5,08 мл, 28,1 ммоль). Через 1 час осторожно гасили реакцию в неочищенной смеси насыщенным раствором бикарбоната натрия и промывали EtOAc. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали. Очищали полученное неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0%-40% EtOAc/EtOH (3:1) в гептане, с получением 4-(4-бромтетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1-метил-1H-пиразола (1,307 г, 5,33 ммоль, выход 57%) в виде желтого маслянистого вещества (смесь 3,3:1 цис-/транс-диастереомеров).

Основной диастереомер (цис-изомеры): ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,46 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,36 (dd, $J=11,3, 2,1$ Гц, 1H), 4,25 (tt, $J=11,9, 4,5$ Гц, 1H), 4,08 (ddd, $J=12,0, 4,8, 1,8$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (td, $J=12,1, 2,3$ Гц, 1H), 2,52 (ddt, $J=12,9, 4,3, 2,1, 2,1$ Гц, 1H), 2,12-2,26 (m, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 245,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Неосновной диастереомер (транс-изомеры): ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,46 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,93 (dd, $J=10,0, 2,9$ Гц, 1H), 4,79 (квинт., $J=3,1$ Гц, 1H), 4,12 (td, $J=11,6, 2,1$ Гц, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,16-2,29 (m, 3H), 1,93-2,02 (m, 1H). m/z (ИЭР, положительный ион): 245,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: бромид (2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II). В высушенную в печи 50 мл колбу добавляли Zn (0,320 г, 4,90 ммоль), 3 раза вакуумировали и наполняли азотом. Закрывали колбу резиновой пробкой и вводили датчик термopары. Добавляли 0,5 М раствор хлорида лития в безводном тетрагидрофуране (3,26 мл, 1,632 ммоль), затем 1,2-дибромэтан (0,015 г, 7,03 мкл, 0,082 ммоль) и грели смесь при внутренней температуре 50°C в течение 20 минут. После охлаждения до комнатной температуры добавляли хлортриметилсилан (8,86 мг, 10,36 мкл, 0,082 ммоль) и нагревали смесь до внутренней температуры 50°C в течение 20 минут. После охлаждения до комнатной температуры добавляли йод (8,28 мг, 0,033 ммоль) в виде раствора в ТГФ (0,1 мл) и нагревали смесь до внутренней температуры 50°C в течение 20 минут. В еще горячую смесь добавляли 4-бромтетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1-метил-1H-пиразол (0,4 г, 1,632 ммоль, смесь 3,3:1 цис-/транс-изомеров) в виде раствора в ТГФ (1,5 мл). Перемешивали полученную смесь при 50°C в течение 18 часов, охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и оставляли отстаиваться на 3 часа (для осаждения порошка цинка) с получением светло-желтого раствора, который использовали на следующей стадии без дополнительной обработки.

Стадия 3: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. В пробирку объемом 1 драм (3,7 мл) добавляли ацетат палладия (II) (1,992 мг, 8,87 мкмоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметиламино-1,1'-бифенил (7,75 мг, 0,018 ммоль) и 7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он (60 мг, 0,177 ммоль). Продували пробирку азотом, затем добавляли бромид 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II) (~0,3 М в ТГФ, 0,47 мл, 0,141 ммоль) и перемешивали пробирку при комнатной температуре. Через 3 часа гасили реакцию насыщенным раствором бикарбоната натрия и четыре раза экстрагировали EtOAc. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Наносили неочищенное вещество на слой силикагеля и очищали путем хроматографии на колонке с 24 г силикагеля, элюируя 0-100% EtOAc/EtOH 3:1 в гептане, с получением

неочищенных продуктов в виде смеси с д.о. 2,7:1 (50 мг, 0,11 ммоль, выход 60%). Получали отдельный стереоизомеры путем СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×25 см, 5 мкм, (45% изопропанола, F=80 мл/мин) с получением 3 мг пика 1 с чистотой >99%, 9,3 мг пика 2 с э.и. >99% и 8,0 мг пика 3 с э.и. >99%.

Пик 1 (пример 161): Смесь транс-изомеров 2R,4R- и 2S,4S-: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он и 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он, желтое маслянистое вещество. ЖХ/МС ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,47 (s, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (dd, J=1,95, 9,73 Гц, 1H), 4,98 (ушир.t, J=4,80 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82-3,88 (m, 2H), 3,53-3,55 (m, 3H), 3,39-3,45 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,44 (dt, J=4,02, 8,82 Гц, 1H), 2,30 (ddd, J=5,06, 5,19, 13,62 Гц, 1H), 2,03-2,15 (m, 2H). (ИЭР+)=468,0 (M+H)⁺.

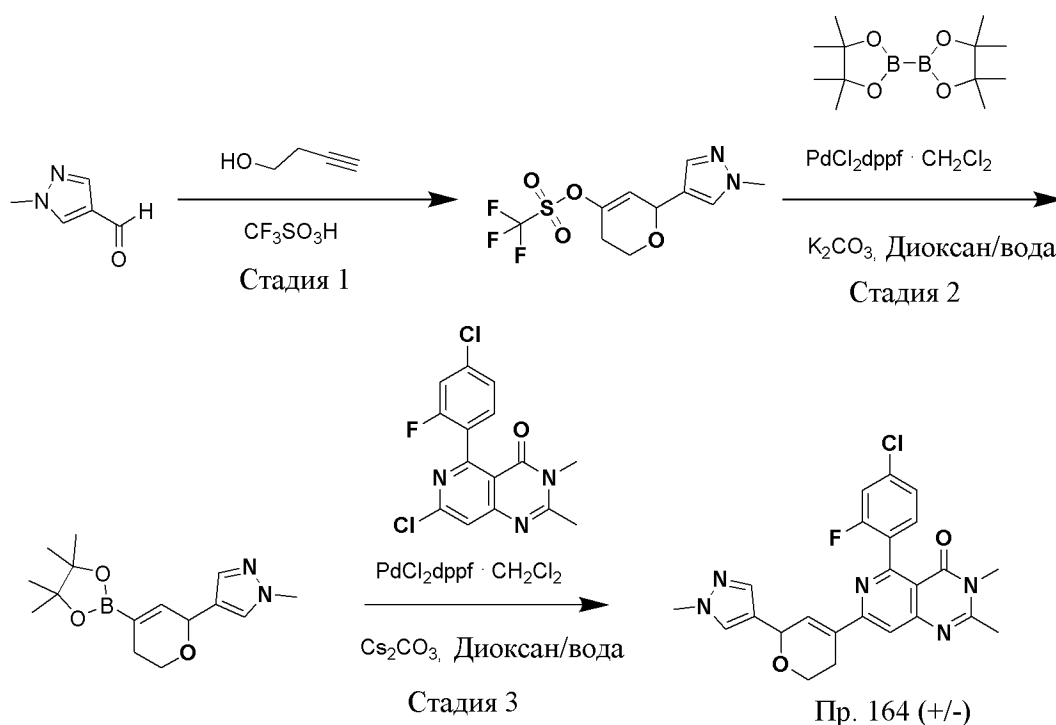
Пик 2 (пример 162): 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он (9,3 мг, 0,020 ммоль, выход 4,2%), желтое маслянистое вещество. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H), 7,40 (t, J=7,91 Гц, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (dd, J=1,88, 9,67 Гц, 1H), 4,54 (dd, J=1,88, 11,22 Гц, 1H), 4,21-4,27 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,67-3,83 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,16-3,30 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,31 (ушир.d, J=12,98 Гц, 1H), 2,02 (ушир.s, 1H), 1,80-2,00 (m, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 468,0 (M+H)⁺.

Пик 3 (пример 163): 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он (8,0 мг, 0,017 ммоль, выход 3,6%), желтое маслянистое вещество. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,49 (s, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,18 (dd, J=9,6, 1,9 Гц, 1H), 4,55 (dd, J=11,3, 1,9 Гц, 1H), 4,22-4,28 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (td, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,27 (tt, J=12,0, 3,8 Гц, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,33 (ушир.d, J=13,0 Гц, 1H), 1,88-2,07 (m, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 468,0 (M+H)⁺.

Абсолютную стереохимию присваивали произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.

Способ 12

Пример 164: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он.



Стадия 1: 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил-трифторметансульфонат. В 20 мл сцинтилляционный флакон добавляли 1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (200 мг, 1,816 ммоль), (2-гидроксиэтил)ацетилен (191 мг, 206 мкл, 2,72 ммоль) и ДХМ (3633 мкл). Медленно добавляли трифторметансульфоокислоту (327 мг, 194 мкл, 2,180 ммоль) при 0°C и нагревали смесь до комнатной температуры. Через 30 минут добавляли дополнительную порцию трифторметансульфоокислоты (327 мг, 194 мкл, 2,180 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором бикарбоната натрия и промывали смесь ДХМ. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали полученное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-70% EtOAc в гептане, с получением 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил-трифторметансульфоната (227 мг, 0,727 ммоль, выход 40,0%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 2,45-2,60 (m, 2H), 3,82-3,88 (m, 1H), 3,91-3,94 (m, 3H), 3,98-4,04 (m, 1H), 5,20-5,23 (m, 1H), 5,30-5,33 (m, 1H), 5,33-5,37 (m, 1H), 5,94-5,98 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,48-7,50 (m, 1H).

Стадия 2: 1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол. В 20 мл сцинтилляционный флакон помещали 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил-трифторметансульфонат (227 мг, 0,727 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с ДХМ (59,4 мг, 0,073 ммоль) и ацетат калия (285 мг, 2,91 ммоль), продували N₂. Затем добавляли 1,4-диоксан (2908 мкл) и нагревали реакционную смесь до 90°C в течение 2 часов, охлаждали реакционную смесь до кт. Разбавляли реакционную смесь EtOAc и фильтровали через слой силикагеля, очищали неочищенное вещество путем хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, с получением 1-метил-4-(4-(4,4,5,5-

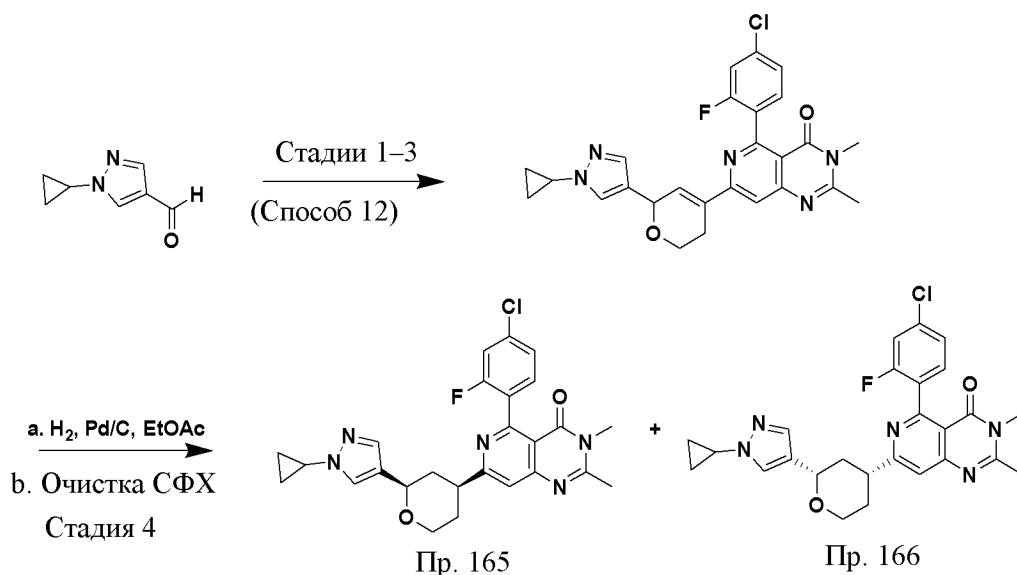
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразола (87 мг, 0,300 ммоль, выход 41,2%) в виде красного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ 7,48 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,61 (q, 1H, $J=1,9$ Гц), 5,20 (q, 1H, $J=2,6$ Гц), 3,9-3,9 (m, 4H), 3,74 (ddd, 1H, $J=4,5, 7,2, 11,4$ Гц), 2,30 (dt, 1H, $J=2,5, 4,9$ Гц), 2,2-2,3 (m, 1H), 1,30 (s, 12H).

Стадия 3: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он. В 20 мл сцинтилляционный флакон, оборудованный обратным холодильником, добавляли 1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (87 мг, 0,300 ммоль, 125536-50-10), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с ДХМ (24,48 мг, 0,030 ммоль) и карбонат цезия (293 мг, 0,899 ммоль). Закрывали флакон и продували N_2 в течение 20 минут, добавляли 1,4-диоксан (1124 мкл) и воду (375 мкл) (дегазированная). Нагревали сосуд до 70°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Разделяли слои и экстрагировали водный слой EtOAc. Сушили органический экстракт над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде коричневого маслянистого вещества. Очистка путем хроматографии на силикагеле при элюировании 0-100% EtOAc/EtOH 3:1 в гептане приводила к получению неочищенного продукта в виде коричневого маслянистого вещества. Дополнительно очищали вещество путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием 0,1% ТФУК в $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, градиент 25-70% в течение 14 минут, с получением рацемата 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-она (58,6 мг, 0,126 ммоль, выход 41,9%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ 7,52 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H, $J=1,9, 9,7$ Гц), 7,13 (s, 1H), 5,4-5,4 (m, 1H), 4,1-4,1 (m, 1H), 3,92 (ddd, 1H, $J=4,6, 7,2, 11,6$ Гц), 3,88 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,74 (ушир.s, 1H), 2,65 (s, 4H). (ИЭР, положительный ион): 466,0 (M+H) $^+$.

Способ 13

Пример 165: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он.

Пример 166: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,4R)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он.



Стадии 1-3: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(6-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он. Проводили стадии 1-3 способа 12 с использованием 1-циклопропил-1Н-пиразол-4-карбальдегида в качестве исходного вещества с получением 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(6-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диэтилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-она в виде светло-коричневого твердого вещества. *m/z* (ИЭР, положительный ион): 492,1 (M+H)⁺.

Стадия 4: (2R,4S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат. В 50 мл круглодонную колбу добавляли 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(6-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он (300 мг, 0,610 ммоль) и Pd/C (10%) (300 мг, 0,610 ммоль) в EtOAc (30 мл). Перемешивали реакционную смесь под давлением 42 PSI (290 кПа) газообразного H₂ при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения фильтровали реакционную смесь через целит и промывали EtOAc (50 мл), концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 0-5% смесями MeOH в EtOAc, с получением коричневого клейкого твердого вещества (300 мг). Очищали неочищенные продукты путем СФХ, колонка Chiralpak AS-H 250 x30 мм, 5 мкм, (10% метанола, F=80 мл/мин) с получением 55,7 мг пика 1 (>99% э.и.), 52,1 мг пика 2 (>99% э.и.) в виде беловатых твердых веществ (общий выход 35,5%).

Пик 1: Пример 165 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ ppm 7,70 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,61 (dt, J= 4,0, 2,2 Гц, 1H), 4,62 (dd, J= 10,3, 2,8 Гц, 1H), 4,45 (d, J= 12,9 Гц, 1H), 4,24 (d, J= 13,1 Гц, 1H), 4,08 (ddd, J= 11,5, 3,6, 1,8 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (td, J= 11,5, 2,8 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,06-3,21 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,16-2,31 (m, 4H), 1,70-1,91 (m, 4H). *m/z* (ИЭР, положительный ион): 494,1 (M+H)⁺.

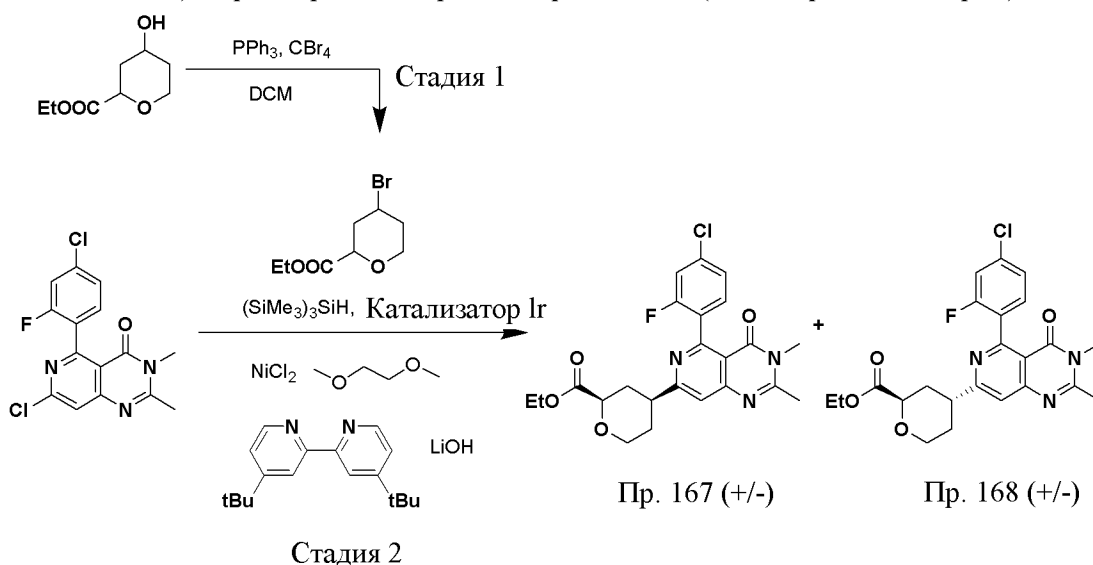
Пик 2: Пример 166 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,4R)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он.
¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 7,71 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,63 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 4,40-4,53 (m, 2H), 4,30 (d, J= 13,1 Гц, 1H), 4,08 (t, J= 12,4 Гц, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (t, J= 11,4 Гц, 1H), 3,64 (t, J= 11,8 Гц, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,18 (dd, J= 18,3, 12,0 Гц, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,97 (qd, J= 12,7, 4,3 Гц, 4H). m/z (ИЭР, положительный ион): 494,1 (M+H)⁺.

Абсолютную стереохимию присваивали произвольно.

Способ 14

Пример 167: этил-(2R,4S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат и этил-(2S,4R)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат (смесь цис-изомеров)

Пример 168: этил-(2S,4S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат и этил-(2R,4R)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат (смесь транс-изомеров).



Стадия 1: Этил-4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат. В 20 мл пробирку добавляли этил-4-гидроксиоксан-2-карбоксилат (675 мг, 3,87 ммоль, Aurum Pharmatech LLC) и ДХМ (7750 мкл) и охлаждали пробирку до 0°C. После этого добавляли трифенилфосфин (1118 мг, 4,26 ммоль) и тетрабромид углерода (1285 мг, 3,87 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение 16 часов, затем гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали смесь ДХМ. Сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄ и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-25% EtOAc в гептане, с получением этил-4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилата (0,49 г, 2,067 ммоль, выход 53,3%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,30 (t, J=7,14 Гц, 3H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,13 -2,23 (m, 2H), 2,25-2,37 (m, 1H), 4,00 (dd,

$J=7,79, 2,72$ Гц, 2Н), 4,24 (q, $J=7,14$ Гц, 2Н), 4,50 (dd, $J=10,12, 2,85$ Гц, 1Н), 4,68 (квинт., $J=3,76$ Гц, 1Н).

Стадия 2: Этил-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат. В пробирку объемом 2 драм (7,5 мл) добавляли 7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он (50 мг, 0,148 ммоль), комплекс хлорида никеля (II) с диметилловым эфиром этиленгликоля (3,25 мг, 0,015 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил (3,97 мг, 0,015 ммоль), гидроксид лития (7,08 мг, 0,296 ммоль) и гексафторфосфат (4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-N)фенил-C]иридия (III) (катализатор Ir, 1,66 мг, 1,479 мкмоль). Продували пробирку N_2 и добавляли 1,2-диметоксиэтан (1680 мкл), трис(триметилсилил)силан (36,8 мг, 46,0 мкл, 0,148 ммоль) и этил-4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат (52,6 мг, 0,222 ммоль). После перемешивания и облучения (лампы Kessil, полная интенсивность, 800 об./мин, вентилятор включен) в течение 3 часов фильтровали и концентрировали реакционную смесь. Очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием 0,1% ТФУК в CH_3CN/H_2O , градиент от 25% до 70% в течение 12 минут, с получением двух пиков:

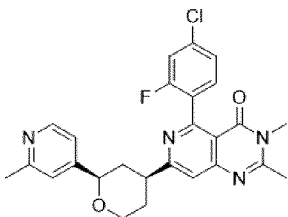
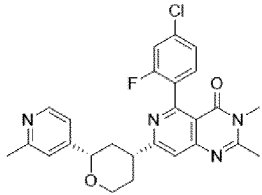
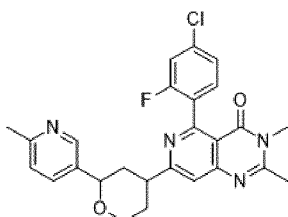
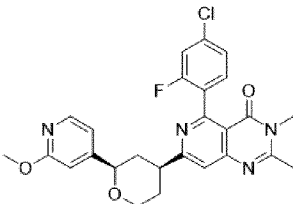
Пик 1: Пример 167, этил-(2R,4S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат и этил-(2S,4R)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат (смесь цис-изомеров) (5,7 мг, 0,012 ммоль, выход 8,38%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,40-7,46 (m, 3H), 7,32-7,39 (m, 1H), 4,04-4,17 (m, 4H), 3,58 (dt, $J=2,72, 11,68$ Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,17-3,26 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,10-2,18 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 2H), 1,72 (q, $J=12,02$ Гц, 1H), 1,18 (t, $J=7,07$ Гц, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 460,0 ($M+H$) $^+$.

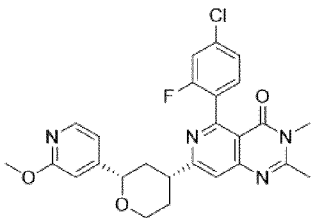
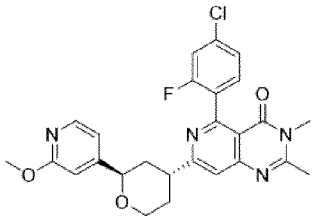
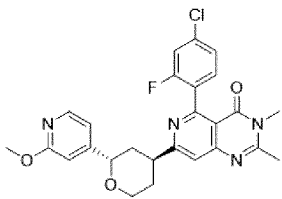
Пик 2: Пример 168, этил-(2S,4S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат и этил-(2R,4R)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-карбоксилат (смесь транс-энантиомеров) (7 мг, 0,014 ммоль, выход 10,3%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,41-7,48 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H), 4,52-4,62 (m, 1H), 4,13-4,23 (m, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 3,42-3,44 (m, 3H), 3,02-3,09 (m, 1H), 2,59-2,62 (m, 3H), 2,21-2,29 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 1,80-1,91 (m, 2H), 1,20-1,28 (m, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 460,0 ($M+H$) $^+$.

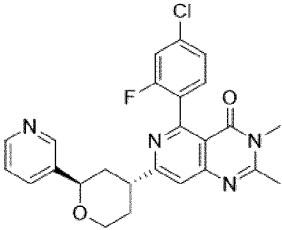
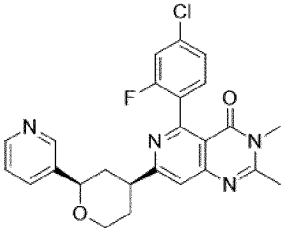
Абсолютную стереохимию присваивали произвольно. Относительную стереохимию (цис-/транс-) подтверждали путем ЯМР.

Таблица 6: Соединения согласно примерам 169-178 получали согласно способу, описанному в способе 14, стадии 1-4, следующим образом:

№ пр.	Структура	Название	Реагенты/условия
-------	-----------	----------	------------------

169		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридилил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он. Абсолютную стереохимию присваивали произвольно. Относительную стереохимию (цис-/транс-) подтверждали путем ЯМР.	Стадия 1: Не проводится Стадия 2: 4-(4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2-метилпиридин (промежуточное соединение 18). Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=70 мл/мин
170		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридилил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он. Абсолютную стереохимию присваивали произвольно. Относительную стереохимию (цис-/транс-) подтверждали путем ЯМР.	Стадия 1: Не проводится Стадия 2: 4-(4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2-метилпиридин (промежуточное соединение 18). Очистка путем хиральной СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 40% изопропанола, F=70 мл/мин
171		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(6-метилпиридин-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	Стадия 1: Не проводится Стадия 2: 5-(4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2-метилпиридин (промежуточное соединение 20).
172		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R,4S)-2-(2-метокси-4-пиридилил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он. Абсолютную стереохимию	Стадия 1: Не проводится Стадия 2: 4-(4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2-метоксипиридин (промежуточное

		присваивали произвольно. Относительная стереохимия присвоена согласно ЯМР.	соединение 19); Очистка путем СФХ. Колонка Chiralpak AS-H 2×15 см, 5 мкм, 20% метанола, F=80 мл/мин. Пик 1.
173		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,4R)-2-(2-метокси-4-пиридирил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он. Абсолютную стереохимию присваивали произвольно. Относительная стереохимия присвоена согласно ЯМР.	Стадия 1: Не проводится Стадия 2: 4-(4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2-метоксипиридин (промежуточное соединение 19); очистка путем СФХ. Колонка Chiralpak AS-H 2×15 см, 5 мкм, 20% метанола, F=80 мл/мин. Пик 2.
174		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R,4R)-2-(2-метокси-4-пиридирил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он. Абсолютную стереохимию присваивали произвольно. Относительная стереохимия присвоена согласно ЯМР.	Стадия 1: Не проводится Стадия 2: 4-(4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2-метоксипиридин (промежуточное соединение 19); очистка путем СФХ. Колонка Chiralpak AS-H 2×15 см, 5 мкм, 20% метанола, F=80 мл/мин. Пик 3.
175		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,4S)-2-(2-метокси-4-пиридирил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он. Абсолютную стереохимию присваивали произвольно.	Стадия 1: Не проводится Стадия 2: 4-(4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2-метоксипиридин

		Относительная стереохимия присвоена согласно ЯМР.	(промежуточное соединение 19); очистка путем СФХ. Колонка Chiralpak AS-H 2×15 см, 5 мкм, 20% метанола, F=80 мл/мин. Пик 4.
176		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4R)-2-(3-пиридилил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он и 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4S)-2-(3-пиридилил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он (смесь транс-изомеров). Относительная стереохимия присвоена согласно ЯМР.	Стадия 1: Не проводится Стадия 2: 3-(4-бромтетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин (промежуточное соединение 21); Очистка путем СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 35% метанола с 0,2% ДЭА, F=80 мл/мин. Пик 1.
177		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(3-пиридилил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он. Абсолютную стереохимию присваивали произвольно. Относительная стереохимия присвоена согласно ЯМР.	Стадия 1: Не проводится Стадия 2: 3-(4-бромтетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин (промежуточное соединение 21); Очистка путем СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 35% метанола с 0,2% ДЭА, F=80 мл/мин. Пик 2.

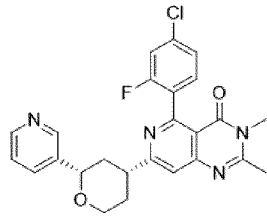
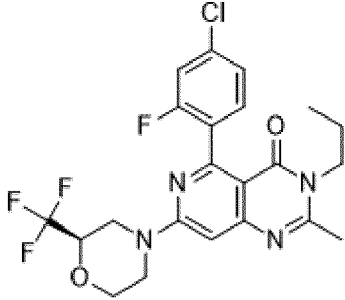
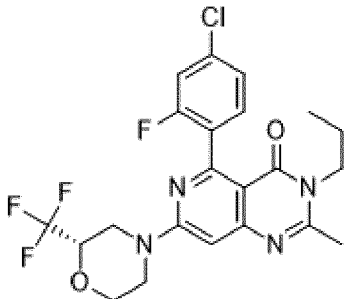
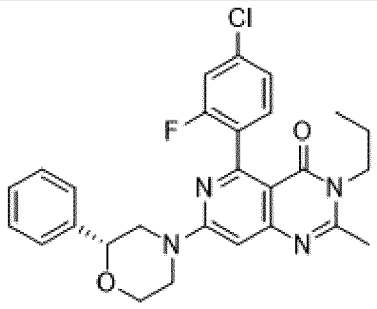
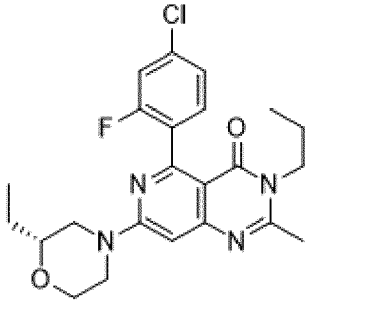
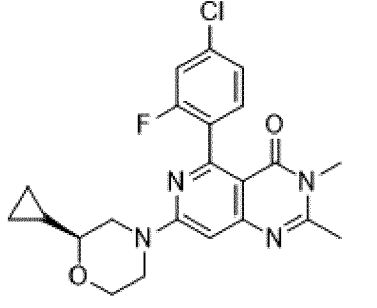
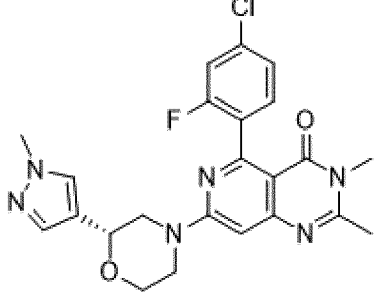
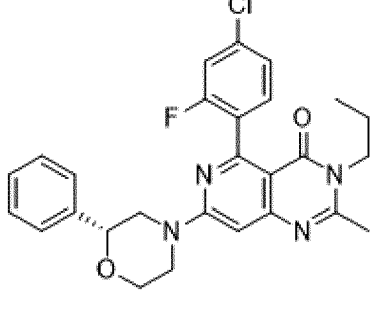
178		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(3-пиридирил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он. Абсолютную стереохимию присваивали произвольно. Относительная стереохимия присвоена согласно ЯМР.	Стадия 1: Не проводится Стадия 2: 3-(4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)пиридин (промежуточное соединение 21); Очистка путем СФХ, колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 35% метанола с 0,2% ДЭА, F=80 мл/мин. Пик 3.
-----	---	--	--

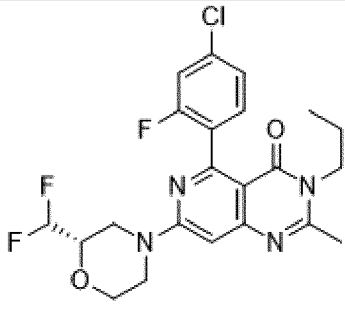
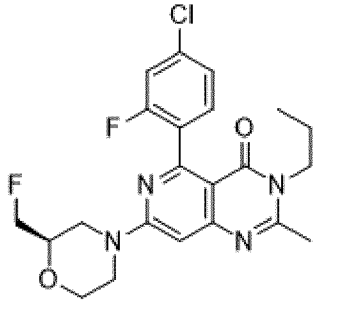
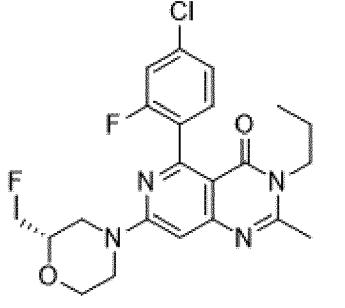
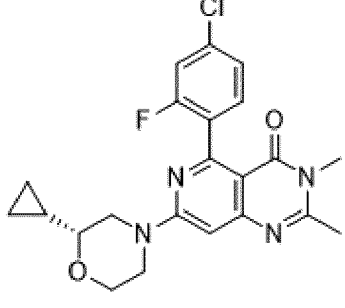
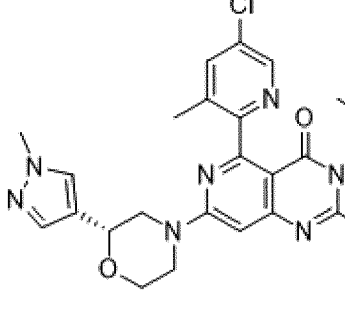
Таблица В. Дополнительные соединения

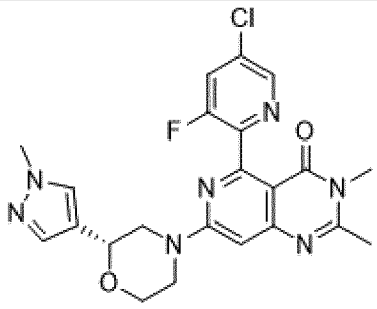
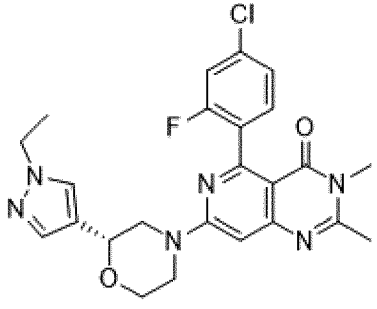
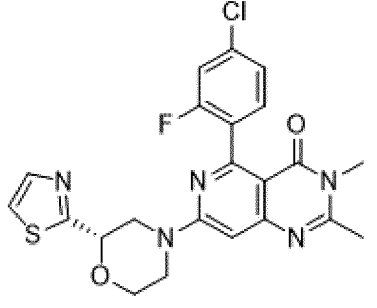
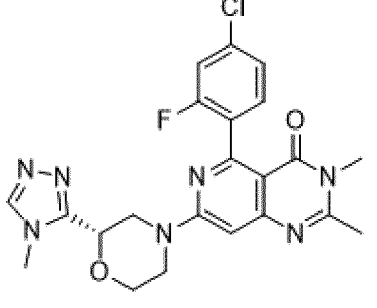
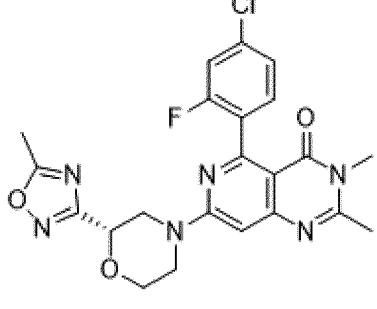
Соединения, описанные ниже в таблице В, получали способом согласно настоящему изобретению или схожим способом. Соответствующие реагенты, исходные вещества и условия, необходимые для синтеза соединений, приведенных в таблице В, будут очевидны специалисту обычной квалификации в данной области техники.

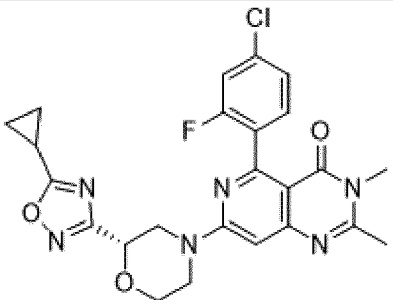
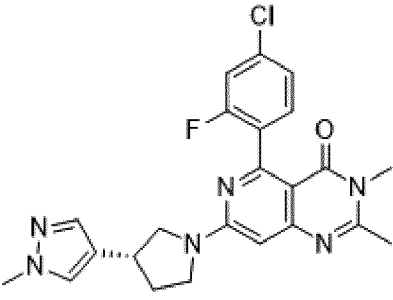
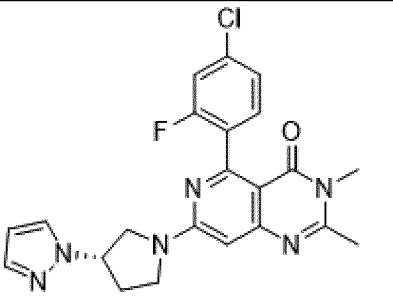
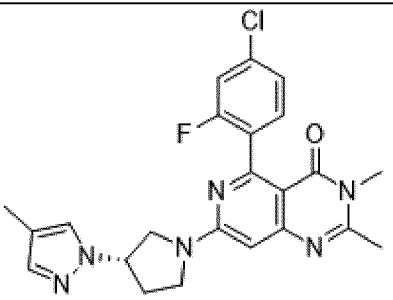
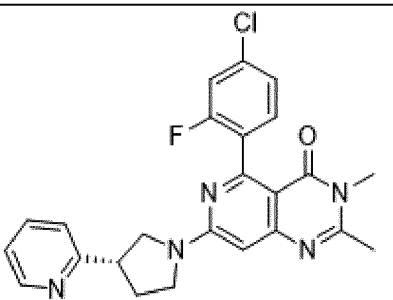
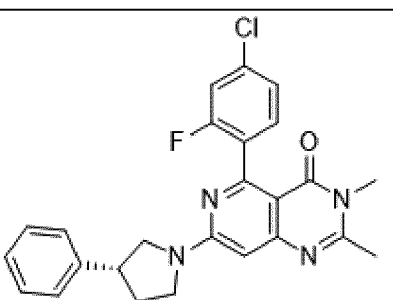
№ пр.	Структура	Название	M+H
179		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-3-пропил-7-(2-(трифторметил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	485.2
180		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-3-пропил-7-(2-(трифторметил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	485.2

181		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-(1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(1Н)-ил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	453.0
182		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8Н)-ил)-2-метил-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	453.0
183		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(дифторметил)морфолино)-2-метил-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	467.0
184		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-(2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)морфолино)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	497.0
185		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(фторметил)морфолино)-2-метил-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	449.0

186		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-(2-фенилморфолино)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	493.2
187		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-этилморфолино)-2-метил-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	445.2
188		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-циклопропилморфолино)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	429.2
189		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	469.2
190		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-(2-фенилморфолино)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	-

191		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(дифторметил)морфолино)-2-метил-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	-
192		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(фторметил)морфолино)-2-метил-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	-
193		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(фторметил)морфолино)-2-метил-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	-
194		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-циклопропилморфолино)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	-
195		(R)-5-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-2-метил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	494.2

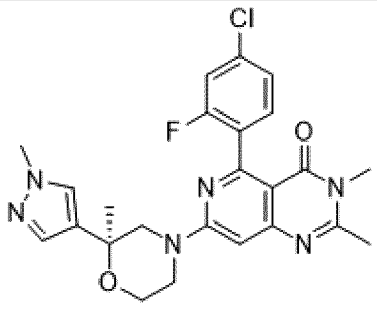
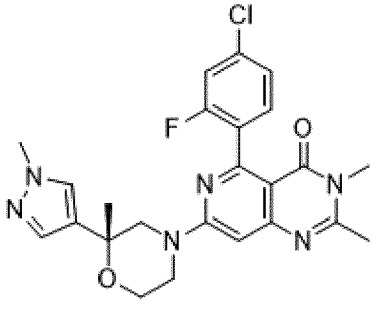
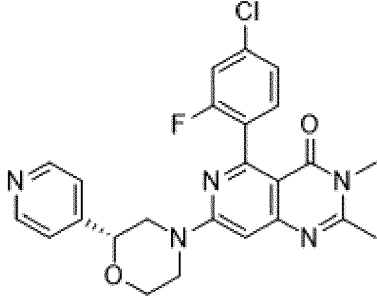
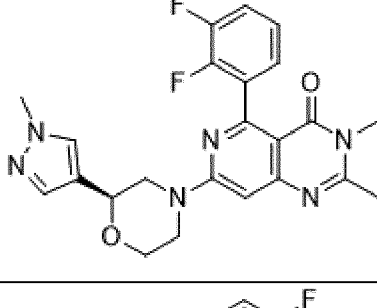
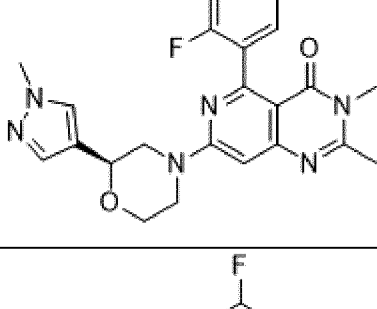
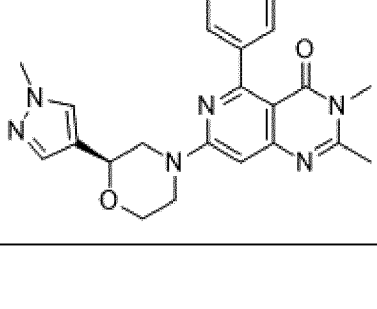
196		(R)-5-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	469.8
197		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)морфолино)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	483.2
198		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(тиазол-2-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	472.0
199		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)морфолино)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	470.0
200		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он	471.0

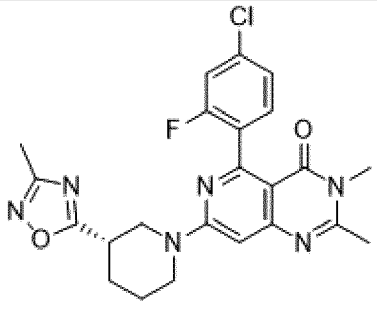
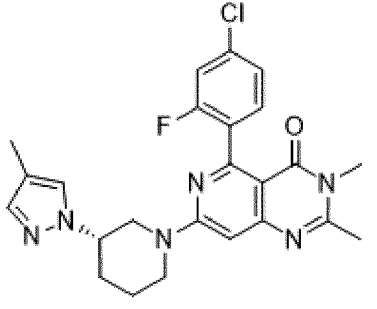
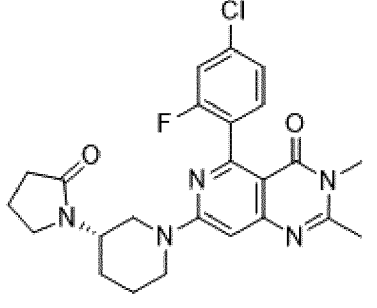
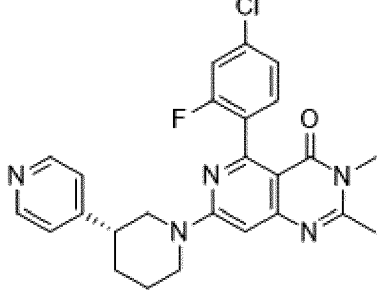
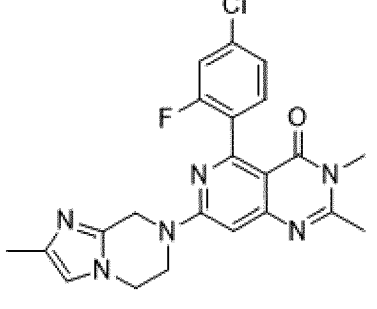
201		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолино)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	497.2
202		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	453.2
203		(S)-7-(3-(1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	439.0
204		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	453.2
205		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	450.0
206		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-фенилпирролидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	449.2

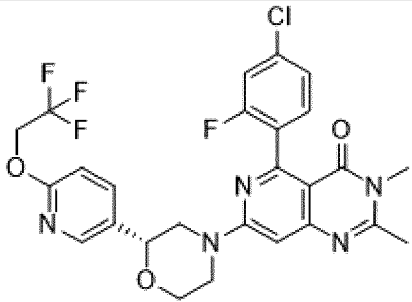
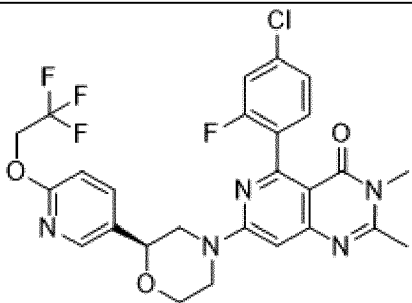
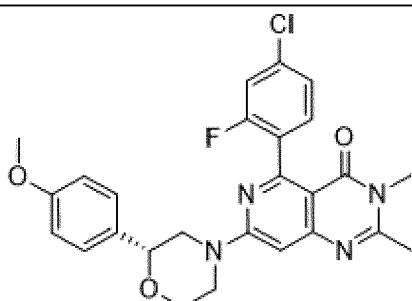
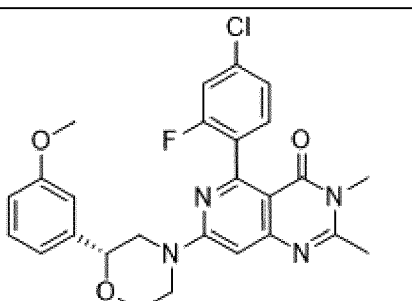
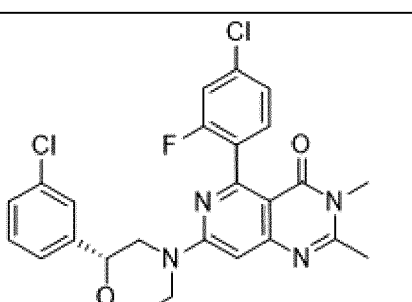
207		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3-циклопропилпирролидин-1-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	413.0
208		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-морфолинопирролидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	458.2
209		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(пиридин-2-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	466.2
210		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(пиридин-3-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	466.2
211		(R)-5-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	452.0
212		(S)-5-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	-

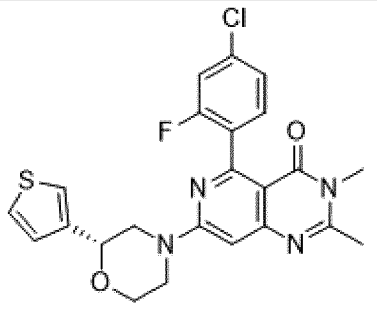
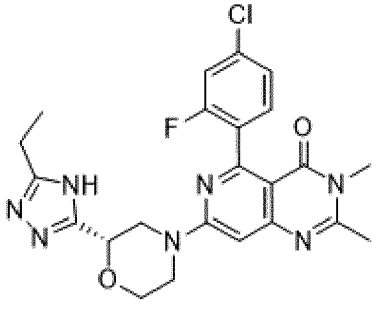
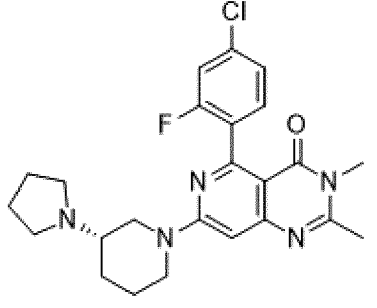
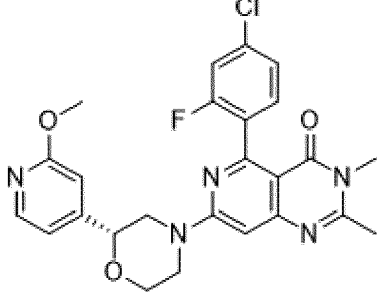
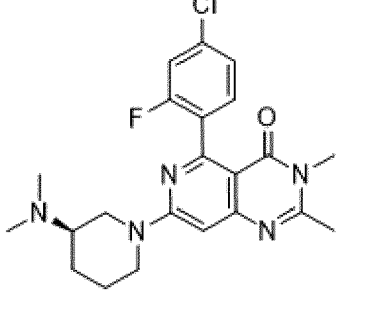
213		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-фенилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	463.2
214		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	467.2
215		(R)-5-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	498.0
216		(S)-5-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	470.0
217		(R)-5-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	470.0
218		(R)-5-(2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	434.8

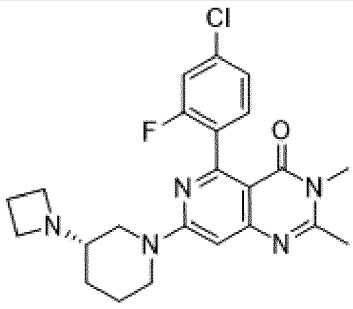
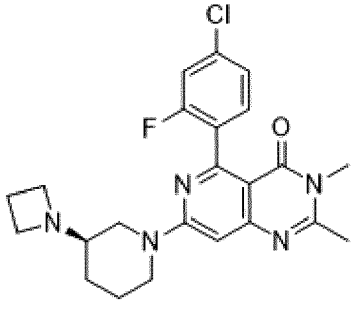
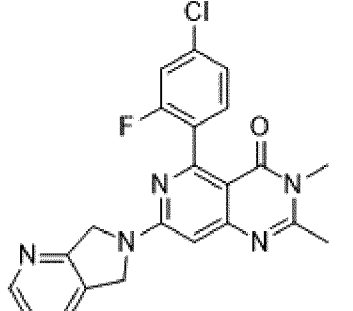
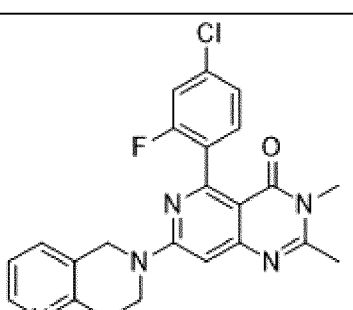
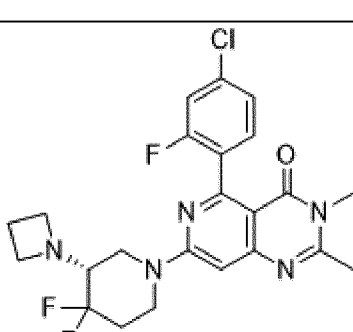
219		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-циклопропил-2-метилморфолино)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	442.8
220		(R)-5-(4-хлорфенил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	450.8
221		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)хиназолин-4(3H)-он	468.0
222		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-метил-3,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	439.0
223		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-метил-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	439.0

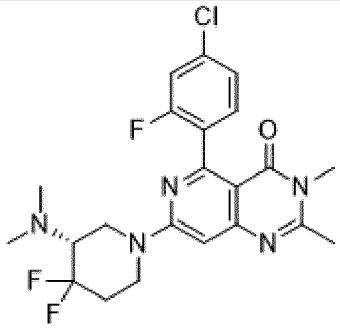
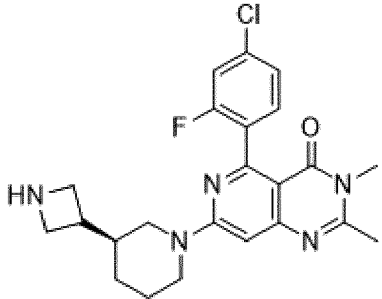
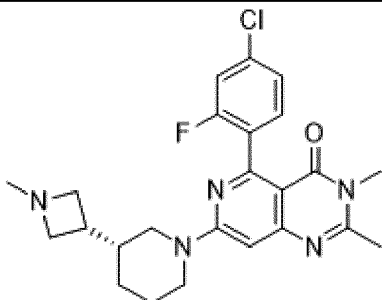
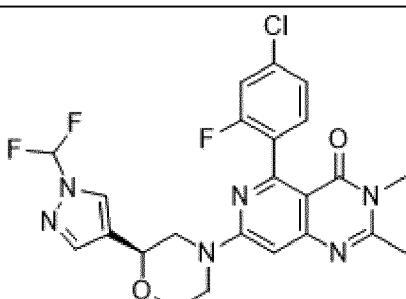
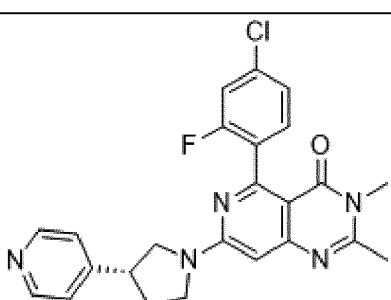
224		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	483.0
225		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	483.0
226		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(пиридин-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	465.8
227		(S)-5-(2,3-дифторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	453.0
228		(S)-5-(2,5-дифторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	453.0
229		(S)-5-(4-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	435.0

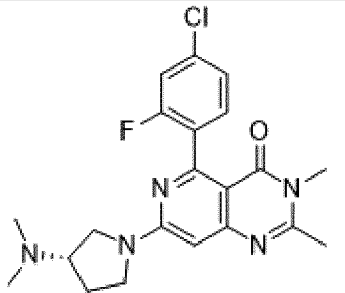
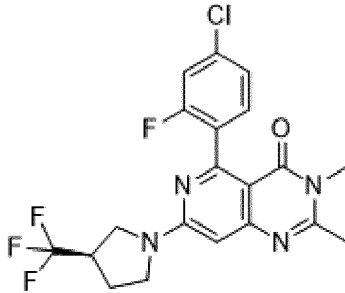
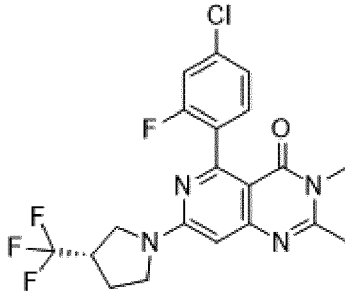
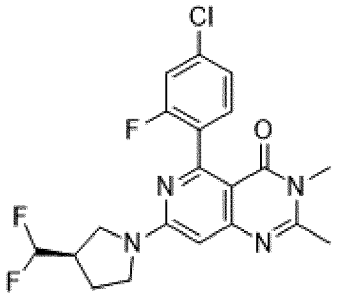
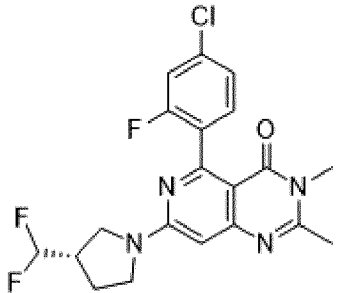
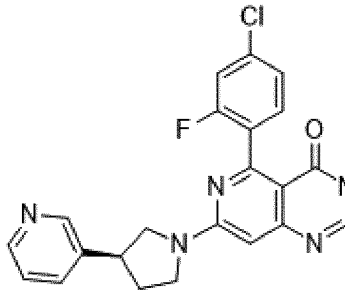
230		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	468.8
231		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	467.0
232		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	469.8
233		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	463.8
234		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-метил-5,6-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-7(8H)-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	438.8

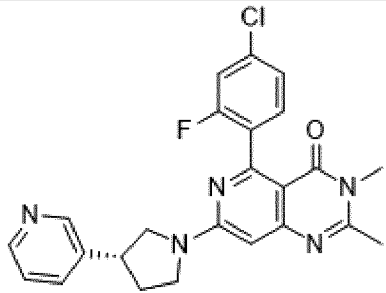
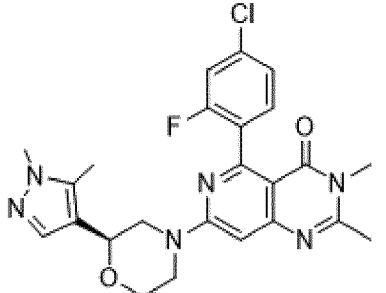
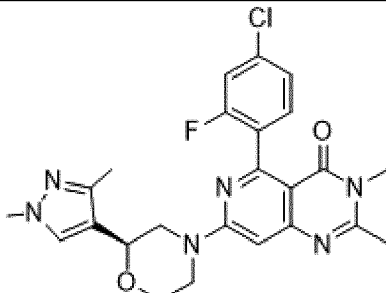
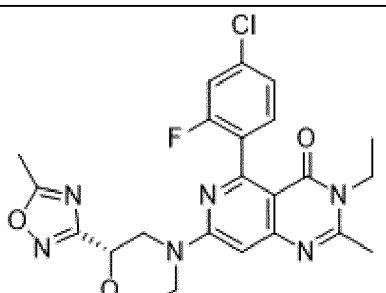
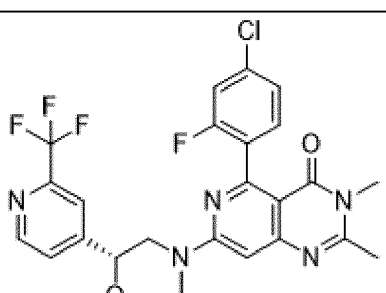
235		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	563.8
236		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	563.8
237		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(4-метоксифенил)морфолино)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	494.8
238		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(3-метоксифенил)морфолино)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	494.8
239		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(3-хлорфенил)морфолино)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	498.8

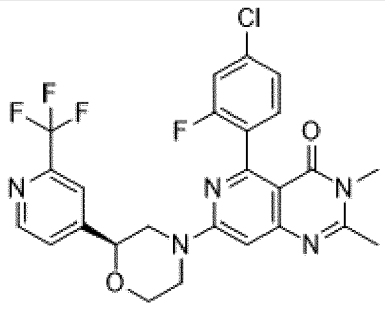
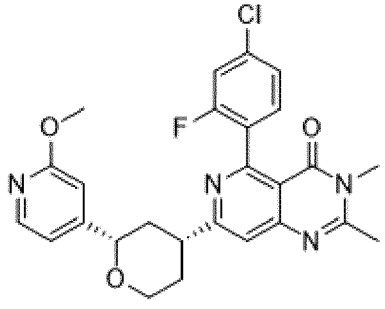
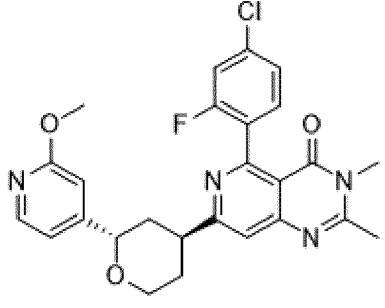
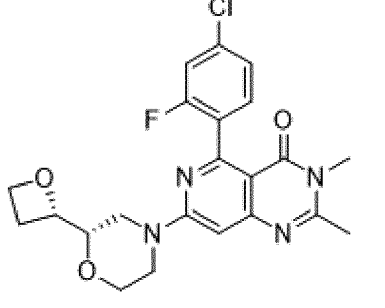
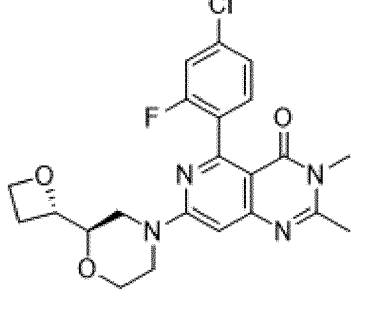
240		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3- диметил-7-(2-(тиофен-3- ил)морфолино)пиридо[4,3- d]пиримидин-4(3H)-он	471.0
241		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(5- этил-4Н-1,2,4-триазол-3- ил)морфолино)-2,3- диметилпиридо[4,3-d]пиримидин- 4(3H)-он	483.8
242		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3- диметил-7-(3-(пирролидин-1- ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3- d]пиримидин-4(3H)-он	456.2
243		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(2- метоксипиридин-4-ил)морфолино)-2,3- диметилпиридо[4,3-d]пиримидин- 4(3H)-он	496.0
244		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3- (диметиламино)пиперидин-1-ил)-2,3- диметилпиридо[4,3-d]пиримидин- 4(3H)-он	430.0

245		(S)-7-(3-(азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	442.0
246		(R)-7-(3-(азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	442.0
247		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	422.0
248		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	436.0
249		(R)-7-(3-(азетидин-1-ил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	478.0

250		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3-(диметиламино)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	466.0
251		(S)-7-(3-(азетидин-3-ил)пиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	442.0
252		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	456.0
253		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)морфолино)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	505.0
254		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	450.0

255		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3- (диметиламино)пирролидин-1-ил)-2,3- диметилпиридо[4,3-d]пиримидин- 4(3H)-он	416.0
256		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3- диметил-7-(3- (трифторметил)пирролидин-1- ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	-
257		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3- диметил-7-(3- (трифторметил)пирролидин-1- ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	-
258		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3- (дифторметил)пирролидин-1-ил)-2,3- диметилпиридо[4,3-d]пиримидин- 4(3H)-он	-
259		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3- (дифторметил)пирролидин-1-ил)-2,3- диметилпиридо[4,3-d]пиримидин- 4(3H)-он	-
260		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3- диметил-7-(3-(пиридин-3- ил)пирролидин-1-ил)пиридо[4,3- d]пиримидин-4(3H)-он	-

261		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	-
262		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	483.0
263		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	483.0
264		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-этил-2-метил-7-(2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	485.0
265		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	-

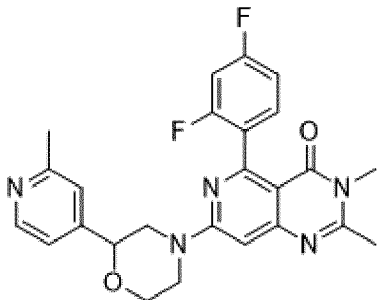
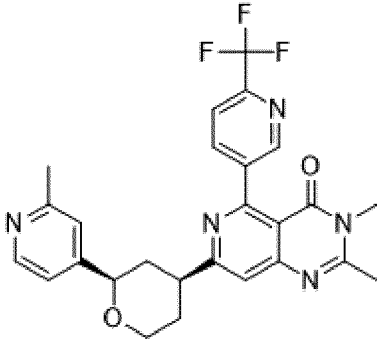
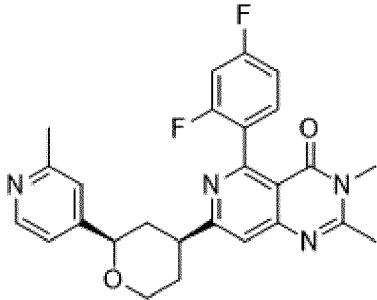
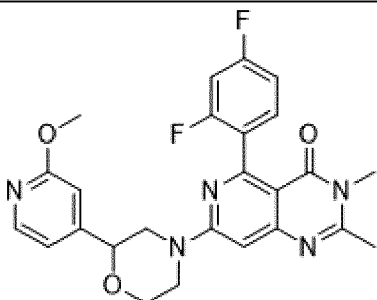
266		(S)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3- диметил-7-(2-(2- (трифторметил)пиридин-4- ил)морфолино)пиридо[4,3- d]пиримидин-4(3H)-он	-
267		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,4R)-2- (2-метоксипиридин-4-ил)тетрагидро- 2H-пиран-4-ил)-2,3- диметилпиридо[4,3-d]пиримидин- 4(3H)-он	495.0
268		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,4S)-2- (2-метоксипиридин-4-ил)тетрагидро- 2H-пиран-4-ил)-2,3- диметилпиридо[4,3-d]пиримидин- 4(3H)-он	495.0
269		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7- ((S)-2-((S)-оксетан-2- ил)морфолино)пиридо[4,3- d]пиримидин-4(3H)-он	445.0
270		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7- ((R)-2-((S)-оксетан-2- ил)морфолино)пиридо[4,3- d]пиримидин-4(3H)-он	445.0

271		(R)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	471.0
272		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4S)-2-(6-метилпиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	479.0
273		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(6-метилпиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	479.0
274		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(6-метилпиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	479.0
275		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	468.2

Таблица С. Дополнительные соединения

Соединения, описанные ниже в таблице С, получали способом согласно настоящему изобретению или схожим способом. Соответствующие реагенты, исходные вещества и условия, необходимые для синтеза соединений, приведенных в таблице С, будут очевидны специалисту обычной квалификации в данной области техники. Соединения, обозначенные «(+/-)», выделяли в виде диастереомеров,

имеющих одинаковую относительную стереоконфигурацию (т.е. цис- или транс-). Соединения, обозначенные «(рац.)», выделяли в виде смеси всех возможных стереоизомеров показанного соединения.

№ пр.	Структура	Название	M+H
276	 (рац.)	5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	463.8
277	 (+/-)	2,3-диметил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	496.2
278	 (+/-)	5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	463.2
279	 (рац.)	5-(2,4-дифторфенил)-7-(2-(2-метоксипиридин-4-ил)морфолино)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	480.1

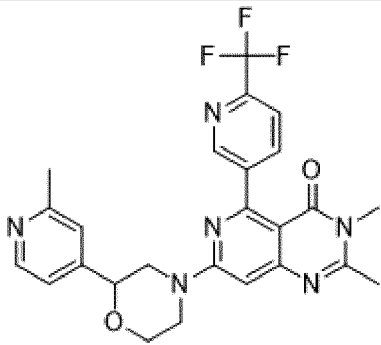
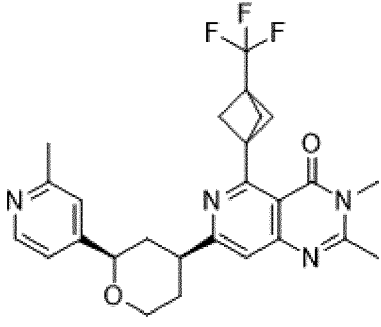
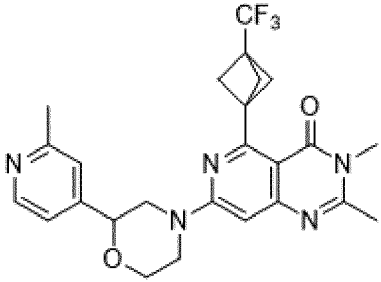
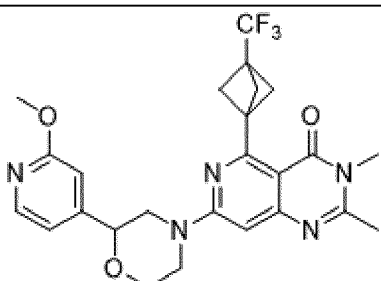
280	 (rac.)	2,3-диметил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолино)-5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	497.2
281	 (+/-)	2,3-диметил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	585.2
282	 (rac.)	2,3-диметил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолино)-5-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	486.2
283	 (rac.)	7-(2-(2-метоксипиридин-4-ил)морфолино)-2,3-диметил-5-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он	502.2

Таблица 7. Аналитические данные

№ пр.	ЯМР	М+Н
1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.70-7.73 (m, 1 H), 7.44-7.46 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.30-7.34 (m, 1 H), 6.81-6.83 (m, 1 H), 4.50-4.54 (m, 1 H), 4.36-4.40 (m, 1 H), 4.19-4.24 (m, 1 H), 3.96-4.02 (m, 1 H), 3.78-3.82 (m, 3 H), 3.63-3.70 (m, 1 H), 3.34-3.37 (m, 3 H), 3.04-3.11 (m, 1 H), 2.97-3.02 (m, 1 H), 2.52-2.55 (m, 3 H)	469.0
2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.70-7.73 (m, 1 H), 7.44-7.46 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.30-7.34 (m, 1 H), 6.81-6.83 (m, 1 H), 4.50-4.54 (m, 1 H), 4.36-4.40 (m, 1 H), 4.19-4.24 (m, 1 H), 3.96-4.02 (m, 1 H), 3.78-3.82 (m, 3 H), 3.63-3.70 (m, 1 H), 3.34-3.37 (m, 3 H), 3.04-3.11 (m, 1 H), 2.97-3.02 (m, 1 H), 2.52-2.55 (m, 3 H)	469.0
3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.74 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.35	468.0

	(d, J=9.9 Hz, 1 H), 7.25-7.33 (m, 2 H), 7.00 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 6.95 (t, J=2.9 Hz, 1 H), 4.54-4.59 (m, 1 H), 3.98-4.03 (m, 2 H), 3.81-3.84 (m, 1 H), 3.81 (d, J=2.7 Hz, 3 H), 3.70-3.78 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.90-2.98 (m, 1 H), 2.85 (dd, J=12.4, 10.4 Hz, 1 H), 2.52 (br s, 3 H)	
4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.74 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 7.25-7.32 (m, 2 H), 7.00 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 6.95 (t, J=3.0 Hz, 1 H), 4.55-4.59 (m, 1 H), 3.96-4.05 (m, 2 H), 3.82 (br s, 1 H), 3.81 (d, J=2.7 Hz, 3 H), 3.74 (td, J=11.5, 2.1 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.91-2.98 (m, 1 H), 2.85 (dd, J=12.4, 10.6 Hz, 1 H), 2.52 (br s, 3 H)	468.0
5	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.71-7.74 (m, 1 H), 7.44-7.46 (m, 1 H), 7.38-7.44 (m, 4 H), 6.75-6.78 (m, 1 H), 4.49-4.52 (m, 1 H), 4.38-4.44 (m, 1 H), 4.20-4.27 (m, 1 H), 3.95-4.01 (m, 1 H), 3.79-3.81 (m, 3 H), 3.64-3.69 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.01-3.07 (m, 1 H), 2.94-3.01 (m, 1 H), 2.52-2.53 (m, 3 H)	450.8
6	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.71-7.74 (m, 1 H), 7.44-7.46 (m, 1 H), 7.38-7.44 (m, 4 H), 6.75-6.78 (m, 1 H), 4.49-4.52 (m, 1 H), 4.38-4.44 (m, 1 H), 4.20-4.27 (m, 1 H), 3.95-4.01 (m, 1 H), 3.79-3.81 (m, 3 H), 3.64-3.69 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.01-3.07 (m, 1 H), 2.94-3.01 (m, 1 H), 2.52-2.53 (m, 3 H)	450.8
7	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.72 (s, 1H), 7.56 (t, J=8.04 Hz, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.27 (td, J=1.01, 8.24 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.50 (dd, J=2.59, 10.38 Hz, 1H), 4.39 (br d, J=12.98 Hz, 1H), 4.24 (br d, J=14.01 Hz, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (dt, J=2.85, 11.55 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.98 (dd, J=10.51, 12.98 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H)	469.0
8	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.72 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (dt, J=6.81, 8.40 Hz, 1H), 7.19 (dt, J=2.47, 9.86 Hz, 1H), 7.09 (dt, J=2.34, 8.50 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.51 (dd, J=2.53, 10.44 Hz, 1H), 4.38 (br d, J=12.72 Hz, 1H), 4.22 (br d, J=12.85 Hz, 1H), 3.94-4.00 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (dt, J=2.60, 11.55 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.98 (dd, J=10.51, 12.98 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H)	453.0
9	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 6.58-6.71 (m, 1H), 4.61 (dd, J=2.60, 10.25 Hz, 1H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 4.07-4.13 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (dt, J=2.92, 11.52 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.15 (br dd, J=11.03, 12.33 Hz, 1H), 2.55-2.64 (m, 3H)	471.0
10	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 6.98 (ddd, J=6.42, 9.24, 10.02 Hz, 1H), 6.64 (br s, 1H), 4.61 (dd, J=2.72, 10.25 Hz, 1H), 4.41 (br d, J=13.23 Hz, 1H), 4.21 (br d, J=13.10 Hz, 1H), 4.07-4.13 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (dt, J=2.92, 11.52 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.23 (ddd, J=3.50, 11.55, 12.85 Hz, 1H), 3.14 (br dd, J=10.51, 12.85 Hz, 1H), 2.59 (br s, 3H)	471.0
11	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 6.64 (br d, J=0.78 Hz, 1H), 4.61 (dd, J=2.79, 10.32 Hz, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.21 (br d, J=12.98 Hz, 1H), 4.07-4.14 (m, 1H), 3.91 (s, 3H),	487.0

	3.82 (dt, J=2.85, 11.55 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 2.59 (br s, 3H)	
12	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.34 (dd, J=1.95, 8.17 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.01 (t, J=5.71 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.93 (br t, J=5.51 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H)	437.0
13	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.72 (s, 1H), 7.54-7.67 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.51 (dd, J=2.14, 10.32 Hz, 1H), 4.38 (br d, J=12.33 Hz, 1H), 4.22 (br d, J=12.59 Hz, 1H), 3.97 (br dd, J=1.49, 11.35 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (br t, J=10.64 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.06 (br t, J=11.35 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=10.51, 12.98 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)	503.0
14	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (ddd, J=1.69, 6.42, 8.37 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J=1.95, 6.62, 8.43 Hz, 1H), 6.64 (br s, 1H), 4.61 (dd, J=2.79, 10.32 Hz, 1H), 4.41 (br d, J=12.72 Hz, 1H), 4.17-4.23 (m, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (dt, J=2.85, 11.48 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.14 (br t, J=11.74 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)	487.0
15	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.49 (dt, J=2.0, 1.1 Hz, 1 H), 8.02 (dt, J=9.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.03-7.09 (m, 2 H), 4.57 (ddd, J=10.4, 4.8, 2.6 Hz, 1 H), 3.96-4.06 (m, 2 H), 3.82-3.84 (m, 1 H), 3.81 (d, J=2.3 Hz, 3 H), 3.69-3.78 (m, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 2.96 (td, J=11.8, 3.1 Hz, 1 H), 2.87 (dd, J=12.3, 10.5 Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H)	469.0
16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.35 (d, J=2.34 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, J=4.54 Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.34 Hz, 1H), 6.83 (d, J=1.30 Hz, 1H), 4.47-4.53 (m, 1H), 4.34 (br d, J=12.98 Hz, 1H), 4.19 (br t, J=14.21 Hz, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 3.78-3.81 (m, 3H), 3.65 (dt, J=2.79, 11.58 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.95-3.09 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.01 (d, J=4.93 Hz, 3H)	465.8
17	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.75-8.80 (m, 1 H), 8.09-8.15 (m, 1 H), 7.91-7.94 (m, 1 H), 7.71-7.73 (m, 1 H), 7.44-7.47 (m, 1 H), 6.85-6.89 (m, 1 H), 4.48-4.53 (m, 1 H), 4.39-4.45 (m, 1 H), 4.22-4.29 (m, 1 H), 3.96-4.02 (m, 1 H), 3.80-3.81 (m, 3 H), 3.64-3.69 (m, 1 H), 3.34-3.37 (m, 3 H), 3.06-3.12 (m, 1 H), 2.99-3.04 (m, 1 H), 2.52-2.57 (m, 3 H)	486.2
18	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.72 (s, 1 H), 7.39-7.47 (m, 3 H), 7.33 (dd, J=8.25, 1.87 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 4.46-4.53 (m, 1 H), 4.37 (br d, J=12.69 Hz, 1 H), 4.21 (br d, J=12.48 Hz, 1 H), 3.97 (br d, J=11.51 Hz, 1 H), 3.79-3.82 (m, 3 H), 3.66 (br t, J=11.37 Hz, 1 H), 2.96-3.08 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 1.74 (br s, 2 H), 1.67 (br d, J=11.31 Hz, 2 H), 1.59 (br d, J=12.83 Hz, 1 H), 1.23-1.36 (m, 2 H), 1.05-1.15 (m, 1 H)	537.0
19	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.72 (s, 1 H), 7.40-7.46 (m, 3 H), 7.34 (dd, J=8.17, 1.91 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 4.85-4.89 (m, 2 H), 4.52 (dd, J=10.35, 2.27 Hz, 1 H), 4.39-4.47 (m, 1 H), 4.23-4.33 (m, 1 H), 3.98 (br d, J=12.08 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.63-3.71 (m, 1 H), 3.07-3.15 (m, 1 H), 3.04 (dd, J=12.99, 10.54 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H)	537.0
20	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.72 (s, 1 H), 7.38-7.46 (m, 3 H), 7.33 (dd, J=8.18, 1.73 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 4.51 (br d, J=10.54 Hz, 1	495.0

	H), 4.37 (br d, J=12.76 Hz, 1 H), 4.21 (br d, J=13.39 Hz, 1 H), 3.98 (br d, J=11.58 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.63-3.71 (m, 1 H), 3.03-3.08 (m, 1 H), 2.99 (dd, J=12.94, 10.51 Hz, 1 H), 2.83-2.87 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 1.07 (br d, J=6.45 Hz, 2 H), 0.76 (br s, 2 H)	
21	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.52 (s, 1 H), 8.11 (dd, J=9.2, 1.9 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 4.51 (dd, J=10.4, 2.6 Hz, 1 H), 4.37 (br d, J=12.7 Hz, 1 H), 4.21 (br d, J=13.0 Hz, 1 H), 3.98 (dt, J=10.1, 1.7 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.75-3.80 (m, 2 H), 3.67 (td, J=11.5, 2.7 Hz, 1 H), 3.04-3.14 (m, 1 H), 3.02 (dd, J=13.0, 10.4 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 1.50-1.58 (m, 2 H), 0.86 (t, J=7.4 Hz, 3 H)	498.2
22	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.76 (br d, J=1.82 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.31 (dd, J=2.08, 8.17 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.56 (dd, J=2.66, 10.44 Hz, 1H), 4.38 (br d, J=12.59 Hz, 1H), 4.24 (br d, J=12.20 Hz, 1H), 3.96-4.02 (m, 1H), 3.68 (dt, J=2.60, 11.55 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.01-3.11 (m, 2H), 2.53 (s, 3H)	455.0
23	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.76-7.79 (m, 1 H), 7.44-7.48 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.29-7.33 (m, 1 H), 6.82-6.85 (m, 1 H), 4.50-4.55 (m, 1 H), 4.38-4.43 (m, 1 H), 4.22-4.28 (m, 1 H), 4.08-4.13 (m, 2 H), 3.96-4.02 (m, 1 H), 3.64-3.72 (m, 1 H), 3.34-3.37 (m, 3 H), 2.97-3.07 (m, 2 H), 2.52-2.55 (m, 3 H), 1.32-1.38 (m, 3 H)	483.0
24	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.76-7.79 (m, 1 H), 7.44-7.48 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.29-7.33 (m, 1 H), 6.82-6.85 (m, 1 H), 4.50-4.55 (m, 1 H), 4.38-4.43 (m, 1 H), 4.22-4.28 (m, 1 H), 4.08-4.13 (m, 2 H), 3.96-4.02 (m, 1 H), 3.64-3.72 (m, 1 H), 3.34-3.37 (m, 3 H), 2.97-3.07 (m, 2 H), 2.52-2.55 (m, 3 H), 1.32-1.38 (m, 3 H)	483.0
25	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.77 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.35-7.42 (m, 2 H), 7.29-7.34 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 4.48 (br dd, J=11.09, 2.79 Hz, 2 H), 4.27 (br s, 1 H), 3.82 (s, 5 H), 3.32-3.38 (m, 3 H), 3.07 (br t, J=12.20 Hz, 1 H), 2.52-2.54 (m, 3 H), 1.22 (br d, J=6.49 Hz, 3 H)	483.0
26	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.77 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.35-7.42 (m, 2 H), 7.31 (br d, J=8.08 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 4.48 (br dd, J=11.04, 2.50 Hz, 2 H), 4.26 (br s, 1 H), 3.82 (s, 5 H), 3.35 (s, 3 H), 3.17-3.29 (m, 1 H), 3.07 (br t, J=12.13 Hz, 1 H), 2.52-2.53 (m, 3 H), 1.22 (br d, J=6.27 Hz, 3 H)	483.0
27	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.58 (s, 1 H), 7.36-7.45 (m, 2 H), 7.28-7.35 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 4.97 (t, J=3.9 Hz, 1 H), 4.12-4.20 (m, 1 H), 3.97 (br d, J=12.4 Hz, 1 H), 3.85-3.92 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.62 (dd, J=13.3, 3.8 Hz, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.10 (br dd, J=12.8, 8.2 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.15 (d, J=6.4 Hz, 3 H)	483.0
28	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.73 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.36-7.42 (m, 2 H), 7.32 (dd, J=8.1, 1.9 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 4.54 (dd, J=10.8, 2.3 Hz, 1 H), 4.39-4.47 (m, 1 H), 4.29-4.38 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.71-3.78 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.87 (dd, J=12.7, 11.0 Hz, 1 H), 2.59-2.68 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.20 (d, J=6.2 Hz, 3 H)	483.0
29	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.73 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.36-	483.0

	7.41 (m, 2 H), 7.30-7.33 (m, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 4.54 (dd, J=10.9, 1.8 Hz, 1 H), 4.39-4.46 (m, 1 H), 4.32-4.38 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.71-3.78 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.87 (dd, J=12.3, 11.5 Hz, 1 H), 2.63 (br t, J=11.8 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.20 (d, J=6.0 Hz, 3 H)	
30	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.58 (s, 1 H), 7.36-7.43 (m, 2 H), 7.30-7.35 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 4.97 (t, J=3.9 Hz, 1 H), 4.07-4.22 (m, 1 H), 3.93-4.01 (m, 1 H), 3.84-3.93 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.62 (dd, J=13.2, 3.9 Hz, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.10 (br dd, J=12.6, 8.5 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.15 (d, J=6.3 Hz, 3 H)	483.0
31	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.54 (s, 1 H), 7.37-7.47 (m, 2 H), 7.30-7.36 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 4.35 (br d, J=13.0 Hz, 1 H), 3.82 (br d, J=12.5 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.71 (dt, J=11.7, 3.7 Hz, 1 H), 3.53-3.62 (m, 1 H), 3.35-3.38 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 2.52 (br s, 3 H)	483.0
32	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.35-7.40 (m, 1 H), 7.23-7.27 (m, 1 H), 7.15-7.19 (m, 1 H), 6.60-6.81 (m, 1 H), 4.22-4.40 (m, 2 H), 4.02-4.07 (m, 1 H), 3.60-3.67 (m, 1 H), 3.45-3.51 (m, 3 H), 3.08-3.15 (m, 1 H), 2.93-3.00 (m, 1 H), 2.81-2.86 (m, 1 H), 0.92-1.00 (m, 1 H), 0.55-0.66 (m, 2 H), 0.43-0.49 (m, 1 H), 0.29-0.35 (m, 1 H)	429.2
33	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.30-7.33 (m, 1 H), 6.73-6.75 (m, 1 H), 4.09-4.23 (m, 2 H), 3.92-3.97 (m, 1 H), 3.50-3.55 (m, 1 H), 3.36-3.40 (m, 1 H), 3.33-3.34 (m, 3 H), 2.90-2.96 (m, 1 H), 2.53-2.58 (m, 1 H), 2.51-2.52 (m, 3 H), 2.37-2.43 (m, 1 H), 1.82-1.96 (m, 5 H), 1.71-1.80 (m, 1 H)	443.2
34	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.32-7.42 (m, 3 H), 6.77 (s, 1 H), 4.22-4.35 (m, 2 H), 3.49-3.56 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 2.86 (ddd, J=10.5, 8.0, 2.5 Hz, 1 H), 2.67-2.73 (m, 1 H), 2.51 (br s, 3 H), 1.15 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 0.84-0.91 (m, 1 H), 0.43-0.49 (m, 2 H), 0.28-0.35 (m, 2 H)	443.2
35	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.35-7.41 (m, 2 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 4.05-4.12 (m, 1 H), 3.85-3.93 (m, 1 H), 3.66-3.76 (m, 1 H), 3.59-3.66 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.19 (dd, J=12.9, 7.7 Hz, 1 H), 3.05-3.11 (m, 1 H), 2.51 (br s, 3 H), 1.12 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.03-1.10 (m, 1 H), 0.41-0.49 (m, 2 H), 0.24-0.31 (m, 2 H)	443.2
36	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.35-7.41 (m, 2 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 4.08 (td, J=6.8, 2.9 Hz, 1 H), 3.89 (br dd, J=12.8, 2.5 Hz, 1 H), 3.66-3.78 (m, 1 H), 3.58-3.66 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.19 (dd, J=12.9, 7.6 Hz, 1 H), 3.08 (dt, J=8.7, 4.5 Hz, 1 H), 2.51 (br s, 3 H), 1.12 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.05-1.10 (m, 1 H), 0.40-0.49 (m, 2 H), 0.27 (br d, J=3.9 Hz, 2 H)	443.2
37	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.35-7.43 (m, 2 H), 7.30-7.35 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 4.15-4.40 (m, 2 H), 3.44-3.63 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 2.86 (ddd, J=10.5, 8.0, 2.5 Hz, 1 H), 2.65-2.74 (m, 1 H), 2.51 (br s, 3 H), 1.15 (d, J=6.1 Hz, 3 H), 0.82-0.95 (m, 1 H), 0.46 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 0.25-0.37 (m, 2 H)	443.0
38	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.37-7.42 (m, 2 H), 7.31-7.34 (m, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 4.75 (td, J=7.4, 4.5 Hz, 1 H), 4.51 (ddd, J=8.2, 7.2, 5.6	445.0

	Hz, 1 H), 4.41 (dt, J=8.9, 6.0 Hz, 1 H), 4.23 (br d, J=12.7 Hz, 1 H), 4.16 (br d, J=12.3 Hz, 1 H), 4.03 (dd, J=11.5, 2.3 Hz, 1 H), 3.55-3.63 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.95-3.02 (m, 1 H), 2.78 (t, J=11.8 Hz, 1 H), 2.55-2.67 (m, 2 H), 2.52 (s, 3 H)	
39	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.36-7.43 (m, 2 H), 7.31-7.36 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 4.64-4.73 (m, 1 H), 4.50-4.57 (m, 1 H), 4.46 (dt, J=8.5, 6.2 Hz, 1 H), 4.32 (br d, J=12.5 Hz, 1 H), 4.19 (br d, J=12.7 Hz, 1 H), 4.01 (dd, J=11.4, 2.4 Hz, 1 H), 3.57-3.70 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (td, J=12.4, 3.2 Hz, 1 H), 2.55-2.68 (m, 3 H), 2.52 (s, 3 H)	445.0
40	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.37-7.42 (m, 2 H), 7.31-7.34 (m, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 4.75 (td, J=7.4, 4.4 Hz, 1 H), 4.48-4.54 (m, 1 H), 4.41 (dt, J=8.9, 6.0 Hz, 1 H), 4.23 (br d, J=13.9 Hz, 1 H), 4.16 (br d, J=12.8 Hz, 1 H), 4.03 (dd, J=11.5, 2.3 Hz, 1 H), 3.54-3.63 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.98 (td, J=12.3, 3.4 Hz, 1 H), 2.78 (dd, J=12.3, 11.4 Hz, 1 H), 2.54-2.66 (m, 2 H), 2.52 (s, 3 H)	445.0
41	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.37-7.41 (m, 2 H), 7.31-7.34 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 4.69 (td, J=7.1, 5.0 Hz, 1 H), 4.44-4.55 (m, 2 H), 4.32 (br d, J=12.8 Hz, 1 H), 4.15-4.23 (m, 1 H), 4.01 (dd, J=11.6, 2.4 Hz, 1 H), 3.58-3.69 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.99 (td, J=12.4, 3.5 Hz, 1 H), 2.57-2.67 (m, 3 H), 2.53 (s, 3 H)	445.0
42	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.36 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=9.6, 1.8 Hz, 1 H), 6.63 (br s, 1 H), 4.16-4.37 (m, 2 H), 4.02 (br dd, J=11.5, 2.7 Hz, 1 H), 3.86-3.98 (m, 2 H), 3.72-3.81 (m, 2 H), 3.61-3.72 (m, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.36-3.45 (m, 1 H), 3.05-3.16 (m, 1 H), 2.80 (dd, J=12.5, 10.7 Hz, 1 H), 2.60 (br s, 3 H), 2.32-2.49 (m, 1 H), 1.92-2.10 (m, 1 H), 1.64-1.73 (m, 1 H)	459.0
43	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.35 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=9.6, 1.8 Hz, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 4.12-4.28 (m, 2 H), 4.05 (dd, J=11.6, 2.3 Hz, 1 H), 3.84-3.93 (m, 2 H), 3.78 (q, J=7.6 Hz, 1 H), 3.68 (td, J=11.6, 2.7 Hz, 1 H), 3.61 (dd, J=8.4, 7.1 Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 3.43 (ddd, J=10.2, 7.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.05-3.15 (m, 1 H), 2.83 (dd, J=12.7, 10.5 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.33-2.46 (m, 1 H), 2.01-2.13 (m, 1 H), 1.89-2.00 (m, 1 H)	459.0
44	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.33-7.38 (m, 1 H), 7.24 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=9.6, 1.9 Hz, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 4.14-4.26 (m, 2 H), 4.00-4.08 (m, 1 H), 3.85-3.91 (m, 2 H), 3.78 (q, J=7.5 Hz, 1 H), 3.69 (td, J=11.6, 2.8 Hz, 1 H), 3.61 (dd, J=8.6, 7.0 Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 3.43 (ddd, J=10.3, 7.7, 2.6 Hz, 1 H), 3.10 (ddd, J=12.9, 11.8, 3.6 Hz, 1 H), 2.83 (dd, J=12.8, 10.3 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.36-2.43 (m, 1 H), 2.04-2.10 (m, 1 H), 1.91-1.98 (m, 1 H)	459.0
45	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.30-7.40 (m, 2 H), 7.21-7.26 (m, 1 H), 7.14-7.19 (m, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.18-4.36 (m, 2 H), 4.01 (dd, J=11.6, 2.3 Hz, 1 H), 3.86-3.99 (m, 2 H), 3.73-3.82 (m, 2 H), 3.67 (td, J=11.6, 2.8 Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 3.03-3.16 (m, 1 H), 2.80 (dd, J=12.8, 10.4 Hz, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.32-2.45 (m, 1 H), 1.95-2.10 (m, 1 H)	460.0

	H), 1.62-1.73 (m, 1 H)	
46	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.64-8.68 (m, 1 H), 8.52-8.55 (m, 1 H), 7.84-7.87 (m, 1 H), 7.37-7.42 (m, 3 H), 7.29-7.33 (m, 1 H), 6.86-6.89 (m, 1 H), 4.64-4.68 (m, 1 H), 4.43-4.48 (m, 1 H), 4.29-4.36 (m, 1 H), 4.07-4.12 (m, 1 H), 3.75-3.77 (m, 1 H), 3.41-3.42 (m, 3 H), 3.10-3.13 (m, 1 H), 2.93-2.99 (m, 1 H), 2.52-2.54 (m, 3 H)	466.0
47	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.64-8.68 (m, 1 H), 8.52-8.55 (m, 1 H), 7.84-7.87 (m, 1 H), 7.37-7.42 (m, 3 H), 7.29-7.33 (m, 1 H), 6.86-6.89 (m, 1 H), 4.64-4.68 (m, 1 H), 4.43-4.48 (m, 1 H), 4.29-4.36 (m, 1 H), 4.07-4.12 (m, 1 H), 3.75-3.77 (m, 1 H), 3.41-3.42 (m, 3 H), 3.10-3.13 (m, 1 H), 2.93-2.99 (m, 1 H), 2.52-2.54 (m, 3 H)	466
48	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.58 (d, J=5.0 Hz, 2 H), 7.48 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 7.37-7.43 (m, 2 H), 7.33 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 4.66 (dd, J=10.4, 2.6 Hz, 1 H), 4.50 (br d, J=12.5 Hz, 1 H), 4.33 (br d, J=13.0 Hz, 1 H), 4.12 (dd, J=11.7, 2.3 Hz, 1 H), 3.76 (td, J=11.6, 2.6 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.05-3.16 (m, 1 H), 2.88 (dd, J=13.0, 10.5 Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H)	466.0
49	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.56-8.60 (m, 2 H), 7.46-7.50 (m, 2 H), 7.37-7.43 (m, 2 H), 7.33 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 4.66 (dd, J=10.5, 2.6 Hz, 1 H), 4.51 (br d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.33 (br d, J=13.1 Hz, 1 H), 4.12 (dd, J=11.6, 2.1 Hz, 1 H), 3.76 (td, J=11.7, 2.7 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.05-3.15 (m, 1 H), 2.88 (dd, J=13.0, 10.5 Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H)	466.0
50	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.34-9.38 (m, 1 H), 9.22-9.27 (m, 1 H), 7.74-7.78 (m, 1 H), 7.38-7.44 (m, 2 H), 7.30-7.34 (m, 1 H), 6.94-6.97 (m, 1 H), 4.73-4.78 (m, 1 H), 4.51-4.58 (m, 1 H), 4.33-4.41 (m, 1 H), 4.10-4.16 (m, 1 H), 3.73-3.79 (m, 1 H), 3.34-3.36 (m, 3 H), 3.06-3.13 (m, 1 H), 2.92-2.97 (m, 1 H), 2.53-2.55 (m, 3 H)	467.2
51	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.20-9.22 (m, 1 H), 8.78-8.81 (m, 1 H), 7.58-7.62 (m, 1 H), 7.35-7.42 (m, 1 H), 7.23-7.26 (m, 1 H), 7.14-7.18 (m, 1 H), 6.72-6.75 (m, 1 H), 4.72-4.79 (m, 1 H), 4.66-4.71 (m, 1 H), 4.42-4.48 (m, 1 H), 4.20-4.26 (m, 1 H), 3.87-3.91 (m, 1 H), 3.46-3.49 (m, 3 H), 3.15-3.24 (m, 1 H), 2.95-3.02 (m, 1 H), 2.57-2.60 (m, 3 H)	467.0
52	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.38-7.43 (m, 2 H), 7.35-7.37 (m, 1 H), 7.30-7.33 (m, 1 H), 6.85-6.87 (m, 1 H), 6.31-6.34 (m, 1 H), 4.75-4.79 (m, 1 H), 4.39-4.49 (m, 1 H), 4.19-4.26 (m, 1 H), 3.93-3.99 (m, 1 H), 3.81-3.85 (m, 3 H), 3.73-3.79 (m, 1 H), 3.35-3.36 (m, 3 H), 3.29-3.32 (m, 1 H), 3.15-3.22 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H)	469.2
53	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.37-7.41 (m, 2 H), 7.31-7.34 (m, 1 H), 6.75-6.78 (m, 1 H), 4.30-4.39 (m, 1 H), 4.14-4.23 (m, 1 H), 3.92-3.98 (m, 1 H), 3.75-3.83 (m, 1 H), 3.55-3.63 (m, 1 H), 3.34-3.36 (m, 3 H), 2.96-3.05 (m, 1 H), 2.75-2.82 (m, 1 H), 2.59-2.68 (m, 1 H), 2.52-2.54 (m, 3 H), 2.46-2.50 (m, 1 H)	471.0
54	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.50-7.56 (m, 2 H), 7.36-7.44 (m, 2 H), 7.32 (dd, J=8.1, 1.9 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=4.7, 1.3 Hz, 1 H), 6.87 (s,	470.8

	1 H), 4.64 (dd, J=10.3, 2.3 Hz, 1 H), 4.47 (br d, J=13.0 Hz, 1 H), 4.20-4.34 (m, 1 H), 4.04 (br dd, J=11.6, 1.8 Hz, 1 H), 3.64-3.79 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.04-3.11 (m, 1 H), 2.99 (dd, J=12.8, 10.6 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H)	
55	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.51-7.54 (m, 2 H), 7.37-7.42 (m, 2 H), 7.32 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=4.6, 1.6 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 4.65 (dd, J=10.4, 2.6 Hz, 1 H), 4.47 (br d, J=12.6 Hz, 1 H), 4.27 (br d, J=12.3 Hz, 1 H), 4.05 (dt, J=10.0, 1.8 Hz, 1 H), 3.72 (td, J=11.6, 2.7 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.05-3.13 (m, 1 H), 3.01 (dd, J=13.0, 10.5 Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H)	471.0
56	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.37 (t, J=7.91 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=8.17, 1.82 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=9.60, 1.95 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 4.84 (dd, J=10.25, 2.85 Hz, 1 H), 4.63 (br d, J=13.23 Hz, 1 H), 4.16-4.28 (m, 2 H), 3.85-3.93 (m, 1 H), 3.46-3.49 (m, 3 H), 3.30-3.44 (m, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H)	471.0
57	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.37 (t, J=7.91 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=8.17, 1.82 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=9.60, 1.95 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 4.84 (dd, J=10.25, 2.85 Hz, 1 H), 4.63 (br d, J=13.23 Hz, 1 H), 4.16-4.28 (m, 2 H), 3.85-3.93 (m, 1 H), 3.46-3.49 (m, 3 H), 3.30-3.44 (m, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H)	471.0
58	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.37-7.42 (m, 2H), 7.33 (dd, J=1.86, 8.22 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.96 (dd, J=2.91, 9.45 Hz, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 4.09 (br d, J=13.17 Hz, 1H), 4.00 (td, J=2.95, 11.44 Hz, 1H), 3.76-3.83 (m, 1H), 3.50 (br dd, J=10.49, 12.85 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.53 (s, 3H)	471
59	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.38-7.41 (m, 2H), 7.33 (dd, J=1.91, 8.17 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.96 (dd, J=3.00, 9.45 Hz, 1H), 4.53 (br d, J=13.08 Hz, 1H), 4.09 (br d, J=12.99 Hz, 1H), 4.00 (td, J=3.12, 11.56 Hz, 1H), 3.76-3.82 (m, 1H), 3.50 (br dd, J=10.04, 12.67 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29 (br s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)	471.0
60	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.54-8.57 (m, 1 H), 7.64-7.69 (m, 1 H), 7.33-7.38 (m, 1 H), 7.22-7.26 (m, 1 H), 7.18-7.21 (m, 1 H), 7.14-7.18 (m, 1 H), 6.62-6.66 (m, 1 H), 4.62 (dd, J=10.5, 2.7 Hz, 1 H), 4.46-4.54 (m, 1 H), 4.23-4.30 (m, 1 H), 4.17-4.22 (m, 1 H), 3.83-3.91 (m, 1 H), 3.47-3.49 (m, 3 H), 3.20-3.27 (m, 1 H), 2.96-3.04 (m, 1 H), 2.59-2.60 (m, 3 H), 2.56-2.58 (m, 3 H)	480.0
61	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.49-8.56 (m, 1 H), 7.32-7.39 (m, 1 H), 7.21-7.25 (m, 2 H), 7.13-7.19 (m, 2 H), 6.62-6.65 (m, 1 H), 4.53-4.60 (m, 1 H), 4.43-4.51 (m, 1 H), 4.25-4.34 (m, 1 H), 4.16-4.23 (m, 1 H), 3.82-3.90 (m, 1 H), 3.46-3.51 (m, 3 H), 3.16-3.25 (m, 1 H), 2.89-2.97 (m, 1 H), 2.59-2.61 (m, 3 H), 2.57-2.59 (m, 3 H)	480.0
62	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.49-8.56 (m, 1 H), 7.32-7.39 (m, 1 H), 7.21-7.25 (m, 2 H), 7.13-7.19 (m, 2 H), 6.62-6.65 (m, 1 H), 4.53-4.60 (m, 1 H), 4.43-4.51 (m, 1 H), 4.25-4.34 (m, 1 H), 4.16-4.23 (m, 1 H), 3.82-3.90 (m, 1 H), 3.46-3.51 (m, 3 H), 3.16-3.25 (m, 1 H), 2.89-2.97 (m, 1 H), 2.59-2.61 (m, 3 H), 2.57-2.59 (m, 3 H)	480.0

63	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.69-8.76 (m, 1 H), 7.38-7.45 (m, 3 H), 7.30-7.34 (m, 1 H), 6.77-6.82 (m, 1 H), 4.63-4.70 (m, 1 H), 4.57-4.62 (m, 1 H), 4.20-4.28 (m, 1 H), 4.10-4.17 (m, 1 H), 3.72-3.83 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.09-3.15 (m, 1 H), 2.91-2.98 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)	480.8
64	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.78 (s, 2H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.31-7.43 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.67-4.69 (m, 1H), 4.46-4.49 (m, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.09-4.12 (m, 1H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.35 (s, 3 H), 3.04-3.10 (m, 1H), 3.98-3.02 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)	481.1
65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.78 (s, 2H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.31-7.43 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.67-4.69 (m, 1H), 4.46-4.49 (m, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.09-4.12 (m, 1H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.35 (s, 3 H), 3.04-3.10 (m, 1H), 3.98-3.02 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)	481.1
66	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.36-7.40 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (dd, J=2.01, 8.24 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.44 (dd, J=2.60, 10.51 Hz, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.20 (br d, J=13.36 Hz, 1H), 3.96 (dd, J=1.95, 11.55 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.04-3.13 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)	483.0
67	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.36-7.40 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (dd, J=2.01, 8.24 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.44 (dd, J=2.60, 10.51 Hz, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.20 (br d, J=13.36 Hz, 1H), 3.96 (dd, J=1.95, 11.55 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.04-3.13 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)	483.0
68	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.59-7.62 (m, 1 H), 7.37-7.41 (m, 2 H), 7.31 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1 H), 6.78-6.81 (m, 1 H), 4.44 (dd, J=10.6, 2.6 Hz, 1 H), 4.30-4.38 (m, 1 H), 4.16-4.25 (m, 1 H), 3.95-3.99 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.06-3.12 (m, 1 H), 2.99-3.04 (m, 1 H), 2.52-2.54 (m, 3 H), 2.12-2.17 (m, 3 H)	483.0
69	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.44-8.52 (m, 2 H), 7.51-7.56 (m, 1 H), 7.34-7.38 (m, 1 H), 7.23-7.26 (m, 1 H), 7.14-7.19 (m, 1 H), 6.64-6.70 (m, 1 H), 4.66-4.72 (m, 1 H), 4.53-4.61 (m, 1 H), 4.18-4.27 (m, 2 H), 3.85-3.92 (m, 1 H), 3.46-3.49 (m, 3 H), 3.22-3.28 (m, 1 H), 2.94-3.03 (m, 1 H), 2.57-2.59 (m, 3 H)	483.8
70	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.37-7.43 (m, 2 H), 7.30-7.34 (m, 1 H), 6.81-6.84 (m, 1 H), 4.94-4.99 (m, 1 H), 4.51-4.56 (m, 1 H), 4.07-4.11 (m, 1 H), 3.97-4.02 (m, 1 H), 3.76-3.82 (m, 1 H), 3.47-3.54 (m, 1 H), 3.34-3.36 (m, 3 H), 3.29-3.31 (m, 1 H), 2.84-2.89 (m, 2 H), 2.52-2.54 (m, 3 H), 1.24-1.27 (m, 3 H)	485.2
71	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.51-7.55 (m, 2 H), 7.37-7.42 (m, 2 H), 7.30-7.35 (m, 1 H), 7.21 (dd, J=4.1, 2.1 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 4.68 (dd, J=10.8, 2.5 Hz, 1 H), 4.51 (br d, J=12.5 Hz, 1 H), 4.39 (br d, J=12.5 Hz, 1 H), 3.74-3.83 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.88 (dd, J=12.8, 10.9 Hz, 1 H), 2.63-2.70 (m, 1 H), 2.52-2.55 (m, 3 H), 1.23 (d, J=6.2 Hz, 3 H)	485.0
72	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.51 (dd, J=4.9, 2.9 Hz, 1 H), 7.37-7.43 (m, 3 H), 7.31-7.37 (m, 1 H), 7.14 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H),	485

	5.04 (t, J=4.0 Hz, 1 H), 4.22 (br dd, J=13.8, 4.7 Hz, 1 H), 3.85-3.95 (m, 2 H), 3.75 (dd, J=13.3, 3.8 Hz, 1 H), 3.33-3.36 (m, 3 H), 3.22 (br dd, J=12.8, 7.7 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.19 (d, J=6.4 Hz, 3 H)	
73	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.51 (dd, J=4.7, 2.9 Hz, 1 H), 7.37-7.43 (m, 3 H), 7.33 (br d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=4.2 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 5.04 (t, J=4.2 Hz, 1 H), 4.19-4.25 (m, 1 H), 3.86-3.94 (m, 2 H), 3.73-3.79 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.22 (br dd, J=12.8, 7.8 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.19 (d, J=6.4 Hz, 3 H)	485
74	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.50-7.56 (m, 2 H), 7.36-7.44 (m, 2 H), 7.31 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=4.0, 2.1 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 4.67 (dd, J=10.7, 2.2 Hz, 1 H), 4.50 (br d, J=12.3 Hz, 1 H), 4.38 (br d, J=12.5 Hz, 1 H), 3.73-3.83 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 2.88 (dd, J=12.6, 11.2 Hz, 1 H), 2.66 (br t, J=11.8 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.23 (d, J=6.2 Hz, 3 H)	485
75	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.37-7.43 (m, 2 H), 7.32-7.35 (m, 1 H), 7.25-7.29 (m, 1 H), 6.79-6.82 (m, 1 H), 4.83-4.89 (m, 1 H), 4.74-4.81 (m, 1 H), 4.15-4.23 (m, 1 H), 4.08-4.14 (m, 1 H), 3.79-3.86 (m, 1 H), 3.34-3.34 (m, 3 H), 3.14-3.21 (m, 1 H), 2.96-3.06 (m, 1 H), 2.52-2.54 (m, 3 H), 2.35-2.37 (m, 3 H)	486.0
76	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.37-7.43 (m, 2 H), 7.30-7.34 (m, 1 H), 7.13-7.17 (m, 2 H), 6.87-6.91 (m, 1 H), 4.53-4.59 (m, 1 H), 4.41-4.47 (m, 1 H), 4.32-4.39 (m, 1 H), 4.07-4.13 (m, 1 H), 3.68-3.77 (m, 1 H), 3.34-3.37 (m, 3 H), 3.03-3.09 (m, 1 H), 2.82-2.88 (m, 1 H), 2.52-2.53 (m, 3 H), 2.43-2.45 (m, 6 H)	494.2
77	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.37-7.43 (m, 2 H), 7.30-7.34 (m, 1 H), 7.13-7.17 (m, 2 H), 6.87-6.91 (m, 1 H), 4.53-4.59 (m, 1 H), 4.41-4.47 (m, 1 H), 4.32-4.39 (m, 1 H), 4.07-4.13 (m, 1 H), 3.68-3.77 (m, 1 H), 3.34-3.37 (m, 3 H), 3.03-3.09 (m, 1 H), 2.82-2.88 (m, 1 H), 2.52-2.53 (m, 3 H), 2.43-2.45 (m, 6 H)	494.2
78	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.33-7.42 (m, 4 H), 7.27-7.32 (m, 1 H), 6.90-6.93 (m, 2 H), 6.80-6.83 (m, 1 H), 4.48-4.52 (m, 1 H), 4.34-4.41 (m, 1 H), 4.23-4.31 (m, 1 H), 4.04-4.10 (m, 1 H), 3.73-3.76 (m, 3 H), 3.67-3.72 (m, 1 H), 3.34-3.34 (m, 3 H), 3.03-3.12 (m, 1 H), 2.82-2.91 (m, 1 H), 2.51-2.52 (m, 3 H)	494.8
79	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.33-7.42 (m, 4 H), 7.27-7.32 (m, 1 H), 6.90-6.93 (m, 2 H), 6.80-6.83 (m, 1 H), 4.48-4.52 (m, 1 H), 4.34-4.41 (m, 1 H), 4.23-4.31 (m, 1 H), 4.04-4.10 (m, 1 H), 3.73-3.76 (m, 3 H), 3.67-3.72 (m, 1 H), 3.34-3.34 (m, 3 H), 3.03-3.12 (m, 1 H), 2.82-2.91 (m, 1 H), 2.51-2.52 (m, 3 H)	494.8
80	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.36-7.43 (m, 2 H), 7.25-7.33 (m, 2 H), 6.99-7.02 (m, 2 H), 6.86-6.89 (m, 1 H), 6.83-6.85 (m, 1 H), 4.51-4.56 (m, 1 H), 4.38-4.44 (m, 1 H), 4.24-4.31 (m, 1 H), 4.05-4.12 (m, 1 H), 3.75-3.78 (m, 3 H), 3.68-3.74 (m, 1 H), 3.34-3.35 (m, 3 H), 3.05-3.12 (m, 1 H), 2.85-2.91 (m, 1 H), 2.51-2.53 (m, 3 H)	494.8
81	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.36-7.43 (m, 2 H), 7.25-7.33 (m,	494.8

	2 H), 6.99-7.02 (m, 2 H), 6.86-6.89 (m, 1 H), 6.83-6.85 (m, 1 H), 4.51-4.56 (m, 1 H), 4.38-4.44 (m, 1 H), 4.24-4.31 (m, 1 H), 4.05-4.12 (m, 1 H), 3.75-3.78 (m, 3 H), 3.68-3.74 (m, 1 H), 3.34-3.35 (m, 3 H), 3.05-3.12 (m, 1 H), 2.84-2.91 (m, 1 H), 2.51-2.53 (m, 3 H)	
82	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.16-8.19 (m, 1 H), 7.33-7.38 (m, 1 H), 7.23-7.26 (m, 1 H), 7.14-7.19 (m, 1 H), 6.90-6.96 (m, 1 H), 6.80-6.84 (m, 1 H), 6.61-6.65 (m, 1 H), 4.55-4.59 (m, 1 H), 4.48-4.54 (m, 1 H), 4.24-4.31 (m, 1 H), 4.17-4.23 (m, 1 H), 3.94-3.98 (m, 3 H), 3.81-3.88 (m, 1 H), 3.46-3.51 (m, 3 H), 3.18-3.26 (m, 1 H), 2.91-2.98 (m, 1 H), 2.56-2.60 (m, 3 H)	496.0
83	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.16-8.19 (m, 1 H), 7.33-7.38 (m, 1 H), 7.23-7.26 (m, 1 H), 7.14-7.19 (m, 1 H), 6.90-6.96 (m, 1 H), 6.80-6.84 (m, 1 H), 6.61-6.65 (m, 1 H), 4.55-4.59 (m, 1 H), 4.48-4.54 (m, 1 H), 4.24-4.31 (m, 1 H), 4.17-4.23 (m, 1 H), 3.94-3.98 (m, 3 H), 3.81-3.88 (m, 1 H), 3.46-3.51 (m, 3 H), 3.18-3.26 (m, 1 H), 2.91-2.98 (m, 1 H), 2.56-2.60 (m, 3 H)	496.0
84	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.34-7.38 (m, 1 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 7.14-7.17 (m, 1 H), 6.67-6.73 (m, 1 H), 4.78-4.83 (m, 1 H), 4.56-4.63 (m, 1 H), 4.22-4.28 (m, 1 H), 4.16-4.21 (m, 1 H), 3.83-3.91 (m, 1 H), 3.46-3.51 (m, 3 H), 3.37-3.43 (m, 1 H), 3.29-3.35 (m, 1 H), 2.55-2.62 (m, 3 H), 2.21-2.28 (m, 1 H), 1.28-1.32 (m, 2 H), 1.24-1.27 (m, 2 H)	497.2
85	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.34-7.38 (m, 1 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 7.14-7.17 (m, 1 H), 6.67-6.73 (m, 1 H), 4.78-4.83 (m, 1 H), 4.56-4.63 (m, 1 H), 4.22-4.28 (m, 1 H), 4.16-4.21 (m, 1 H), 3.83-3.91 (m, 1 H), 3.46-3.51 (m, 3 H), 3.37-3.43 (m, 1 H), 3.29-3.35 (m, 1 H), 2.55-2.62 (m, 3 H), 2.21-2.28 (m, 1 H), 1.28-1.32 (m, 2 H), 1.24-1.27 (m, 2 H)	497.2
86	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.52-7.54 (m, 1 H), 7.38-7.45 (m, 5 H), 7.29-7.33 (m, 1 H), 6.87-6.89 (m, 1 H), 4.59-4.63 (m, 1 H), 4.42-4.47 (m, 1 H), 4.29-4.37 (m, 1 H), 4.06-4.13 (m, 1 H), 3.69-3.76 (m, 1 H), 3.32-3.33 (m, 3 H), 3.04-3.11 (m, 1 H), 2.86-2.91 (m, 1 H), 2.52-2.54 (m, 3 H)	497.2
87	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.52-7.54 (m, 1 H), 7.38-7.45 (m, 5 H), 7.29-7.33 (m, 1 H), 6.87-6.89 (m, 1 H), 4.59-4.63 (m, 1 H), 4.42-4.47 (m, 1 H), 4.29-4.37 (m, 1 H), 4.06-4.13 (m, 1 H), 3.69-3.76 (m, 1 H), 3.32-3.33 (m, 3 H), 3.04-3.11 (m, 1 H), 2.86-2.91 (m, 1 H), 2.52-2.54 (m, 3 H)	498.8
88	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.39-8.42 (m, 1 H), 7.42-7.45 (m, 1 H), 7.32-7.37 (m, 1 H), 7.24-7.28 (m, 2 H), 7.15-7.19 (m, 1 H), 6.65-6.72 (m, 1 H), 4.60-4.64 (m, 1 H), 4.53-4.58 (m, 1 H), 4.23-4.28 (m, 1 H), 4.17-4.22 (m, 1 H), 3.82-3.88 (m, 1 H), 3.46-3.50 (m, 3 H), 3.19-3.26 (m, 1 H), 2.91-2.98 (m, 1 H), 2.58-2.63 (m, 3 H)	499.8
89	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.39-8.42 (m, 1 H), 7.42-7.45 (m, 1 H), 7.32-7.37 (m, 1 H), 7.24-7.28 (m, 2 H), 7.15-7.19 (m, 1 H), 6.65-6.72 (m, 1 H), 4.60-4.64 (m, 1 H), 4.53-4.58 (m, 1 H), 4.23-4.28 (m, 1 H), 4.17-4.22 (m, 1 H), 3.82-3.88 (m, 1 H), 3.46-3.50 (m, 3 H), 3.19-3.26 (m, 1 H),	499.8

	2.91-2.98 (m, 1 H), 2.58-2.63 (m, 3 H)	
90	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.84-7.87 (m, 2 H), 7.65-7.68 (m, 2 H), 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.30-7.33 (m, 1 H), 6.87-6.90 (m, 1 H), 4.67-4.73 (m, 1 H), 4.44-4.53 (m, 1 H), 4.30-4.37 (m, 1 H), 4.10-4.14 (m, 1 H), 3.70-3.78 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.05-3.12 (m, 1 H), 2.83-2.89 (m, 1 H), 2.52-2.54 (m, 3 H)	489.8
91	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.81-7.84 (m, 1 H), 7.76-7.79 (m, 1 H), 7.68-7.72 (m, 1 H), 7.60-7.64 (m, 1 H), 7.36-7.42 (m, 2 H), 7.29-7.34 (m, 1 H), 6.89-6.94 (m, 1 H), 4.69-4.73 (m, 1 H), 4.46-4.51 (m, 1 H), 4.33-4.39 (m, 1 H), 4.11-4.16 (m, 1 H), 3.72-3.79 (m, 1 H), 3.34-3.35 (m, 3 H), 3.06-3.13 (m, 1 H), 2.88-2.93 (m, 1 H), 2.52-2.53 (m, 3 H)	532.8
92	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.81-7.84 (m, 1 H), 7.76-7.79 (m, 1 H), 7.68-7.72 (m, 1 H), 7.60-7.64 (m, 1 H), 7.36-7.42 (m, 2 H), 7.29-7.34 (m, 1 H), 6.89-6.94 (m, 1 H), 4.69-4.73 (m, 1 H), 4.46-4.51 (m, 1 H), 4.33-4.39 (m, 1 H), 4.11-4.16 (m, 1 H), 3.72-3.79 (m, 1 H), 3.34-3.35 (m, 3 H), 3.06-3.13 (m, 1 H), 2.88-2.93 (m, 1 H), 2.52-2.53 (m, 3 H)	532.8
93	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.10-8.12 (m, 2 H), 7.70-7.74 (m, 1 H), 7.62-7.65 (m, 2 H), 7.35-7.41 (m, 2 H), 7.29-7.33 (m, 1 H), 6.81-6.87 (m, 1 H), 4.93-4.97 (m, 1 H), 4.53-4.60 (m, 1 H), 4.13-4.17 (m, 1 H), 4.05-4.08 (m, 1 H), 3.79-3.87 (m, 1 H), 3.47-3.52 (m, 1 H), 3.34-3.34 (m, 3 H), 3.18-3.22 (m, 3 H), 2.52-2.53 (m, 3 H)	532.8
94	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.76-8.82 (m, 1 H), 7.98-8.03 (m, 1 H), 7.81-7.85 (m, 1 H), 7.37-7.44 (m, 2 H), 7.30-7.34 (m, 1 H), 6.93-7.02 (m, 1 H), 4.75-4.87 (m, 1 H), 4.54-4.63 (m, 1 H), 4.38-4.47 (m, 1 H), 4.10-4.19 (m, 1 H), 3.73-3.80 (m, 1 H), 3.35-3.39 (m, 3 H), 3.07-3.14 (m, 1 H), 2.90-2.97 (m, 1 H), 2.53-2.57 (m, 3 H)	534.0
95	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.18-8.21 (m, 1 H), 7.38-7.44 (m, 2 H), 7.29-7.34 (m, 1 H), 7.20-7.23 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.92-6.96 (m, 1 H), 4.96-5.04 (m, 2 H), 4.62-4.67 (m, 1 H), 4.45-4.52 (m, 1 H), 4.30-4.40 (m, 1 H), 4.04-4.13 (m, 1 H), 3.68-3.76 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.04-3.10 (m, 1 H), 2.83-2.92 (m, 1 H), 2.52-2.54 (m, 3 H)	563.8
96	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.18-8.21 (m, 1 H), 7.38-7.44 (m, 2 H), 7.29-7.34 (m, 1 H), 7.20-7.23 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.92-6.96 (m, 1 H), 4.96-5.04 (m, 2 H), 4.62-4.67 (m, 1 H), 4.45-4.52 (m, 1 H), 4.30-4.40 (m, 1 H), 4.04-4.13 (m, 1 H), 3.68-3.76 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.04-3.10 (m, 1 H), 2.83-2.92 (m, 1 H), 2.52-2.54 (m, 3 H)	563.8
97	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.49-7.55 (m, 2 H), 7.43-7.46 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.29-7.33 (m, 2 H), 6.87-6.90 (m, 1 H), 4.63-4.68 (m, 1 H), 4.44-4.50 (m, 1 H), 4.29-4.36 (m, 1 H), 4.08-4.14 (m, 1 H), 3.69-3.76 (m, 1 H), 3.34-3.35 (m, 3 H), 3.05-3.13 (m, 1 H), 2.86-2.91 (m, 1 H), 2.52-2.53 (m, 3 H)	548.8
98	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.49-7.55 (m, 2 H), 7.43-7.46 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.29-7.33 (m, 2 H), 6.87-6.90 (m, 1 H), 4.63-4.68 (m, 1 H), 4.44-4.50 (m, 1 H), 4.29-4.36 (m, 1 H), 4.08-4.14 (m, 1 H), 3.69-3.76 (m, 1 H), 3.34-3.35 (m, 3 H), 3.05-3.13 (m, 1 H), 2.86-2.91 (m, 1 H), 2.52-2.53 (m, 3 H)	548.8

	1 H), 2.52-2.53 (m, 3 H)	
99	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.54-7.58 (m, 1 H), 7.35-7.40 (m, 2 H), 7.33-7.35 (m, 1 H), 7.29-7.32 (m, 1 H), 6.72-6.76 (m, 1 H), 5.72-5.77 (m, 1 H), 4.41-4.46 (m, 1 H), 4.33-4.39 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.33-3.35 (m, 3 H), 2.95-3.01 (m, 1 H), 2.89-2.95 (m, 1 H), 2.63-2.70 (m, 1 H), 2.51-2.51 (m, 3 H), 1.99-2.03 (m, 1 H), 1.71-1.77 (m, 1 H), 1.48-1.61 (m, 2 H)	467.2
100	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.54-7.58 (m, 1 H), 7.35-7.40 (m, 2 H), 7.33-7.35 (m, 1 H), 7.29-7.32 (m, 1 H), 6.72-6.76 (m, 1 H), 5.72-5.77 (m, 1 H), 4.41-4.46 (m, 1 H), 4.33-4.39 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.33-3.35 (m, 3 H), 2.95-3.01 (m, 1 H), 2.89-2.95 (m, 1 H), 2.63-2.70 (m, 1 H), 2.51-2.51 (m, 3 H), 1.99-2.03 (m, 1 H), 1.71-1.77 (m, 1 H), 1.48-1.61 (m, 2 H)	467.2
101	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.06 Hz, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.35 (dd, J=2.01, 8.11 Hz, 1H), 7.29 (d, J=5.06 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.97 (t, J=5.84 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.92 (br t, J=5.71 Hz, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.53 (s, 3H)	436.0
102	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.35 (d, J=4.93 Hz, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.23 (d, J=5.06 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.83 (br s, 2H), 3.94 (t, J=5.84 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.93 (br t, J=5.77 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H)	436.0
103	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.43-7.49 (m, 2 H), 7.38-7.43 (m, 2 H), 7.32-7.37 (m, 1 H), 7.24-7.31 (m, 2 H), 7.14-7.18 (m, 1 H), 6.71-6.79 (m, 1 H), 4.09-4.42 (m, 1 H), 3.47-3.73 (m, 3 H), 3.31-3.32 (m, 3 H), 2.50-2.50 (m, 3 H), 2.13-2.20 (m, 1 H), 1.63-1.77 (m, 2 H), 1.40-1.51 (m, 1 H), 1.14-1.19 (m, 3 H)	476.8
104	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2.58 (s, 13 H) 2.73 (t, J=5.64 Hz, 8 H) 3.47 (s, 12 H) 3.80 (s, 12 H) 3.95 (t, J=5.58 Hz, 9 H) 4.80 (br s, 8 H) 5.32 (s, 1 H) 6.70 (s, 4 H) 7.17 (dd, J=9.60, 1.95 Hz, 4 H) 7.23-7.27 (m, 7 H) 7.28-7.32 (m, 6 H) 7.33-7.40 (m, 5 H)	439.0
105	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.21-8.27 (m, 1 H), 7.37-7.40 (m, 2 H), 7.31-7.34 (m, 1 H), 6.94-6.98 (m, 1 H), 6.74-6.77 (m, 1 H), 4.47-4.57 (m, 1 H), 4.15-4.26 (m, 1 H), 3.32-3.33 (m, 3 H), 3.20-3.26 (m, 1 H), 3.12-3.17 (m, 1 H), 2.93-3.00 (m, 1 H), 2.51-2.51 (m, 3 H), 2.06-2.12 (m, 1 H), 1.70-1.80 (m, 2 H), 1.52-1.65 (m, 1 H)	453.8
106	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.49-7.55 (m, 1 H), 7.34-7.41 (m, 2 H), 7.30-7.33 (m, 1 H), 6.68-6.72 (m, 1 H), 4.09-4.37 (m, 2 H), 3.32-3.32 (m, 3 H), 3.26-3.30 (m, 1 H), 2.95-3.08 (m, 2 H), 2.77-2.90 (m, 1 H), 2.51-2.51 (m, 3 H), 2.09-2.25 (m, 2 H), 1.92-2.04 (m, 1 H), 1.72-1.82 (m, 1 H), 1.65-1.72 (m, 1 H), 1.46-1.55 (m, 1 H), 1.36-1.45 (m, 1 H), 1.21-1.31 (m, 1 H)	469.8
107	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.44-7.80 (m, 1 H), 7.35-7.40 (m, 2 H), 7.29-7.33 (m, 1 H), 6.74-6.78 (m, 1 H), 4.34-4.48 (m, 2 H), 3.28-3.32 (m, 3 H), 2.91-3.01 (m, 2 H), 2.66-2.72 (m, 1 H), 2.50-2.51 (m, 3 H), 2.00-2.06 (m, 1 H), 1.70-1.76 (m, 1 H), 1.49-1.63 (m, 2 H)	453.2

108	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.44-7.80 (m, 1 H), 7.35-7.40 (m, 2 H), 7.29-7.33 (m, 1 H), 6.74-6.78 (m, 1 H), 4.34-4.48 (m, 2 H), 3.28-3.32 (m, 3 H), 2.91-3.01 (m, 2 H), 2.66-2.72 (m, 1 H), 2.50-2.51 (m, 3 H), 2.00-2.06 (m, 1 H), 1.70-1.76 (m, 1 H), 1.49-1.63 (m, 2 H)	453.2
109	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.34-7.42 (m, 2 H), 7.29-7.33 (m, 1 H), 6.64-6.68 (m, 1 H), 4.29-4.45 (m, 1 H), 4.17-4.22 (m, 1 H), 3.31-3.32 (m, 3 H), 2.92-2.98 (m, 2 H), 2.50-2.50 (m, 3 H), 2.20-2.24 (m, 6 H), 2.13-2.19 (m, 1 H), 1.83-1.92 (m, 1 H), 1.69-1.77 (m, 1 H), 1.45-1.53 (m, 1 H), 1.35-1.44 (m, 1 H)	430.2
110	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.35-7.40 (m, 2 H), 7.30-7.33 (m, 1 H), 6.61-6.65 (m, 1 H), 3.80-3.94 (m, 2 H), 3.32-3.32 (m, 3 H), 3.05-3.13 (m, 6 H), 2.50-2.50 (m, 3 H), 2.09-2.16 (m, 1 H), 1.85-1.92 (m, 2 H), 1.65-1.74 (m, 2 H), 1.33-1.42 (m, 1 H), 1.21-1.30 (m, 1 H)	442.2
111	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.34-7.41 (m, 2 H), 7.30-7.33 (m, 1 H), 6.75-6.82 (m, 1 H), 4.53-4.63 (m, 1 H), 4.09-4.18 (m, 1 H), 3.41-3.52 (m, 1 H), 3.30-3.32 (m, 3 H), 3.20-3.25 (m, 2 H), 2.51-2.52 (m, 3 H), 2.29-2.31 (m, 3 H), 2.13-2.19 (m, 1 H), 1.83-1.90 (m, 1 H), 1.75-1.81 (m, 1 H), 1.54-1.65 (m, 1 H)	468.8
112	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.34-7.41 (m, 2 H), 7.30-7.33 (m, 1 H), 6.75-6.82 (m, 1 H), 4.53-4.63 (m, 1 H), 4.09-4.18 (m, 1 H), 3.41-3.52 (m, 1 H), 3.30-3.32 (m, 3 H), 3.20-3.25 (m, 2 H), 2.51-2.52 (m, 3 H), 2.29-2.31 (m, 3 H), 2.13-2.19 (m, 1 H), 1.83-1.90 (m, 1 H), 1.75-1.81 (m, 1 H), 1.54-1.65 (m, 1 H)	468.8
113	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.46-8.50 (m, 2 H), 7.36-7.40 (m, 2 H), 7.32-7.35 (m, 2 H), 7.28-7.32 (m, 1 H), 6.74-6.79 (m, 1 H), 4.38-4.52 (m, 2 H), 3.34-3.35 (m, 3 H), 3.06-3.12 (m, 1 H), 2.98-3.05 (m, 1 H), 2.74-2.80 (m, 1 H), 2.50-2.51 (m, 3 H), 1.92-1.99 (m, 1 H), 1.74-1.83 (m, 2 H), 1.55-1.64 (m, 1 H)	463.8
114	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.46-8.50 (m, 2 H), 7.36-7.40 (m, 2 H), 7.32-7.35 (m, 2 H), 7.28-7.32 (m, 1 H), 6.74-6.79 (m, 1 H), 4.38-4.52 (m, 2 H), 3.34-3.35 (m, 3 H), 3.06-3.12 (m, 1 H), 2.98-3.05 (m, 1 H), 2.74-2.80 (m, 1 H), 2.50-2.51 (m, 3 H), 1.92-1.99 (m, 1 H), 1.74-1.83 (m, 2 H), 1.55-1.64 (m, 1 H)	463.8
115	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 (d, J=4.93 Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.30 (d, J=4.93 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.68-4.82 (m, 2H), 3.96 (t, J=5.77 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.96 (br t, J=5.71 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H)	470.0
116	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.72 (s, 1H), 7.57-7.67 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.51 (dd, J=2.14, 10.32 Hz, 1H), 4.38 (br d, J=12.33 Hz, 1H), 4.22 (br d, J=12.59 Hz, 1H), 3.97 (br dd, J=1.49, 11.35 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (br t, J=10.64 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)	467.0
117	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.45-4.47 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.41-3.52 (m, 5H), 3.14-3.21 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.20-2.29 (m, 1H), 1.97-2.10 (m, 1H)	503.2

118	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.45-4.47 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.41-3.52 (m, 5H), 3.14-3.21 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.20-2.29 (m, 1H), 1.97-2.10 (m, 1H)	503.2
119	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.36-7.42 (m, 2 H), 7.30-7.34 (m, 1 H), 6.42-6.47 (m, 1 H), 3.77-3.84 (m, 1 H), 3.60-3.68 (m, 1 H), 3.48-3.58 (m, 2 H), 3.37-3.44 (m, 1 H), 3.33-3.35 (m, 3 H), 2.51-2.53 (m, 3 H), 2.26-2.36 (m, 1 H), 2.08-2.17 (m, 1 H)	441.0
120	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.30-7.35 (m, 1 H), 6.37-6.41 (m, 1 H), 6.07-6.29 (m, 1 H), 3.55-3.70 (m, 2 H), 3.42-3.52 (m, 2 H), 3.33-3.35 (m, 3 H), 2.82-2.91 (m, 1 H), 2.51-2.53 (m, 3 H), 2.12-2.20 (m, 1 H), 1.97-2.05 (m, 1 H)	422.8
121	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.56-8.62 (m, 1 H), 8.43-8.50 (m, 1 H), 7.76-7.82 (m, 1 H), 7.36-7.42 (m, 3 H), 7.28-7.33 (m, 1 H), 6.40-6.44 (m, 1 H), 3.93-4.15 (m, 1 H), 3.67-3.86 (m, 1 H), 3.51-3.64 (m, 2 H), 3.41-3.50 (m, 1 H), 3.30-3.31 (m, 3 H), 2.50-2.50 (m, 3 H), 2.37-2.43 (m, 1 H), 2.09-2.20 (m, 1 H)	450.0
122	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.35-7.42 (m, 2 H), 7.28-7.33 (m, 1 H), 7.03-7.08 (m, 1 H), 6.73-6.77 (m, 1 H), 6.36-6.40 (m, 1 H), 4.07-4.13 (m, 1 H), 3.83-3.99 (m, 1 H), 3.70-3.76 (m, 1 H), 3.60-3.67 (m, 4 H), 3.48-3.57 (m, 1 H), 3.32-3.33 (m, 3 H), 2.50-2.51 (m, 3 H), 2.30-2.43 (m, 1 H), 2.10-2.26 (m, 1 H)	453.2
123	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.31 (dd, J=2.01, 8.24 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.50 (dd, J=2.53, 10.44 Hz, 1H), 4.45 (td, J=6.63, 13.33 Hz, 1H), 4.39 (br d, J=12.20 Hz, 1H), 4.25 (br d, J=12.07 Hz, 1H), 3.97 (dd, J=2.01, 11.61 Hz, 1H), 3.66 (dt, J=2.47, 11.55 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.97-3.08 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)	497.0
124	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.86 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.31 (dd, J=1.95, 8.17 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.78 (quin, J=8.47 Hz, 1H), 4.51 (dd, J=2.53, 10.44 Hz, 1H), 4.38 (br d, J=12.33 Hz, 1H), 4.24 (br d, J=12.98 Hz, 1H), 3.97 (dd, J=1.95, 11.68 Hz, 1H), 3.66 (dt, J=2.72, 11.61 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.95-3.09 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.29-2.47 (m, 4H), 1.71-1.81 (m, 2H)	509.0
125	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.31 (dd, J=2.01, 8.24 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.49-5.58 (m, 1H), 4.83-4.92 (m, 4H), 4.54 (dd, J=2.53, 10.45 Hz, 1H), 4.37-4.46 (m, 1H), 4.24 (br d, J=13.36 Hz, 1H), 3.94-4.01 (m, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.96-3.10 (m, 2H), 2.52 (s, 3H)	511.0
126	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.88 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.29-7.33 (m, 1 H), 6.84-6.88 (m, 1 H), 5.06-5.14 (m, 2 H), 4.53-4.59 (m, 1 H), 4.38-4.45 (m, 1 H), 4.21-4.29 (m, 1 H), 3.96-4.03 (m, 1 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 3.33-3.36 (m, 3 H), 3.03-3.09 (m, 1 H), 2.96-3.02 (m, 1 H), 2.52-2.53 (m, 3 H)	537.0
127	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37-7.41	513.2

	(m, 2H), 7.31 (dd, J=1.87, 8.17 Hz, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 4.51 (dd, J=2.37, 10.47 Hz, 1H), 4.36-4.42 (m, 1H), 4.19-4.26 (m, 3H), 3.98 (br dd, J=1.56, 11.68 Hz, 1H), 3.63-3.70 (m, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.03-3.08 (m, 1H), 3.00 (dd, J=10.63, 12.88 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H)	
128	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.81 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.79 (t, J=4.80 Hz, 1H), 4.70 (t, J=4.74 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=2.66, 10.57 Hz, 1H), 4.42 (t, J=4.67 Hz, 1H), 4.36 (t, J=4.74 Hz, 1H), 4.21-4.26 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.67 (dt, J=2.59, 11.55 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.00 (dd, J=10.51, 12.98 Hz, 1H), 2.52 (s, 4H)	501.0
129	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.15 (s, 1 H), 7.69-7.72 (m, 1 H), 7.37-7.43 (m, 2 H), 7.28-7.34 (m, 1 H), 6.86-6.90 (m, 1 H), 6.42-6.56 (m, 1 H), 4.54-4.60 (m, 1 H), 4.40-4.46 (m, 1 H), 4.24-4.31 (m, 1 H), 3.97-4.04 (m, 1 H), 3.65-3.72 (m, 1 H), 3.31-3.38 (m, 3 H), 3.05-3.12 (m, 1 H), 2.98-3.04 (m, 1 H), 2.52-2.55 (m, 3 H), 1.81-1.90 (m, 3 H)	501.0
130	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.16 (s, 1 H), 7.78-7.81 (m, 1 H), 7.37-7.41 (m, 2 H), 7.30-7.33 (m, 1 H), 6.85-6.87 (m, 1 H), 6.79-6.83 (m, 1 H), 4.86-4.92 (m, 2 H), 4.55-4.59 (m, 1 H), 4.41-4.46 (m, 1 H), 4.22-4.27 (m, 1 H), 3.97-4.02 (m, 1 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 3.33-3.35 (m, 3 H), 3.03-3.09 (m, 1 H), 2.97-3.02 (m, 1 H), 2.51-2.53 (m, 3 H)	541.0
131	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.89-7.94 (m, 1 H), 7.59-7.63 (m, 1 H), 7.36-7.42 (m, 2 H), 7.29-7.34 (m, 1 H), 6.83-6.87 (m, 1 H), 4.86-4.93 (m, 1 H), 4.52-4.57 (m, 1 H), 4.38-4.46 (m, 1 H), 4.21-4.28 (m, 1 H), 3.97-4.02 (m, 1 H), 3.66-3.73 (m, 1 H), 3.33-3.36 (m, 3 H), 3.04-3.20 (m, 5 H), 2.97-3.03 (m, 1 H), 2.52-2.55 (m, 3 H)	545.0
132	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.59-7.63 (m, 2 H), 7.34-7.38 (m, 1 H), 7.22-7.25 (m, 1 H), 7.14-7.18 (m, 1 H), 6.62-6.64 (m, 1 H), 4.90-4.97 (m, 1 H), 4.60-4.65 (m, 1 H), 4.40-4.49 (m, 1 H), 4.18-4.25 (m, 1 H), 4.07-4.13 (m, 1 H), 3.77-3.93 (m, 3 H), 3.52-3.59 (m, 2 H), 3.46-3.49 (m, 3 H), 3.19-3.26 (m, 1 H), 3.11-3.19 (m, 1 H), 2.56-2.60 (m, 3 H), 2.46-2.53 (m, 3 H)	524.0
133	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.93 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.31 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1 H), 6.83-6.89 (m, 1 H), 4.93-5.01 (m, 1 H), 4.81-4.90 (m, 2 H), 4.72-4.80 (m, 2 H), 4.55 (dd, J=10.5, 2.5 Hz, 1 H), 4.39-4.46 (m, 1 H), 4.22-4.28 (m, 1 H), 3.96-4.01 (m, 1 H), 3.68 (td, J=11.5, 2.6 Hz, 1 H), 3.31-3.37 (m, 3 H), 3.07 (br dd, J=12.6, 2.7 Hz, 1 H), 2.98-3.03 (m, 1 H), 2.51-2.53 (m, 3 H)	533.0
134	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.93 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.35-7.45 (m, 2 H), 7.31 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 5.17 (tt, J=8.0, 5.4 Hz, 1 H), 4.53 (dd, J=10.4, 2.5 Hz, 1 H), 4.40 (br dd, J=13.2, 0.9 Hz, 1 H), 4.19-4.33 (m, 3 H), 4.10 (br d, J=1.8 Hz, 2 H), 3.98 (br dd, J=11.5, 1.8 Hz, 1 H), 3.67 (td, J=11.5, 2.5 Hz, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 2.96-3.10 (m, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H)	610.2
135	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.15-8.18 (m, 1 H), 7.78-7.81 (m, 1 H), 7.37-7.41 (m, 2 H), 7.29-7.33 (m, 1 H), 6.86-6.88 (m, 1 H), 6.80-	541 M+H+Na

	6.84 (m, 1 H), 4.86-4.93 (m, 2 H), 4.56-4.59 (m, 1 H), 4.41-4.45 (m, 1 H), 4.22-4.27 (m, 1 H), 3.98-4.02 (m, 1 H), 3.66-3.71 (m, 1 H), 3.33-3.35 (m, 3 H), 3.03-3.09 (m, 1 H), 2.96-3.02 (m, 1 H), 2.51-2.53 (m, 3 H)	
136	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.81 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.37 (br d, J=12.85 Hz, 1H), 4.24 (br d, J=12.98 Hz, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.96-3.08 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.00 (sxt, J=4.18 Hz, 2H), 0.90-0.96 (m, 2H)	495.0
137	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.32 (dd, J=2.01, 8.11 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.89, 15.64 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.55 (d, J=15.57 Hz, 1H), 4.84 (d, J=8.43 Hz, 1H), 4.58 (dd, J=2.66, 10.32 Hz, 1H), 4.43 (br d, J=12.20 Hz, 1H), 4.27 (br d, J=12.46 Hz, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 3.70 (dt, J=2.59, 11.55 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.99-3.11 (m, 2H), 2.53 (s, 3H)	481.0
138	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.59-7.63 (m, 2 H), 7.34-7.38 (m, 1 H), 7.22-7.25 (m, 1 H), 7.14-7.18 (m, 1 H), 6.62-6.64 (m, 1 H), 4.90-4.97 (m, 1 H), 4.60-4.65 (m, 1 H), 4.40-4.49 (m, 1 H), 4.18-4.25 (m, 1 H), 4.07-4.13 (m, 1 H), 3.77-3.93 (m, 3 H), 3.52-3.59 (m, 2 H), 3.46-3.49 (m, 3 H), 3.19-3.26 (m, 1 H), 3.11-3.19 (m, 1 H), 2.56-2.60 (m, 3 H), 2.46-2.53 (m, 3 H)	524.0
139	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.56-8.58 (m, 1 H), 7.64-7.69 (m, 1 H), 7.34-7.39 (m, 1 H), 7.22-7.25 (m, 1 H), 7.18-7.21 (m, 1 H), 7.14-7.17 (m, 1 H), 6.62-6.64 (m, 1 H), 4.60-4.65 (m, 1 H), 4.46-4.52 (m, 1 H), 4.24-4.31 (m, 1 H), 4.16-4.21 (m, 1 H), 3.85-3.91 (m, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.21-3.27 (m, 1 H), 2.97-3.03 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.57-2.58 (m, 3 H)	480.0
140	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.56-8.58 (m, 1 H), 7.64-7.69 (m, 1 H), 7.34-7.39 (m, 1 H), 7.22-7.25 (m, 1 H), 7.18-7.21 (m, 1 H), 7.14-7.17 (m, 1 H), 6.62-6.64 (m, 1 H), 4.60-4.65 (m, 1 H), 4.46-4.52 (m, 1 H), 4.24-4.31 (m, 1 H), 4.16-4.21 (m, 1 H), 3.85-3.91 (m, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.21-3.27 (m, 1 H), 2.97-3.03 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.57-2.58 (m, 3 H)	480.0
141	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.61-4.65 (m, 1H), 4.46 (br d, J=12.20 Hz, 1H), 4.32 (br d, J=13.10 Hz, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.00-3.09 (m, 2H), 2.52 (s, 3H)	523.0
142	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.72 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.29-7.33 (m, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 4.50 (dd, J=10.32, 2.53 Hz, 1 H), 4.36 (br d, J=12.07 Hz, 1 H), 4.22 (br d, J=12.07 Hz, 1 H), 3.94-4.00 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.62-3.70 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 2.95-3.08 (m, 2 H), 2.21-2.26 (m, 1 H), 1.15 (br s, 2 H), 1.08 (br dd, J=8.04, 3.24 Hz, 2 H)	495.0
143	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.73 (s, 1 H), 7.41-7.48 (m, 3 H), 7.35 (dd, J=8.17, 1.91 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.49-4.54 (m, 1 H), 4.46 (br d, J=12.26 Hz, 1 H), 4.32 (br s, 1 H), 3.99 (br d, J=11.72 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 3.39-3.43 (m, 3 H), 3.05-3.17 (m, 2 H)	523.0
144	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.73 (s, 1 H), 7.43-7.48 (m, 3 H),	537.0

	7.36 (dd, J=8.22, 1.95 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.52 (br d, J=10.35 Hz, 1 H), 4.47 (br d, J=12.08 Hz, 1 H), 4.35 (br s, 1 H), 3.99 (br d, J=11.35 Hz, 1 H), 3.93 (br d, J=6.81 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 3.05-3.21 (m, 2 H), 1.19 (t, J=6.86 Hz, 3 H)	
145	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.76 (br s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.36-7.47 (m, 3 H), 7.31 (dd, J=8.17, 1.91 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.51 (dd, J=10.31, 2.50 Hz, 1 H), 4.38 (br d, J=13.17 Hz, 1 H), 4.22 (br d, J=12.17 Hz, 1 H), 3.98 (br d, J=10.17 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.63-3.75 (m, 1 H), 2.97-3.10 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H)	455.0
146	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.72 (s, 1 H), 7.38-7.46 (m, 3 H), 7.32 (dd, J=8.22, 1.91 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 4.52 (dd, J=10.40, 2.43 Hz, 1 H), 4.38 (br d, J=12.76 Hz, 1 H), 4.22 (br d, J=12.48 Hz, 1 H), 3.98 (br d, J=9.71 Hz, 1 H), 3.91 (q, J=7.01 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.64-3.71 (m, 1 H), 2.98-3.10 (m, 2 H), 2.53-2.59 (m, 3 H), 1.15 (t, J=7.07 Hz, 3 H)	483.0
147	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.37-7.46 (m, 2 H), 7.29-7.35 (m, 1 H), 6.79-6.81 (m, 1 H), 4.81-4.85 (m, 1 H), 4.51-4.57 (m, 1 H), 4.10-4.16 (m, 1 H), 4.02-4.06 (m, 1 H), 3.87-3.94 (m, 2 H), 3.73-3.80 (m, 1 H), 3.32-3.38 (m, 1 H), 3.21-3.28 (m, 1 H), 2.60-2.62 (m, 3 H), 2.57-2.59 (m, 3 H), 1.11-1.16 (m, 3 H)	485.0
148	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.37-7.46 (m, 2 H), 7.29-7.35 (m, 1 H), 6.79-6.81 (m, 1 H), 4.81-4.85 (m, 1 H), 4.51-4.57 (m, 1 H), 4.10-4.16 (m, 1 H), 4.02-4.06 (m, 1 H), 3.87-3.94 (m, 2 H), 3.73-3.80 (m, 1 H), 3.32-3.38 (m, 1 H), 3.21-3.28 (m, 1 H), 2.60-2.62 (m, 3 H), 2.57-2.59 (m, 3 H), 1.11-1.16 (m, 3 H)	485.0
149	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.44-8.50 (m, 1 H), 7.38-7.47 (m, 3 H), 7.31-7.36 (m, 2 H), 6.88-6.94 (m, 1 H), 4.62-4.67 (m, 1 H), 4.45-4.53 (m, 1 H), 4.33-4.39 (m, 1 H), 4.09-4.15 (m, 1 H), 3.87-3.96 (m, 2 H), 3.72-3.79 (m, 1 H), 3.03-3.11 (m, 1 H), 2.84-2.89 (m, 1 H), 2.57-2.59 (m, 3 H), 2.54-2.55 (m, 3 H), 1.13-1.17 (m, 3 H)	494.0
150	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.41-8.45 (m, 1 H), 7.43-7.49 (m, 1 H), 7.35-7.37 (m, 1 H), 7.25-7.28 (m, 1 H), 7.17-7.22 (m, 1 H), 7.09-7.14 (m, 1 H), 6.88-6.90 (m, 1 H), 4.58-4.63 (m, 1 H), 4.44-4.49 (m, 1 H), 4.31-4.38 (m, 1 H), 4.09-4.12 (m, 1 H), 3.87-3.93 (m, 2 H), 3.70-3.76 (m, 1 H), 3.05-3.10 (m, 1 H), 2.84-2.89 (m, 1 H), 2.55-2.58 (m, 3 H), 2.48-2.49 (m, 3 H), 1.12-1.17 (m, 3 H)	478.0
151	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.81-7.84 (m, 1 H), 7.39-7.46 (m, 2 H), 7.16-7.22 (m, 1 H), 7.06-7.13 (m, 1 H), 6.79-6.85 (m, 1 H), 4.47-4.55 (m, 1 H), 4.33-4.40 (m, 1 H), 4.22-4.29 (m, 1 H), 3.96-4.00 (m, 1 H), 3.88-3.93 (m, 2 H), 3.64-3.71 (m, 2 H), 2.97-3.08 (m, 2 H), 2.56-2.58 (m, 3 H), 1.12-1.17 (m, 3 H), 0.98-1.03 (m, 2 H), 0.90-0.95 (m, 2 H)	492.8
152	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.72 (s, 1 H), 7.37-7.47 (m, 3 H), 7.30-7.34 (m, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 4.50 (dd, J=10.37, 2.49 Hz, 1 H), 4.38 (br d, J=11.82 Hz, 1 H), 4.22 (br d, J=13.27 Hz, 1 H), 3.97 (br d, J=10.26 Hz, 1 H), 3.76-3.84 (m, 4 H), 3.62-3.70 (m, 1 H), 2.94-3.09 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.39-2.48 (m, 1 H), 1.49-1.59 (m, 2 H), 0.82-0.95 (m, 4 H)	497.0

153	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.48 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 4.61 (br d, J=9.1 Hz, 1 H), 4.43 (br d, J=13.1 Hz, 1 H), 4.12-4.27 (m, 1 H), 4.05-4.11 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.85-3.89 (m, 2 H), 3.77-3.85 (m, 1 H), 3.19-3.31 (m, 1 H), 3.16 (dd, J=13.1, 10.3 Hz, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 1.63-1.76 (m, 2 H), 0.96 (t, J=7.5 Hz, 3 H)	498.0
154	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.39-7.44 (m, 2 H), 7.35-7.38 (m, 1 H), 7.30-7.34 (m, 1 H), 6.84-6.86 (m, 1 H), 6.31-6.33 (m, 1 H), 4.75-4.80 (m, 1 H), 4.41-4.49 (m, 1 H), 4.19-4.25 (m, 1 H), 3.93-3.99 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.78-3.82 (m, 2 H), 3.73-3.77 (m, 1 H), 3.32-3.37 (m, 1 H), 3.15-3.23 (m, 1 H), 2.55-2.58 (m, 3 H), 1.52-1.59 (m, 2 H), 0.84-0.89 (m, 3 H)	497.0
155	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.39-7.44 (m, 2 H), 7.35-7.38 (m, 1 H), 7.30-7.34 (m, 1 H), 6.84-6.86 (m, 1 H), 6.31-6.33 (m, 1 H), 4.75-4.80 (m, 1 H), 4.41-4.49 (m, 1 H), 4.19-4.25 (m, 1 H), 3.93-3.99 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.78-3.82 (m, 2 H), 3.73-3.77 (m, 1 H), 3.32-3.37 (m, 1 H), 3.15-3.23 (m, 1 H), 2.55-2.58 (m, 3 H), 1.52-1.59 (m, 2 H), 0.84-0.89 (m, 3 H)	497.0
156	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.39-7.44 (m, 2 H), 7.33-7.37 (m, 1 H), 6.78-6.81 (m, 1 H), 6.00-6.24 (m, 1 H), 4.38-4.43 (m, 1 H), 4.14-4.19 (m, 1 H), 4.00-4.06 (m, 1 H), 3.78-3.89 (m, 3 H), 3.60-3.67 (m, 1 H), 3.04-3.10 (m, 1 H), 2.92-2.98 (m, 1 H), 2.56-2.57 (m, 3 H), 1.51-1.60 (m, 2 H), 0.85-0.90 (m, 3 H)	467.0
157	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.44-7.48 (m, 2 H), 7.35-7.43 (m, 4 H), 7.29-7.34 (m, 2 H), 6.82-6.85 (m, 1 H), 4.55-4.59 (m, 1 H), 4.42-4.48 (m, 1 H), 4.26-4.32 (m, 1 H), 4.07-4.13 (m, 1 H), 3.78-3.83 (m, 2 H), 3.71-3.77 (m, 1 H), 3.07-3.15 (m, 1 H), 2.86-2.93 (m, 1 H), 2.55-2.58 (m, 3 H), 1.51-1.60 (m, 2 H), 0.84-0.89 (m, 3 H)	493.2
158	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.31-8.35 (m, 1 H), 7.69-7.74 (m, 1 H), 7.42-7.47 (m, 1 H), 7.38-7.41 (m, 2 H), 7.29-7.35 (m, 1 H), 6.88-6.94 (m, 1 H), 4.49-4.54 (m, 1 H), 4.34-4.40 (m, 1 H), 4.20-4.26 (m, 1 H), 3.95-4.00 (m, 1 H), 3.79-3.81 (m, 3 H), 3.63-3.69 (m, 1 H), 3.28-3.30 (m, 3 H), 2.97-3.13 (m, 2 H)	455.0
159	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ ppm 7.53 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 4.59 (dd, J= 11.4, 2.1 Hz, 1 H), 4.28 (dt, J= 11.2, 3.2 Hz, 1 H), 4.18 (t, J= 11.7 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.83 (ddd, J= 11.5, 8.2, 5.3 Hz, 1 H), 3.41-3.52 (m, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 2.42 (d, J= 13.5 Hz, 1 H), 2.32 (d, J= 8.2 Hz, 2 H), 2.12-2.23 (m, 5 H), 1.96-2.12 (m, 4 H)	443.2
160	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.73 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.49-4.59 (m, 2 H), 4.39 (br d, J=12.17 Hz, 1 H), 4.25 (br d, J=12.26 Hz, 1 H), 3.96-4.04 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.63-3.71 (m, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 2.97-3.08 (m, 2 H), 2.48-2.50 (m, 3 H), 1.90-1.97 (m, 2 H), 1.69-1.83 (m, 4 H), 1.62 (br dd, J=6.90, 4.36 Hz, 2 H)	409.0
161	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (dd, J=1.95, 9.73 Hz, 1H), 4.98 (br t, J=4.80 Hz, 1H), 3.89	468.0

	(s, 3H), 3.82-3.88 (m, 2H), 3.53-3.55 (m, 3H), 3.39-3.45 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.44 (dt, J=4.02, 8.82 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J=5.06, 5.19, 13.62 Hz, 1H), 2.03-2.15 (m, 2H)	
162	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.49 (s, 1 H), 7.39-7.43 (m, 1 H), 7.38 (s, 2 H), 7.26-7.28 (m, 1 H), 7.18 (dd, J=9.6, 1.9 Hz, 1 H), 4.55 (dd, J=11.3, 1.9 Hz, 1 H), 4.22-4.28 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.78 (td, J=11.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.27 (tt, J=12.0, 3.8 Hz, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 2.33 (br d, J=13.0 Hz, 1 H), 1.88-2.07 (m, 3 H)	468.0
163	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.49 (s, 1 H), 7.39-7.43 (m, 1 H), 7.38 (s, 2 H), 7.26-7.28 (m, 1 H), 7.18 (dd, J=9.6, 1.9 Hz, 1 H), 4.55 (dd, J=11.3, 1.9 Hz, 1 H), 4.22-4.28 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.78 (td, J=11.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.27 (tt, J=12.0, 3.8 Hz, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 2.33 (br d, J=13.0 Hz, 1 H), 1.88-2.07 (m, 3 H)	468.0
164	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.53 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.45 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.26-7.28 (m, 1 H), 7.17 (dd, J=9.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.14-7.16 (m, 1 H), 5.43 (q, J=2.5 Hz, 1 H), 4.08-4.18 (m, 1 H), 3.94 (ddd, J=11.6, 7.2, 4.6 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 2.71-2.83 (m, 1 H), 2.64-2.71 (m, 4 H)	466.0
165	¹ H NMR (400 MHz, Метанол-d ₄) δ ppm 7.70 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.61 (dt, J= 4.0, 2.2 Hz, 1 H), 4.62 (dd, J= 10.3, 2.8 Hz, 1 H), 4.45 (d, J= 12.9 Hz, 1 H), 4.24 (d, J= 13.1 Hz, 1 H), 4.08 (ddd, J= 11.5, 3.6, 1.8 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.80 (td, J= 11.5, 2.8 Hz, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.06-3.21 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.16-2.31 (m, 4 H), 1.70-1.91 (m, 4 H)	494.1
166	¹ H NMR (400 MHz, Метанол-d ₄) δ ppm 7.71 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 4.63 (d, J= 9.3 Hz, 1 H), 4.40-4.53 (m, 2 H), 4.30 (d, J= 13.1 Hz, 1 H), 4.08 (t, J= 12.4 Hz, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.81 (t, J= 11.4 Hz, 1 H), 3.64 (t, J= 11.8 Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.18 (dd, J= 18.3, 12.0 Hz, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 1.97 (qd, J= 12.7, 4.3 Hz, 4 H)	494.1
167	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.40-7.46 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 1H), 4.04-4.17 (m, 4H), 3.58 (dt, J=2.72, 11.68 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.17-3.26 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 2H), 1.72 (q, J=12.02 Hz, 1H), 1.18 (t, J=7.07 Hz, 3H)	460.0
168	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.40-7.48 (m, 3 H), 7.35-7.40 (m, 1 H), 4.57 (dd, J=5.3, 3.1 Hz, 1 H), 4.19 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 3.78-3.89 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.01-3.09 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.25 (br d, J=12.8 Hz, 1 H), 2.07-2.17 (m, 1 H), 1.79-1.91 (m, 2 H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3 H)	460.0
169	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 8.53 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, J=1.9 Hz), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.24 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.17 (d, 1H, J=4.8 Hz), 4.57 (dd, 1H, J=1.6, 11.2 Hz), 4.4-4.5 (m, 1H), 3.87 (dt, 1H, J=2.7, 11.7 Hz), 3.60 (s, 3H), 3.3-3.5 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.39 (br d, 1H, J=12.3 Hz), 2.0-2.2 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 2H)	479.0
170	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 8.53 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.45 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J=1.9, 9.6 Hz),	479.0

	7.17 (d, 1H, J=4.9 Hz), 4.57 (dd, 1H, J=1.7, 11.2 Hz), 4.4-4.5 (m, 1H), 3.86 (dt, 1H, J=2.8, 11.6 Hz), 3.60 (s, 3H), 3.3-3.5 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.39 (br d, 1H, J=12.3 Hz), 2.0-2.2 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 2H)	
171	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.45 (d, J=2.1 Hz, 2 H), 8.39 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.61-7.68 (m, 3 H), 7.60 (s, 1 H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.32-7.45 (m, 6 H), 7.18-7.27 (m, 3 H), 4.77 (br d, J=7.4 Hz, 1 H), 4.51-4.60 (m, 2 H), 4.32 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 4.18 (br dd, J=11.0, 3.2 Hz, 2 H), 3.65-3.87 (m, 4 H), 3.44 (s, 3 H), 3.42 (s, 5 H), 3.38-3.41 (m, 1 H), 2.62 (s, 2 H), 2.60 (s, 4 H), 2.43-2.46 (m, 9 H), 2.12-2.23 (m, 4 H), 2.01-2.10 (m, 1 H), 1.83-1.99 (m, 4 H), 1.68-1.81 (m, 2 H) (Соответствует смеси двух диастереомеров в отношении 1,7 : 1)	479.0
172	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.10 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.42 (br dd, J=9.7, 1.9 Hz, 2 H), 7.33-7.37 (m, 1 H), 6.99 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 4.54 (dd, J=11.0, 1.5 Hz, 1 H), 4.20 (dd, J=11.4, 3.2 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.72 (td, J=11.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.31-3.36 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.14-2.24 (m, 1 H), 1.80-1.99 (m, 2 H), 1.57-1.69 (m, 1 H)	495.0
173	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.10 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.39-7.44 (m, 2 H), 7.33-7.37 (m, 1 H), 6.99 (dd, J=5.3, 1.2 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 4.54 (dd, J=11.1, 1.6 Hz, 1 H), 4.20 (dd, J=11.5, 3.2 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.66-3.77 (m, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.31-3.35 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.15-2.25 (m, 1 H), 1.80-1.97 (m, 2 H), 1.64 (q, J=11.6 Hz, 1 H)	495.0
174	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.13 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.52 (br t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.43-7.47 (m, 1 H), 7.39 (dd, J=8.1, 1.9 Hz, 1 H), 6.92-6.96 (m, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 4.76 (br d, J=5.3 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.79 (br t, J=4.7 Hz, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.32-3.36 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.41-2.49 (m, 1 H), 2.07-2.19 (m, 2 H), 1.98-2.06 (m, 1 H)	495.0
175	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.13 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.51 (br t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J=9.8, 1.9 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 4.76 (br d, J=5.6 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.70-3.82 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.32-3.37 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.41-2.48 (m, 1 H), 2.08-2.20 (m, 2 H), 1.93-2.07 (m, 1 H)	495.0
176	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.53 (s, 1 H), 8.48 (dd, J=4.7, 1.2 Hz, 1 H), 7.74 (br d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.52 (br t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J=9.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.35-7.41 (m, 2 H), 4.80 (br d, J=7.3 Hz, 1 H), 3.65-3.88 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.39-3.43 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.41-2.47 (m, 1 H), 2.13-2.23 (m, 2 H), 1.98-2.12 (m, 1 H)	465.0
177	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.60 (s, 1 H), 8.48 (br d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.76-7.85 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.39-7.45 (m, 2 H), 7.32-7.39 (m, 2 H), 4.61 (dd, J=11.2, 1.8 Hz, 1 H), 4.14-4.26 (m, 1 H), 3.74 (td, J=11.7, 2.7 Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.51-2.53 (m, 1 H), 2.19 (br d, J=11.0 Hz, 1 H), 1.83-2.00 (m, 2 H), 1.68-1.81 (m, 1 H)	465.0
178	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.60 (s, 1 H), 8.48 (br d, J=3.5 Hz,	465.0

	1 H), 7.76-7.85 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.39-7.45 (m, 2 H), 7.32-7.39 (m, 2 H), 4.61 (dd, J=11.2, 1.8 Hz, 1 H), 4.14-4.26 (m, 1 H), 3.74 (td, J=11.7, 2.7 Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.51-2.53 (m, 1 H), 2.19 (br d, J=11.0 Hz, 1 H), 1.83-2.00 (m, 2 H), 1.68-1.81 (m, 1 H)	
276	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.43 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.42 (q, J=7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J=10.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J=13.1 Hz, 1H), 4.10 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.73 (dd, J=12.9, 10.1 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.07 (td, J=12.3, 3.1 Hz, 1H), 2.85 (dd, J=12.9, 10.6 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).	463.8
277	¹ H NMR (400 MHz, Хлороформ-d): δ ppm 8.82 (1H, s), 8.63-8.39 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.76 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.22 (1H, br s), 7.14 (1H, br s), 4.52 (1H, d, J=11.2 Hz), 4.34 (1H, d, J=11.7 Hz), 3.82-3.76 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.33-3.26 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.29 (1H, d, J=12.7 Hz), 2.08-1.96 (2H, m), 1.82-1.73 (3H, m).	496.2
278	¹ H NMR (400 MHz, Хлороформ-d) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.65 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.56 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.36-4.23 (m, 2H), 3.95 (dd, J=16.5, 6.3 Hz, 1H), 3.27 (dd, J=13.3, 10.2 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=12.1, 10.8 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.61 (s, 3H). Примечание: Сигнал одного ароматического протона перекрыт сигналом растворителя. ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ ppm -67,94 (s).	463.2
279	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.15 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.42 (q, J=7.9 Hz, 1H), 7.19 (td, J=9.9, 2.5 Hz, 1H), 7.14-7.03 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 4.60 (dd, J=10.6, 2.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.10 (dd, J=11.9, 2.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (td, J=11.4, 1.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.07 (td, J=12.9, 3.3 Hz, 1H), 2.85 (dd, J=12.9, 10.4 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H).	480.1
280	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.79 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.60 (dd, J=10.3, 2.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J=13.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.11 (dd, J=11.3, 2.6 Hz, 1H), 3.74 (td, J=11.8, 2.7 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.09 (td, J=13.0, 12.5, 3.3 Hz, 1H), 2.87 (dd, J=13.0, 10.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).	497.2
281	¹ H NMR (400 MHz, Хлороформ-d) δ ppm 9.57 (1H, s), 8.87-8.90 (1H, m), 8.18 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.13 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.07-7.08 (1H, m), 6.89 (1H, s), 4.82 (2H, bd, J=64.4 Hz), 4.64 (1H, d, J=10.1 Hz), 4.13-4.18 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.71-3.79 (1H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 2.71-2.77 (1H, m), 2.65-2.67 (3H, s), 2.61-2.61 (3H, s).	585.2
282	¹ H NMR (400 MHz, Хлороформ-d) δ ppm 8.47 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.02 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, J=11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.03 (dd,	486.2

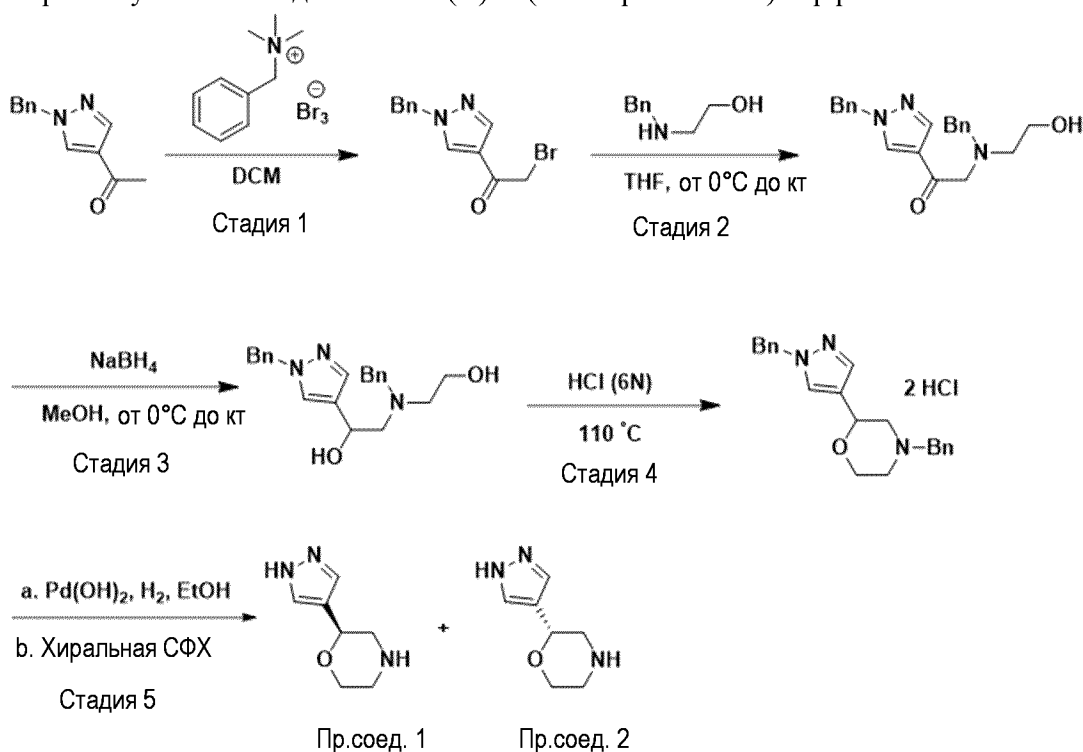
	J=13.3, 10.6 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, Метиленхлорид-d2) δ ppm -115.09 (s), -122.08 (s)	
283	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.18 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.63-4.51 (m, 2H), 4.34 (d, J=13.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, J=11.3, 2.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (td, J=11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.31 (s, 6H), 3.08 (td, J=12.9, 3.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, J=13.4, 10.8 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).	502.2

Синтез промежуточных соединений

Способ 15

Промежуточное соединение 1: (S)-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин

Промежуточное соединение 2: (R)-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин



Стадия 1: 1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-бромэтан-1-он. В раствор 1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)этан-1-она (4,5 г, 22,47 ммоль) в ДХМ (204 мл) по частям добавляли трибромид моно(N, N,N-триметилбензоламния) (9,15 г, 23,60 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали водную фазу ДХМ. Сушили объединенные органические фазы над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали растворители. Повторяли взаимодействие в таком же масштабе (4,5 г). Очищали объединенные неочищенные остатки путем колоночной хроматографии, элюируя с градиентом от 0 до 30% смесями гептан/ EtOAc - EtOH (3/1), с получением 1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-бромэтан-1-она (9,9 г, 35,47 ммоль, 79%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,27-7,40 (m, 5H), 5,39 (s, 2H), 4,60 (s, 2H). m/z (ИЭР, положительный ион): 279,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 2-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)этан-

1-он. В раствор 1-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-2-бромэтан-1-она (4,45 г, 15,94 ммоль) в ТГФ (46 мл) при 0°C медленно добавляли 2-(бензиламино)этан-1-ол (2,84 г, 18,81 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа, а затем при комнатной температуре в течение 6 часов. Затем в реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали водную фазу EtOAc (x3). Сушили объединенные органические фазы над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Повторяли взаимодействие в таком же масштабе. Наносили объединенные неочищенные вещества на слой силикагеля и очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя с градиентом от 0% до 10% смесями ДХМ/MeOH, с получением 2-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-1-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-она (8,3 г, 23,75 ммоль, выход 75%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,20-7,31 (m, 10H), 5,36 (s, 2H), 4,44 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,68 (d, J=3,1 Гц, 2H), 3,43-3,53 (m, 4H), 2,60 (d, J=6,2 Гц, 2H). m/z (ИЭР, положительный ион): 350,0 (M+H)⁺.

Стадия 3: 2-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-1-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-ол. В раствор 2-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-1-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-она (8,30 г, 23,75 ммоль) в метаноле (79 мл) при 0°C по частям добавляли тетрагидроборат натрия (1,797 г, 47,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут, а затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали 90% растворителя в вакууме. По каплям добавляли ледяную воду для гашения реакции. Экстрагировали реакционную смесь EtOAc (x3). Сушили объединенные органические слои над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Использовали неочищенный 2-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-1-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-ол (8,35 г, 23,76 ммоль, выход 100%) в таком виде на следующей стадии. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,63 (s, 1H), 7,25-7,35 (m, 8H), 7,18-7,24 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 4,82 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,37 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,68 (d, J=3,5 Гц, 2H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 2,64 (dd, J=6,4, 4,2 Гц, 4H). m/z (ИЭР, положительный ион): 352,2 (M+H)⁺.

Стадия 4: 4-бензил-2-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин, соль хлороводородной кислоты. Грели раствор 2-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-1-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-ола (8,35 г) в 6н. HCl (61 мл) при 110°C в течение 2 часов. Выпаривали реакционную смесь досуха при пониженном давлении. Растирали полученное твердое вещество в Et₂O с получением 4-бензил-2-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)морфолина в виде соли HCl. Использовали неочищенное вещество на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (dt, J=7,5, 3,6 Гц, 2H), 7,42-7,51 (m, 4H), 7,31 (dt, J=13,8, 6,7 Гц, 3H), 7,19-7,24 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,97 (dd, J=11,1, 2,3 Гц, 1H), 4,27-4,39 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 2H), 3,37 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,14 (dt, J=31,1, 11,0 Гц, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 334,2 (M+H)⁺.

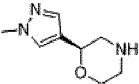
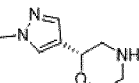
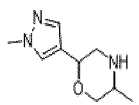
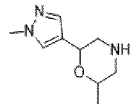
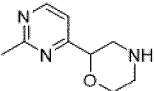
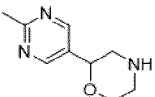
Стадия 5: 2-(1Н-пиразол-4-ил)морфолин. Вакуумировали и барботировали азотом суспензию соли HCl 4-бензил-2-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)морфолина (23,75 ммоль) и дигидроксипалладия (3,34 г, 4,75 ммоль) в этаноле (120 мл). Барботировали реакционную смесь водородом и перемешивали в атмосфере водорода (25 psi (170 кПа)) при комнатной температуре в течение 18 часов. Удаляли катализатор путем фильтрования через целит и

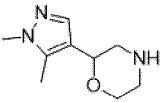
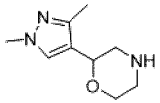
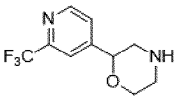
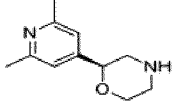
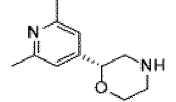
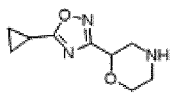
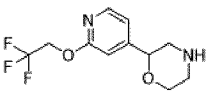
несколько раз промывали этанолом. Концентрировали растворитель в вакууме. Очищали неочищенный 2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин путем хиральной СФХ на колонке AD 30×250 мм, 5 микрон (подвижная фаза 20% этанола, 0,2% диэтиламина), F=180 мл/мин, с получением двух изомеров в виде светло-коричневых твердых веществ. Абсолютную стереохимию промежуточных соединений 1-4 присваивали на основании независимого синтеза обоих стереоизомеров согласно примеру 1 (метилирование пиразола и последующее сочетание по S_NAr) и последующего анализа рентгеновской кристаллографии. Стереохимические параметры для промежуточных соединений 5-15, приведенных ниже в таблице 8, присваивали произвольно.

Пик 1 (промежуточное соединение 1): (S)-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин (1,67 г, 10,9 ммоль, выход 46%, э.и. > 97%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,58 (s, 2H), 4,62 (dd, $J=10,3$, 2,3 Гц, 1H), 3,95-4,03 (m, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,14 (dd, $J=12,4$, 1,8 Гц, 1H), 2,89-3,01 (m, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 154,2 (M+H) $^+$.

Пик 2 (промежуточное соединение 2): (R)-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин (1,59 г, 10,4 ммоль, выход 44%, э.и. > 89%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,58 (s, 2H), 4,62 (dd, $J=10,3$, 2,3 Гц, 1H), 3,93-4,03 (m, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,16 (dd, $J=12,4$, 1,8 Гц, 1H), 2,89-3,01 (m, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 154,2 (M+H) $^+$.

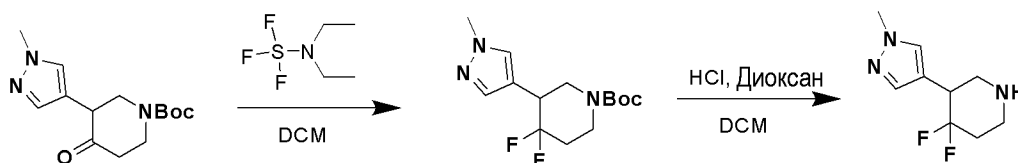
Таблица 8. Промежуточные соединения, полученные способом 15

№ пр.соед.	Структура	Название	Исходное вещество
		(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин	1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этан-1-он
4		(R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин	1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этан-1-он
5		5-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин	1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этан-1-он
6		2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин	1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этан-1-он
7		2-(2-метилпиримидин-4-ил)морфолин	1-(2-метилпиримидин-4-ил)этан-1-он
8		2-(2-метилпиримидин-5-ил)морфолин	1-(2-метилпиримидин-5-ил)этан-1-он

9		2-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин	1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-он
10		2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин	1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-он
11		2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)морфолин	1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)этан-1-он
12		(S)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)морфолин	1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)этан-1-он
13		(R)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)морфолин	1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)этан-1-он
14		2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)морфолин	1-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этан-1-он
15		2-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-4-ил)морфолин	1-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-4-ил)этан-1-он

Способ 16

Промежуточное соединение 17: 4,4-дифтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин.



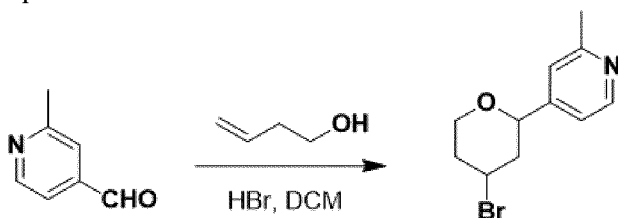
Стадия 1: Трет-бутил-4,4-дифтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат. В 100 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1 г, 1,647 ммоль) в ДХМ (40 мл) и DAST (2,2 мл, 16,47 ммоль) при 0°C. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение 48 часов, затем гасили реакцию 10% бикарбонатом натрия (50 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (30 мл). Сушили органический экстракт над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде оранжевого маслянистого вещества. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 50% EtOAc в гексане, с получением трет-бутил-4,4-дифтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,1 ммоль, выход

64,5%) в виде желтого маслянистого вещества.

Стадия 2: гидрохлорид 4,4-дифтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидина. В 10 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил-4,4-дифтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат (60 мг, 0,199 ммоль) в ДХМ (4 мл). Охлаждали смесь до 0°C и добавляли HCl в диоксане (0,5 мл, 2,000 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который промывали диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида 4,4-дифтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидина (25 мг, 0,124 ммоль, выход 62,4%) в виде белого твердого вещества (гигроскопичное). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 9,36 (d, J=25,1 Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,82 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,18 (d, J=5,1 Гц, 1H), 2,39 (d, J=11,9 Гц, 2H).

Способ 17

Промежуточное соединение 18: 4-(4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2-метилпиридин.



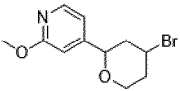
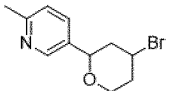
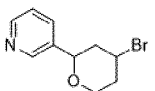
В 500 мл колбу добавляли 2-метилизоникотинальдегид (5 г, 41,3 ммоль), 3-бутен-1-ол (3,13 г, 3,72 мл, 43,3 ммоль) и ДХМ (83 мл). Перемешивали смесь при 0°C и медленно за один раз добавляли бромоводород-уксусную кислоту (30,4 г, 22,42 мл, 124 ммоль). Через 5 минут нагревали реакционную смесь до кт и перемешивали в течение 4 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесь ДХМ. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали полученное неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc/EtOH (3:1) в гептане, с получением 4-(4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2-метилпиридина в виде смеси 4 диастереомеров (общий выход 52%). Для разделения цис- и транс-изомеров продукта можно применять вторую колонку с силикагелем.

Продукт 1: 4-((2R,4S)-4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2-метилпиридин и 4-((2S,4R)-4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2-метилпиридин (смесь цис-изомеров): 3,83 г ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,56-3,65 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 4,37-4,42 (m, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,76-4,83 (m, 1H), 4,84-4,95 (m, 1H), 7,00-7,09 (m, 1H), 7,09-7,19 (m, 1H), 8,43-8,49 (m, 1H).

Продукт 2: 4-((2S,4S)-4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2-метилпиридин и 4-((2R,4R)-4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2-метилпиридин (смесь транс-изомеров): 1,69 г. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,92-2,06 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,47-2,55 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 3H), 3,56-3,71 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 4,23-4,39 (m, 2H), 7,00-7,09 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 8,45-8,50 (m, 1H).

Абсолютную стереохимию присваивали произвольно. Относительную стереохимию (цис-/транс-) подтверждали путем ЯМР.

Таблица 9. Промежуточные соединения, полученные способом 17

№ промежуточного соединения	Структура	Название	Исходное вещество
19		4-(4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2-метоксипиридин	2-метоксиизоникотинальдегид
20		5-(4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2-метилпиридин	6-метилникотинальдегид
21		3-(4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)пиридин	никотинальдегид

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном разделе приведены биологические исследования конкретных примеров, предложенных в настоящем документе. См. **примеры A1 и A2** и **таблицы 10 и 11**.

Пример A1.

Измерение активности триггерного рецептора 2 миелоидных клеток in vitro в клеточных исследованиях фосфорилирования тирозинкиназы селезенки («Syk»)

Фармакологические измерения передачи сигнала TREM2 через DAP12 проводили с использованием стабильных клеточных линий HEK293 с повышенной экспрессией TREM2 и DAP12, полученных путем клонирования потомства одной клетки («TREM2/DAP12-HEK»). Для определения передачи сигнала TREM2 использовали технологию Perkin Elmer AlphaScreen/AlphaLISA, которая позволяла отслеживать уровень фосфорилирования Syk-киназы. Выращивали клеточные линии TREM2/DAP12-HEK в DMEM-F12 (Corning 10-092-CM), дополненной 1X пенициллином/стрептомицином (Corning 30-002-CI), 1X GlutaMAX (Gibco 35050-061) и 10% эмбриональной бычьей сывороткой (Life Technologies 10099), называемой «питательной средой HEK». Готовили суспензии клеток TREM2/DAP12-HEK в питательной среде HEK и помещали в 384-луночные микропланшеты с покрытием поли-D-лизина (Corning 354661) при плотности 20.000 клеток/луночка с использованием перистальтического дозатора для микропланшетов Multidrop Combi (Thermo), объем клеточной суспензии в каждой лунке составлял 25 мкл. Затем инкубировали планшеты, содержащие клетки, в течение 20 часов во влажной камере для клеточных культур при 37°C в присутствии 5% CO₂ (Thermo). После инкубации удаляли питательную среду из всех лунок каждого микропланшета и заменяли среду на 20 мкл «буфера для исследования», содержащего DMEM-F12 (Corning 10-092-CM), дополненную 1X

пенициллином/стрептомицином (Corning 30-002-CI) и 0,1% многоатомным спиртом Плуороник F-68 (MP Biomedical 092750049), при помощи пипеточной системы для работы с жидкими образцами Bravo для 384-луночных планшетов (Agilent). Буфер для исследования содержал разбавленные исследуемые соединения (в растворах соединений конечная концентрация ДМСО составляла 1%) или 100 нМ антитело к TREM2 человека/мыши (R&D Systems MAB17291) в качестве положительного контроля, 100 нМ изотипного IgG2B Ab крысы в качестве отрицательного контроля (R&D Systems MAB0061). Инкубировали планшеты с исследуемыми соединениями и контрольными веществами в течение 45 минут при комнатной температуре, а затем откачивали/удаляли среду из каждой лунки планшетов. Использовали перистальтический дозатор для работы с жидким образцами Multidrop Combi (Thermo) для внесения 15 мкл/лунка «буфера для иммуноанализа лизиса клеток». Буфер для иммуноанализа лизиса клеток содержал реагент на основе экстрагированных белков млекопитающих M-PER Mammalian Protein Extraction Reagent (Pierce/ThermoFisher 78505), 1X коктейль ингибиторов фосфатазы Halt (ThermoFisher # 78427), 0,1875 нМ кроличье mAb к фосфо-Syk (Tyr525/526) (C87C1) (Cell Signaling Technologies, кат.№ 2710) и 1,5 нМ биотинилированное мышинное антитело к Syk человека (4D10) (BD Biosciences, кат.№ 624008). Инкубировали планшеты в течение 1 часа при комнатной температуре после добавления буфера для иммуноанализа лизиса клеток. Использовали дозатор для работы с жидкими образцами Multidrop Combi для внесения 15 мкл раствора акцепторных гранул AlphaScreen, содержащего 7,5 мкг/мл акцепторных гранул AlphaLISA к IgG кролика (Fc-специфические) (Perkin Elmer AL104R) в 1X буфере для иммуноанализа (Perkin Elmer AL000F), в каждую лунку микропланшетов. Инкубировали планшеты в течение 2 часов при комнатной температуре. После инкубации с раствором акцепторных гранул AlphaLISA использовали дозатор для работы с жидкими образцами Multidrop Combi (Thermo) для внесения 15 мкл раствора донорных гранул AlphaScreen, содержащего 30 мкг/мл донорных гранул AlphaScreen со стрептавидином (Perkin Elmer 6760002B) в 1X буфере для иммуноанализа (Perkin Elmer AL000F), в каждую лунку микропланшетов. Инкубировали микропланшеты в течение 2 часов без доступа света, так как реагенты AlphaScreen являются фоточувствительными. После завершения конечной инкубации получали сигнал AlphaScreen донорных и акцепторных гранул при помощи высокопроизводительного многоканального анализатора микропланшетов Envision (Perkin Elmer), откалиброванного по типу планшета при помощи зеркала AlphaScreen и системой фильтров в режиме исследования 384 лунок при длине волны возбуждения 680 нанометров. Общая продолжительность измерения каждой лунки составляла 550 миллисекунд, время возбуждения составляло 180 миллисекунд.

После считывания сигнала AlphaScreen в каждой лунке микропланшетов, с использованием контрольных лунок в каждом планшете («plate-by-plate»), нормировали каждое исходное значение в лунке с исследуемым соединением (x) на значение процента относительно контроля («РОС») при помощи следующей формулы: $РОС = ((x - \mu_n) / (\mu_p - \mu_n)) * 100$, где (μ_n) представляет собой средний сигнал в лунке с отрицательным контролем

в данном планшете, и (μ_r) представляет собой средний сигнал с положительным контрольным антителом к TREM2 в данном планшете. Каждый планшет содержал по 12 контрольных лунок каждого типа, которые использовали для получения указанных средних значений. Для анализа кривых зависимости концентрация-ответ при исследовании соединений в разных концентрациях изучали значения активации в % при помощи 4-параметрической логистической модели или сигмоидальной модели зависимости доза-ответ при помощи GeneData Screener (GeneData, AG) или GraphPad Prism 7 (Graphpad Software, Inc.). Активность исследуемого соединения выражали как EC50, которая соответствовала концентрации исследуемого соединения, которая обеспечивала активацию сигнала AlphaScreen фосфо-Syk на 50% от максимального ответа.

Для фармакологической оценки передачи сигнала TREM2 в клеточных системах, в естественных условиях экспрессирующих TREM2, использовали макрофаги человека моноцитарного происхождения. Проводили дифференцировку CD14⁺ моноцитов, выделенных методом положительной селекции после масштабного афереза у здоровых доноров-людей (Lonza), в макрофаги в пакетах-контейнерах с малоадгезивной поверхностью для проведения биопроцессов (Saint-Gobain Performance Plastics) в течение 9 дней в среде RPMI-1640 (Gibco 11875093), дополненной 10% эмбриональной бычьей сывороткой (Gibco 10082139), 10 mM HEPES (Gibco 15630080), 1X пенициллином-стрептомицином (Gibco 15140122), 1X заменимыми аминокислотами (Gibco 11140050), 1 mM пируватом натрия (Gibco 11360070), 1X GlutaMAX (Gibco 35050-061) и 50 нг/мл М-КСФ (Promocell C-60442A). После завершения дифференцировки собирали макрофаги и криоконсервировали в VamBanker (Wako/GC LYMPHOTEC 302-14681/CS-02-001), кроме того, направляли для контроля качества для определения экспрессии маркеров клеточной поверхности, включая TREM2, методом проточной цитометрии. Партии образцов, которые использовали для исследований фосфо-Syk, содержали примерно 80-90% TREM2⁺ клеток согласно проточной цитометрии.

После выведения макрофагов из замороженного состояния готовили суспензии живых клеток с концентрацией 100000 клеток/мл в «среде для исследования pSyk в макрофагах», содержащей среду RPMI-1640 с GlutaMAX (Gibco 61870036), дополненную 10% эмбриональной бычьей сывороткой (Gibco 10082139), 10 mM HEPES (Gibco 15630080), 1X пенициллином-стрептомицином (Gibco 15140122), 1X заменимыми аминокислотами (Gibco 11140050), 1 mM пируватом натрия (Gibco 11360070) и 10 нг/мл М-КСФ (Promocell C-60442A). Использовали перистальтический прибор для работы с жидкими образцами Multidrop Combi (Thermo) для внесения 50 мкл/лунка клеточной суспензии (5000 клеток/лунка) в 384-луночные планшеты с покрытием поли-D-лизина (Corning 354661). После 30-минутной инкубации при комнатной температуре инкубировали планшеты во влажной камере для клеточных культур при 37°C в присутствии 5% CO₂ (Thermo) в течение 16 часов. Для начала исследования соединений откачивали среду в каждой лунке исследуемых планшетов и заменяли на 20 мкл буфера для исследования, содержащего разбавленные исследуемые соединения (в растворах соединений конечная концентрация

ДМСО составляла 1%), или буфера для исследования, содержащего 1% ДМСО в качестве отрицательного контроля. Заключительную часть исследования AlphaScreen фосфо-Syk в макрофагах проводили согласно процедуре, подробно описанной выше для клеточных линий НЕК.

После считывания сигнала AlphaScreen в каждой лунке микропланшетов, содержащей макрофаги, с использованием контрольных лунок в каждом планшете, из каждого исходного значения в лунке с исследуемым соединением (х) вычитали значение фона, определенное по среднему значению сигнала в лунках с отрицательным контролем в данном планшете. Каждый планшет содержал 12-24 лунок отрицательного контроля, которые использовали для получения среднего значения для вычитания фона. Для анализа кривых зависимости концентрация-ответ при исследовании соединений в разных концентрациях изучали значения при помощи модели с подстановкой в 4-параметрическую логистическую кривую при помощи GraphPad Prism 7 (Graphpad Software, Inc.). Активность каждого исследуемого соединения выражали как EC50, которая соответствовала концентрации исследуемого соединения, которая обеспечивала активацию сигнала AlphaScreen фосфо-Syk после вычитания фона на 50% от максимального ответа.

Результаты, представленные в **таблице 10**, были получены в исследовании *in vitro*, описанном выше, для примеров 1-275. Указанное исследование можно использовать для испытания любых соединений, описанных в настоящем документе, для оценки и описания способности соединения действовать в качестве агониста TREM2.

Соединения, обозначенные «А», имели $EC_{50} \leq 0,05$ мкМ. Соединения, обозначенные «В», имели $EC_{50} > 0,05$ мкМ и $\leq 0,5$ мкМ. Соединения, обозначенные «С», имели $EC_{50} > 0,5$ мкМ и $\leq 3,0$ мкМ. Соединения, обозначенные «D», имели $EC_{50} > 3,0$ мкМ и ≤ 100 мкМ.

Соединения, обозначенные «++++», имели $E_{max} > 300$. Соединения, обозначенные «+++», имели $E_{max} > 200$ и ≤ 300 . Соединения, обозначенные «++», имели $E_{max} > 100$ и ≤ 200 . Соединения, обозначенные «+», имели $E_{max} > 45$ и ≤ 100 .

Таблица 10. Данные hTREM2 EC50 (клетки НЕК293) для примеров, предложенных в настоящем документе.

Пример	hTREM2 EC50 мкМ	E _{max}
1	В	+++
2	С	+++
3	А	+++
4	С	+++
5	В	++++
6	С	++

Пример	hTREM2 EC50 мкМ	E _{max}
7	В	++++
8	В	++++
9	В	+++
10	В	++++
11	В	++++
12	В	+++

Пример	hTREM2 EC50 мкМ	E _{max}
13	B	++++
14	B	++++
15	C	++++
16	D	+
17	C	++++
18	C	++
19	A	++++
20	B	++++
21	B	++++
22	A	++++
23	A	++++
24	B	++++
25	C	+++
26	C	+++
27	B	++++
28	A	+++
29	C	+++
30	C	+++
31	D	++++
32	C	++++
33	C	++++
34	C	++++
35	C	+++
36	D	+++
37	B	++++
38	C	+++
39	C	+++

Пример	hTREM2 EC50 мкМ	E _{max}
40	C	+++
41	C	+++
42	B	++++
43	B	+++
44	B	+++
45	C	+++
46	B	++++
47	D	++++
48	C	+++
49	A	++++
50	B	++++
51	B	+++
52	C	++++
53	C	++++
54	B	++++
55	C	++++
56	D	+++
57	C	+++
58	C	+++
59	B	+++
60	B	++++
61	A	+++
62	B	+++
63	C	++++
64	B	++++
65	D	++
66	B	+++

Пример	hTREM2 EC50 мкМ	E _{max}
67	D	++
68	B	+++
69	B	++++
70	B	++++
71	B	++++
72	C	++++
73	D	+++
74	C	+
75	B	++++
76	B	++++
77	A	++++
78	B	++++
79	C	+++
80	B	++++
81	D	+++
82	A	++++
83	B	++++
84	C	++++
85	D	++++
86	C	++++
87	C	++++
88	C	+++
89	B	++++
90	B	++++
91	C	++
92	B	++++
93	C	+++

Пример	hTREM2 EC50 мкМ	E _{max}
94	A	+++
95	B	++++
96	C	++++
97	C	++++
98	D	+++
99	B	++++
100	B	+++
101	C	+++
102	B	+++
103	D	+
104	B	++++
105	B	++++
106	B	+++
107	A	++++
108	B	++++
109	C	++++
110	C	++++
111	B	++++
112	D	+++
113	B	++++
114	B	+++
115	B	+++
116	B	++
117	A	+++
118	B	+++
119	B	+++
120	B	+++

Пример	hTREM2 EC50 мкМ	E _{max}
121	B	++++
122	D	+
123	A	++++
124	A	++++
125	A	++++
126	A	+++
127	B	++++
128	A	+++
129	A	+++
130	B	+++
131	A	+++
132	B	++++
133	A	+++
134	B	++++
135	B	++++
136	A	++++
137	A	++++
138	B	+++
139	B	++++
140	B	++++
141	B	++++
142	B	++++
143	B	++++
144	B	++++
145	C	++
146	A	++++
147	B	++++

Пример	hTREM2 EC50 мкМ	E _{max}
148	D	++++
149	A	+++
150	A	+++
151	A	+++
152	A	+++
153	B	++++
154	D	++++
155	B	++++
156	C	++++
157	C	++++
158	C	+++
159	C	+++
160	C	+++
161	C	+++
162	A	+++
163	D	+++
164	B	+++
165	A	+++
166	C	+++
167	B	++++
168	D	+++
169	A	+++
170	C	+++
171	B	+++
172	A	++++
173	C	+++
174	B	++++

Пример	hTREM2 EC50 мкМ	E _{max}
175	B	+++
176	C	++++
177	B	++++
178	C	++++
179	C	++++
180	C	++++
181	D	++++
182	D	+++
183	C	+++
184	B	++++
185	C	+++
186	C	++++
187	C	++++
188	C	++++
189	B	++++
190	C	+++
191	C	++++
192	C	++++
193	C	+++
194	D	+++
195	D	+
196	C	++++
197	B	++++
198	C	++++
199	D	+++
200	B	++++
201	B	++++

Пример	hTREM2 EC50 мкМ	E _{max}
202	D	+++
203	D	+
204	D	+
205	D	+++
206	D	++
207	D	++
208	D	++
209	C	+++
210	B	++++
211	D	+++
212	D	++++
213	D	++++
214	B	++++
215	D	++++
216	C	++++
217	D	+++
218	D	+++
219	C	++
220	B	++++
221	B	++++
222	C	++
223	D	++
224	C	+++
225	C	++++
226	B	++++
227	D	+++
228	C	+++

Пример	hTREM2 EC50 мкМ	E _{max}
229	C	++++
230	C	++++
231	C	+++
232	C	++++
233	B	++++
234	D	++
235	C	++++
236	D	++
237	B	++
238	B	++++
239	D	+++
240	D	++++
241	D	+++
242	D	+++
243	A	++++
244	D	+++
245	D	++
246	D	+++
247	D	++
248	D	+++
249	C	++++
250	D	++++
251	D	++
252	D	+++
253	A	++++
254	D	++++
255	D	+++

Пример	hTREM2 EC50 мкМ	E _{max}
256	D	++++
257	C	++
258	D	+++
259	D	++
260	D	++++
261	D	++++
262	C	+++
263	B	+++
264	B	+++
265	C	+++
266	A	+++
267	A	+++
268	B	++++
269	C	++++
270	C	+++
271	B	+++
272	B	++++
273	B	++++
274	B	++++
275	A	++

Пример А2.

Измерение активности триггерного рецептора 2 миелоидных клеток *in vitro* в клеточных исследованиях фосфорилирования тирозинкиназы селезенки («Syk») с использованием соединений согласно примерам 276-283

Проводили измерение активности агониста TREM2 с использованием клеточной линии НЕК, экспрессирующей TREM2 человека и DAP12 (клетки НЕК293Т-hTREM2). Связывание и активация TREM2 небольшими молекулами усиливает фосфорилирование Syk. Измеряли полученный уровень фосфорилирования Syk при помощи коммерческого набора реагентов AlphaLisa. Для проведения исследования помещали клетки НЕК-hTREM2 в количестве 14000 клеток на лунку в 384-луночный планшет в 25 мкл полной питательной среды и инкубировали при 37°C, 5% CO₂, в течение 20-24 часов. Перед исследованием разбавляли исследуемые соединения в буфере для исследования в 384-луночных планшетах и оставляли для установления равновесия на 30 минут. Удаляли питательную среду из планшетов с клетками путем опрокидывания на промокательную бумагу и к клеткам добавляли 25 мкл исследуемых соединений в буфере для исследования. Инкубировали клетки в течение 45 минут при комнатной температуре. Через 45 минут удаляли буфер для исследования и добавляли 10 мкл буфера для лизиса. Встряхивали планшеты в течение 20 минут при 350 об./мин при комнатной температуре. После завершения лизиса к лизату добавляли реагенты AlphaLisa и измеряли интенсивность флуоресценции при помощи планшетного анализатора Perkin Elmer Envision. Использовали значения интенсивности для получения стандартной кривой и вычисляли активацию в %. Проводили подстановку в кривую зависимости ответа от log(агонист) с переменным коэффициентом наклона (четыре параметра) при помощи программного обеспечения Prism v9 и вычисляли EC50 после подстановки в кривую.

Результаты, представленные в **таблице 11**, были получены в исследовании *in vitro*, описанном выше, для примеров 276-283. Указанное исследование можно использовать для испытания любых соединений, описанных в настоящем документе, для оценки и описания способности соединения действовать в качестве агониста TREM2.

Соединения, обозначенные «А», имели EC50 ≤ 0,05 мкМ. Соединения, обозначенные «В», имели EC50 > 0,05 мкМ и ≤ 0,5 мкМ. Соединения, обозначенные «С», имели EC50 > 0,5 мкМ и ≤ 3,0 мкМ. Соединения, обозначенные «D», имели EC50 > 3,0 мкМ и ≤ 100 мкМ.

Таблица 11. Данные hTREM2 EC50 (клетки НЕК293) для примеров 276-283, предложенных в настоящем документе.

№ пр.	hTREM2 EC50 мкМ
276	A
277	B
278	B
279	A
280	A
281	A

№ пр.	hTREM2 EC50 мкМ
282	A
283	B

СПРАВОЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Bianchin, M. M., H. M. Capella, D. L. Chaves, M. Steindel, E. C. Grisard, G. G. Ganey, J. P. da Silva Junior, S. Neto Evaldo, M. A. Poffo, R. Walz, C. G. Carlotti Junior and A. C. Sakamoto (2004). "Nasu-Hakola disease (polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy--PLOS): a dementia associated with bone cystic lesions. From clinical to genetic and molecular aspects." *Cell Mol Neurobiol* **24**(1): 1-24.

Bianchin, M. M., K. C. Martin, A. C. de Souza, M. A. de Oliveira and C. R. Rieder (2010). "Nasu-Hakola disease and primary microglial dysfunction." *Nat Rev Neurol* **6**(9): 2 p following 523.

Cantoni, C., B. Bollman, D. Licastro, M. Xie, R. Mikesell, R. Schmidt, C. M. Yuede, D. Galimberti, G. Olivecrona, R. S. Klein, A. H. Cross, K. Otero and L. Piccio (2015). "TREM2 regulates microglial cell activation in response to demyelination in vivo." *Acta Neuropathol* **129**(3): 429-447.

Colonna, M. and O. Butovsky (2017). "Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration." *Annu Rev Immunol* **35**: 441-468.

Cserep, C., B. Posfai, N. Lenart, R. Fekete, Z. I. Laszlo, Z. Lele, B. Orsolits, G. Molnar, S. Heindl, A. D. Schwarcz, K. Ujvari, Z. Kornyei, K. Toth, E. Szabadits, B. Sperlagh, M. Baranyi, L. Csiba, T. Hortobagyi, Z. Magloczky, B. Martinecz, G. Szabo, F. Erdelyi, R. Szipocs, M. M. Tamkun, B. Gesierich, M. Duering, I. Katona, A. Liesz, G. Tamas and A. Denes (2019). "Microglia monitor and protect neuronal function via specialized somatic purinergic junctions." *Science* 10.1126/science.aax6752: pp. 1-18.

Dardiotis, E., V. Siokas, E. Pantazi, M. Dardioti, D. Rikos, G. Xiromerisiou, A. Markou, D. Papadimitriou, M. Speletas and G. M. Hadjigeorgiou (2017). "A novel mutation in TREM2 gene causing Nasu-Hakola disease and review of the literature." *Neurobiol Aging* **53**: 194.e13-194.e22.

Deming, Y., F. Filipello, F. Cignarella, C. Cantoni, S. Hsu, R. Mikesell, Z. Li, J. L. Del-Aguila, U. Dube, F. G. Farias, J. Bradley, J. Budde, L. Ibanez, M. V. Fernandez, K. Blennow, H. Zetterberg, A. Heslegrave, P. M. Johansson, J. Svensson, B. Nellgard, A. Lleo, D. Alcolea, J. Clarimon, L. Rami, J. L. Molinuevo, M. Suarez-Calvet, E. Morenas-Rodriguez, G. Kleinberger, M. Ewers, O. Harari, C. Haass, T. J. Brett, B. A. Benitez, C. M. Karch, L. Piccio and C. Cruchaga (2019). "The MS4A gene cluster is a key modulator of soluble TREM2 and Alzheimer's disease risk." *Sci Transl Med* **11**(505) eaau2291: pp. 1-19.

Doens, D. and P. L. Fernandez (2014). "Microglia receptors and their implications in the response to amyloid beta for Alzheimer's disease pathogenesis." *J Neuroinflammation* **11**: 48 (pp. 1-14).

Domingues, H. S., C. C. Portugal, R. Socodato and J. B. Relvas (2016). "Oligodendrocyte, Astrocyte, and Microglia Crosstalk in Myelin Development, Damage, and Repair." *Front Cell Dev*

Biol 4: 71 (pp. 1-16).

Ewers, M., N. Franzmeier, M. Suarez-Calvet, E. Morenas-Rodriguez, M. A. A. Caballero, G. Kleinberger, L. Piccio, C. Cruchaga, Y. Deming, M. Dichgans, J. Q. Trojanowski, L. M. Shaw, M. W. Weiner, C. Haass and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2019). "Increased soluble TREM2 in cerebrospinal fluid is associated with reduced cognitive and clinical decline in Alzheimer's disease." *Sci Transl Med* **11**(507): eaav6221 (pp. 1-13).

Golde, T. E., W. J. Streit and P. Chakrabarty (2013). "Alzheimer's disease risk alleles in TREM2 illuminate innate immunity in Alzheimer's disease." *Alzheimers Res Ther* **5**(3): 24 (pp. 1-6).

Guerreiro, R., A. Wojtas, J. Bras, M. Carrasquillo, E. Rogaeva, E. Majounie, C. Cruchaga, C. Sassi, J. S. Kauwe, S. Younkin, L. Hazrati, J. Collinge, J. Pocock, T. Lashley, J. Williams, J. C. Lambert, P. Amouyel, A. Goate, R. Rademakers, K. Morgan, J. Powell, P. St George-Hyslop, A. Singleton and J. Hardy (2013). "TREM2 variants in Alzheimer's disease." *N Engl J Med* **10**(368): 117-127.

Guerreiro R., E. Lohmann, J. M. Brás, J. R. Gibbs, J. D. Rohrer, N. Gurunlian, B. Dursun, B. Bilgic, H. Hanagasi, H. Gurvit, M. Emre, A. Singleton and J. Hardy (2013). "Using exome sequencing to reveal mutations in TREM2 presenting as a frontotemporal dementia-like syndrome without bone involvement." *JAMA Neurol* **70**(1): 78-84.

Guo, Y., X. Wei, H. Yan, Y. Qin, S. Yan, J. Liu, Y. Zhao, F. Jiang, H. Lou (2019). "TREM2 deficiency aggravates α -synuclein-induced neurodegeneration and neuroinflammation in Parkinson's disease models." *FASEB J* **33**(11): 12164-12174.

Hickman, S., S. Izzy, P. Sen, L. Morsett and J. El Khoury (2018). "Microglia in neurodegeneration." *Nat Neurosci* **21**(10): 1359-1369.

Hickman, S. E. and J. El Khoury (2019). "Analysis of the Microglial Sensome." *Methods Mol Biol* **2034**: 305-323.

Hickman, S. E., N. D. Kingery, T. K. Ohsumi, M. L. Borowsky, L. C. Wang, T. K. Means and J. El Khoury (2013). "The microglial sensome revealed by direct RNA sequencing." *Nat Neurosci* **16**(12): 1896-1905.

Hollingworth, P., D. Harold, R. Sims, A. Gerrish, J. C. Lambert, M. M. Carrasquillo, R. Abraham, M. L. Hamshere, J. S. Pahwa, V. Moskvina, K. Dowzell, N. Jones, A. Stretton, C. Thomas, A. Richards, D. Ivanov, C. Widdowson, J. Chapman, S. Lovestone, J. Powell, P. Proitsi, M. K. Lupton, C. Brayne, D. C. Rubinsztein, M. Gill, B. Lawlor, A. Lynch, K. S. Brown, P. A. Passmore, D. Craig, B. McGuinness, S. Todd, C. Holmes, D. Mann, A. D. Smith, H. Beaumont, D. Warden, G. Wilcock, S. Love, P. G. Kehoe, N. M. Hooper, E. R. Vardy, J. Hardy, S. Mead, N. C. Fox, M. Rossor, J. Collinge, W. Maier, F. Jessen, E. Ruther, B. Schurmann, R. Heun, H. Kolsch, H. van den Bussche, I. Heuser, J. Kornhuber, J. Wiltfang, M. Dichgans, L. Frolich, H. Hampel, J. Gallacher, M. Hull, D. Rujescu, I. Giegling, A. M. Goate, J. S. Kauwe, C. Cruchaga, P. Nowotny, J. C. Morris, K. Mayo, K. Sleegers, K. Bettens, S. Engelborghs, P. P. De Deyn, C. Van Broeckhoven, G. Livingston, N. J. Bass, H. Gurling, A. McQuillin, R. Gwilliam, P. Deloukas, A. Al-Chalabi, C. E. Shaw, M. Tsolaki, A. B. Singleton, R. Guerreiro, T. W. Muhleisen, M. M.

Nothen, S. Moebus, K. H. Jockel, N. Klopp, H. E. Wichmann, V. S. Pankratz, S. B. Sando, J. O. Aasly, M. Barcikowska, Z. K. Wszolek, D. W. Dickson, N. R. Graff-Radford, R. C. Petersen, I. Alzheimer's Disease Neuroimaging, C. M. van Duijn, M. M. Breteler, M. A. Ikram, A. L. DeStefano, A. L. Fitzpatrick, O. Lopez, L. J. Launer, S. Seshadri, C. consortium, C. Berr, D. Champion, J. Epelbaum, J. F. Dartigues, C. Tzourio, A. Alperovitch, M. Lathrop, E. consortium, T. M. Feulner, P. Friedrich, C. Riehle, M. Krawczak, S. Schreiber, M. Mayhaus, S. Nicolhaus, S. Wagenpfeil, S. Steinberg, H. Stefansson, K. Stefansson, J. Snaedal, S. Bjornsson, P. V. Jonsson, V. Chouraki, B. Genier-Boley, M. Hiltunen, H. Soininen, O. Combarros, D. Zelenika, M. Delepine, M. J. Bullido, F. Pasquier, I. Mateo, A. Frank-Garcia, E. Porcellini, O. Hanon, E. Coto, V. Alvarez, P. Bosco, G. Siciliano, M. Mancuso, F. Panza, V. Solfrizzi, B. Nacmias, S. Sorbi, P. Bossu, P. Piccardi, B. Arosio, G. Annoni, D. Seripa, A. Pilotto, E. Scarpini, D. Galimberti, A. Brice, D. Hannequin, F. Licastro, L. Jones, P. A. Holmans, T. Jonsson, M. Riemenschneider, K. Morgan, S. G. Younkin, M. J. Owen, M. O'Donovan, P. Amouyel and J. Williams (2011). "Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease." *Nat Genet* **43**(5): 429-435.

Hong, S., L. Dissing-Olesen and B. Stevens (2016). "New insights on the role of microglia in synaptic pruning in health and disease." *Curr Opin Neurobiol* **36**: 128-134.

Huang, Q. Q. and R. M. Pope (2009). "The role of toll-like receptors in rheumatoid arthritis." *Curr Rheumatol Rep* **11**(5): 357-364.

Ikegami, A., K. Haruwaka and H. Wake (2019). "Microglia: Lifelong modulator of neural circuits." *Neuropathology* **39**(3): 173-180.

Jaitin, D. A., L. Adlung, C. A. Thaiss, A. Weiner, B. Li, H. Descamps, P. Lundgren, C. Bleriot, Z. Liu, A. Deczkowska, H. Keren-Shaul, E. David, N. Zmora, S. M. Eldar, N. Lubezky, O. Shibolet, D. A. Hill, M. A. Lazar, M. Colonna, F. Ginhoux, H. Shapiro, E. Elinav and I. Amit (2019). "Lipid-Associated Macrophages Control Metabolic Homeostasis in a Trem2-Dependent Manner." *Cell* **178**(3): 686-698.e14.

Jay, T. R., V. E. von Saucken and G. E. Landreth (2017). "TREM2 in Neurodegenerative Diseases." *Mol Neurodegener* **12**(1): 56 (pp. 1-33).

Jay, T. R., C. M. Miller, P. J. Cheng, L. C. Graham, S. Bemiller, M. L. Broihier, G. Xu, D. Margevicius, J. C. Karlo, G. L. Sousa, A. C. Cotleur, O. Butovsky, L. Bekris, S. M. Staugaitis, J. B. Leverenz, S. W. Pimplikar, G. E. Landreth, G. R. Howell, R. M. Ransohoff, B. T. Lamb (2015). "TREM2 deficiency eliminates TREM2⁺ inflammatory macrophages and ameliorates pathology in Alzheimer's disease mouse models." *J Exp Med* **212**(3): 287-295.

Jonsson, T., H. Stefansson, S. Steinberg, I. Jonsdottir, P. V. Jonsson, J. Snaedal, S. Bjornsson, J. Huttenlocher, A. I. Levey, J. J. Lah, D. Rujescu, H. Hampel, I. Giegling, O. A. Andreassen, K. Engedal, I. Ulstein, S. Djurovic, C. Ibrahim-Verbaas, A. Hofman, M. A. Ikram, C. M. van Duijn, U. Thorsteinsdottir, A. Kong and K. Stefansson (2013). "Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease." *N Engl J Med* **368**(2): 107-116.

Kang, S. S., A. Kurti, K. E. Baker, C. C. Liu, M. Colonna, J. D. Ulrich, D. M. Holtzman, G. Bu and J. D. Fryer (2018). "Behavioral and transcriptomic analysis of Trem2-null mice: not all

knockout mice are created equal.” *Hum Mol Genet* **27**(2): 211-223.

Keren-Shaul, H., A. Spinrad, A. Weiner, O. Matcovitch-Natan, R. Dvir-Szternfeld, T. K. Ulland, E. David, K. Baruch, D. Lara-Astaiso, B. Toth, S. Itzkovitz, M. Colonna, M. Schwartz and I. Amit (2017). “A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease.” *Cell* **169**(7): 1276-1290.e17.

Kleinberger, G., Y. Yamanishi, M. Suarez-Calvet, E. Czirr, E. Lohmann, E. Cuyvers, H. Struyfs, N. Pettkus, A. Wenninger-Weinzierl, F. Mazaheri, S. Tahirovic, A. Lleo, D. Alcolea, J. Fortea, M. Willem, S. Lammich, J. L. Molinuevo, R. Sanchez-Valle, A. Antonell, A. Ramirez, M. T. Heneka, K. Slegers, J. van der Zee, J. J. Martin, S. Engelborghs, A. Demirtas-Tatlidede, H. Zetterberg, C. Van Broeckhoven, H. Gurvit, T. Wyss-Coray, J. Hardy, M. Colonna and C. Haass (2014). “TREM2 mutations implicated in neurodegeneration impair cell surface transport and phagocytosis.” *Sci Transl Med* **6**(243): 243ra286 (pp. 1-13).

Kobayashi, M., H. Konishi, A. Sayo, T. Takai and H. Kiyama (2016). “TREM2/DAP12 Signal Elicits Proinflammatory Response in Microglia and Exacerbates Neuropathic Pain.” *J Neurosci* **36**(43): 11138-11150.

Kober, D. L. and T. J. Brett (2017). “TREM2-Ligand Interactions in Health and Disease.” *J Mol Biol* **429**(11): 1607-1629.

Lee, C. Y. D., A. Daggett, X. Gu, L. L. Jiang, P. Langfelder, X. Li, N. Wang, Y. Zhao, C. S. Park, Y. Cooper, I. Ferando, I. Mody, G. Coppola, H. Xu and X. W. Yang (2018). “Elevated TREM2 Gene Dosage Reprograms Microglia Responsivity and Ameliorates Pathological Phenotypes in Alzheimer's Disease Models.” *Neuron* **97**(5): 1032-1048.e5.

Leyns, C. E. G., M. Gratuze, S. Narasimhan, N. Jain, L. J. Koscal, H. Jiang, M. Manis, M. Colonna, V. M. Y. Lee, J. D. Ulrich and D. M. Holtzman (2019). “TREM2 function impedes tau seeding in neuritic plaques.” *Nat Neurosci* **22**(8): 1217-1222.

Li, Q. and B. A. Barres (2018). “Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease.” *Nat Rev Immunol* **18**(4): 225-242.

Liddel, S. A., K. A. Guttenplan, L. E. Clarke, F. C. Bennett, C. J. Bohlen, L. Schirmer, M. L. Bennett, A. E. Munch, W. S. Chung, T. C. Peterson, D. K. Wilton, A. Frouin, B. A. Napier, N. Panicker, M. Kumar, M. S. Buckwalter, D. H. Rowitch, V. L. Dawson, T. M. Dawson, B. Stevens and B. A. Barres (2017). “Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia.” *Nature* **541**(7638): 481-487.

Madry, C. and D. Attwell (2015). “Receptors, ion channels, and signaling mechanisms underlying microglial dynamics.” *J Biol Chem* **290**(20): 12443-12450.

Madry, H., J. Prudlo, A. Grgic and J. Freyschmidt (2007). “Nasu-Hakola disease (PLOS): report of five cases and review of the literature.” *Clin Orthop Relat Res* **454**: 262-269.

Otero, K., M. Shinohara, H. Zhao, M. Cella, S. Gilfillan, A. Colucci, R. Faccio, F. P. Ross, S. L. Teitelbaum, H. Takayanagi and M. Colonna (2012). “TREM2 and beta-catenin regulate bone homeostasis by controlling the rate of osteoclastogenesis.” *J Immunol* **188**(6): 2612-2621.

Paloneva, J., J. Mandelin, A. Kiialainen, T. Bohling, J. Prudlo, P. Hakola, M. Haltia, Y. T. Kontinen and L. Peltonen (2003). “DAP12/TREM2 deficiency results in impaired osteoclast

differentiation and osteoporotic features.” *J Exp Med* **198**(4): 669-675.

Paolicelli, R. C., G. Bolasco, F. Pagani, L. Maggi, M. Scianni, P. Panzanelli, M. Giustetto, T. A. Ferreira, E. Guiducci, L. Dumas, D. Ragozzino and C. T. Gross (2011). “Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development.” *Science* **333**(6048): 1456-1458.

Parhizkar, S., T. Arzberger, M. Brendel, G. Kleinberger, M. Deussing, C. Focke, B. Nuscher, M. Xiong, A. Ghasemigharagoz, N. Katzmarski, S. Krasemann, S. F. Lichtenthaler, S. A. Muller, A. Colombo, L. S. Monasor, S. Tahirovic, J. Herms, M. Willem, N. Pettkus, O. Butovsky, P. Bartenstein, D. Edbauer, A. Rominger, A. Erturk, S. A. Grathwohl, J. J. Neher, D. M. Holtzman, M. Meyer-Luehmann and C. Haass (2019). “Loss of TREM2 function increases amyloid seeding but reduces plaque-associated ApoE.” *Nat Neurosci* **22**(2): 191-204.

Peng, Q., S. Malhotra, J. A. Torchia, W. G. Kerr, K. M. Coggeshall and M. B. Humphrey (2010). “TREM2- and DAP12-dependent activation of PI3K requires DAP10 and is inhibited by SHIP1.” *Sci Signal* **3**(122): ra38 (pp. 1-18).

Sellgren, C. M., J. Gracias, B. Watmuff, J. D. Biag, J. M. Thanos, P. B. Whittredge, T. Fu, K. Worringer, H. E. Brown, J. Wang, A. Kaykas, R. Karmacharya, C. P. Goold, S. D. Sheridan and R. H. Perlis (2019). “Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning.” *Nat Neurosci* **22**(3): 374-385.

Shinozaki, Y., K. Shibata, K. Yoshida, E. Shigetomi, C. Gachet, K. Ikenaka, K. F. Tanaka and S. Koizumi (2017). “Transformation of Astrocytes to a Neuroprotective Phenotype by Microglia via P2Y1 Receptor Downregulation.” *Cell Rep* **19**(6): 1151-1164.

Shirotani, K., Y. Hori, R. Yoshizaki, E. Higuchi, M. Colonna, T. Saito, S. Hashimoto, T. Saito, T. C. Saido and N. Iwata (2019). “Aminophospholipids are signal-transducing TREM2 ligands on apoptotic cells.” *Sci Rep* **9**(1): 7508 (pp. 1-9).

Sims, R., S. J. van der Lee, A. C. Naj, C. Bellenguez, N. Badarinarayan, J. Jakobsdottir, B. W. Kunkle, A. Boland, R. Raybould, J. C. Bis, E. R. Martin, B. Grenier-Boley, S. Heilmann-Heimbach, V. Chouraki, A. B. Kuzma, K. Sleegers, M. Vronskaya, A. Ruiz, R. R. Graham, R. Olaso, P. Hoffmann, M. L. Grove, B. N. Vardarajan, M. Hiltunen, M. M. Nothen, C. C. White, K. L. Hamilton-Nelson, J. Epelbaum, W. Maier, S. H. Choi, G. W. Beecham, C. Dulary, S. Herms, A. V. Smith, C. C. Funk, C. Derbois, A. J. Forstner, S. Ahmad, H. Li, D. Bacq, D. Harold, C. L. Satizabal, O. Valladares, A. Squassina, R. Thomas, J. A. Brody, L. Qu, P. Sanchez-Juan, T. Morgan, F. J. Wolters, Y. Zhao, F. S. Garcia, N. Denning, M. Fornage, J. Malamon, M. C. D. Naranjo, E. Majounie, T. H. Mosley, B. Dombroski, D. Wallon, M. K. Lupton, J. Dupuis, P. Whitehead, L. Fratiglioni, C. Medway, X. Jian, S. Mukherjee, L. Keller, K. Brown, H. Lin, L. B. Cantwell, F. Panza, B. McGuinness, S. Moreno-Grau, J. D. Burgess, V. Solfrizzi, P. Proitsi, H. H. Adams, M. Allen, D. Seripa, P. Pastor, L. A. Cupples, N. D. Price, D. Hannequin, A. Frank-Garcia, D. Levy, P. Chakrabarty, P. Caffarra, I. Giegling, A. S. Beiser, V. Giedraitis, H. Hampel, M. E. Garcia, X. Wang, L. Lannfelt, P. Mecocci, G. Eiriksdottir, P. K. Crane, F. Pasquier, V. Boccardi, I. Henandez, R. C. Barber, M. Scherer, L. Tarraga, P. M. Adams, M. Leber, Y. Chen, M. S. Albert, S. Riedel-Heller, V. Emilsson, D. Beekly, A. Braae, R. Schmidt, D. Blacker, C. Masullo, H. Schmidt, R. S. Doody, G. Spalletta, W. T. Longstreth, Jr., T. J. Fairchild, P. Bossu, O. L. Lopez,

M. P. Frosch, E. Sacchinelli, B. Ghetti, Q. Yang, R. M. Huebinger, F. Jessen, S. Li, M. I. Kamboh, J. Morris, O. Sotolongo-Grau, M. J. Katz, C. Corcoran, M. Dunstan, A. Braddel, C. Thomas, A. Meggy, R. Marshall, A. Gerrish, J. Chapman, M. Aguilar, S. Taylor, M. Hill, M. D. Fairen, A. Hodges, B. Vellas, H. Soininen, I. Kloszewska, M. Daniilidou, J. Uphill, Y. Patel, J. T. Hughes, J. Lord, J. Turton, A. M. Hartmann, R. Cecchetti, C. Fenoglio, M. Serpente, M. Arcaro, C. Caltagirone, M. D. Orfei, A. Ciaramella, S. Pichler, M. Mayhaus, W. Gu, A. Lleo, J. Fortea, R. Blesa, I. S. Barber, K. Brookes, C. Cupidi, R. G. Maletta, D. Carrell, S. Sorbi, S. Moebus, M. Urbano, A. Pilotto, J. Kornhuber, P. Bosco, S. Todd, D. Craig, J. Johnston, M. Gill, B. Lawlor, A. Lynch, N. C. Fox, J. Hardy, A. Consortium, R. L. Albin, L. G. Apostolova, S. E. Arnold, S. Asthana, C. S. Atwood, C. T. Baldwin, L. L. Barnes, S. Barral, T. G. Beach, J. T. Becker, E. H. Bigio, T. D. Bird, B. F. Boeve, J. D. Bowen, A. Boxer, J. R. Burke, J. M. Burns, J. D. Buxbaum, N. J. Cairns, C. Cao, C. S. Carlson, C. M. Carlsson, R. M. Carney, M. M. Carrasquillo, S. L. Carroll, C. C. Diaz, H. C. Chui, D. G. Clark, D. H. Cribbs, E. A. Crocco, C. DeCarli, M. Dick, R. Duara, D. A. Evans, K. M. Faber, K. B. Fallon, D. W. Fardo, M. R. Farlow, S. Ferris, T. M. Foroud, D. R. Galasko, M. Gearing, D. H. Geschwind, J. R. Gilbert, N. R. Graff-Radford, R. C. Green, J. H. Growdon, R. L. Hamilton, L. E. Harrell, L. S. Honig, M. J. Huentelman, C. M. Hulette, B. T. Hyman, G. P. Jarvik, E. Abner, L. W. Jin, G. Jun, A. Karydas, J. A. Kaye, R. Kim, N. W. Kowall, J. H. Kramer, F. M. LaFerla, J. J. Lah, J. B. Leverenz, A. I. Levey, G. Li, A. P. Lieberman, K. L. Lunetta, C. G. Lyketsos, D. C. Marson, F. Martiniuk, D. C. Mash, E. Masliah, W. C. McCormick, S. M. McCurry, A. N. McDavid, A. C. McKee, M. Mesulam, B. L. Miller, C. A. Miller, J. W. Miller, J. C. Morris, J. R. Murrell, A. J. Myers, S. O'Bryant, J. M. Olichney, V. S. Pankratz, J. E. Parisi, H. L. Paulson, W. Perry, E. Peskind, A. Pierce, W. W. Poon, H. Potter, J. F. Quinn, A. Raj, M. Raskind, B. Reisberg, C. Reitz, J. M. Ringman, E. D. Roberson, E. Rogaeva, H. J. Rosen, R. N. Rosenberg, M. A. Sager, A. J. Saykin, J. A. Schneider, L. S. Schneider, W. W. Seeley, A. G. Smith, J. A. Sonnen, S. Spina, R. A. Stern, R. H. Swerdlow, R. E. Tanzi, T. A. Thornton-Wells, J. Q. Trojanowski, J. C. Troncoso, V. M. Van Deerlin, L. J. Van Eldik, H. V. Vinters, J. P. Vonsattel, S. Weintraub, K. A. Welsh-Bohmer, K. C. Wilhelmsen, J. Williamson, T. S. Wingo, R. L. Woltjer, C. B. Wright, C. E. Yu, L. Yu, F. Garzia, F. Golamaully, G. Septier, S. Engelborghs, R. Vandenberghe, P. P. De Deyn, C. M. Fernadez, Y. A. Benito, H. Thonberg, C. Forsell, L. Lilius, A. Kinhult-Stahlbom, L. Kilander, R. Brundin, L. Concari, S. Helisalmi, A. M. Koivisto, A. Haapasalo, V. Dermecourt, N. Fievet, O. Hanon, C. Dufouil, A. Brice, K. Ritchie, B. Dubois, J. J. Himali, C. D. Keene, J. Tschanz, A. L. Fitzpatrick, W. A. Kukull, M. Norton, T. Aspelund, E. B. Larson, R. Munger, J. I. Rotter, R. B. Lipton, M. J. Bullido, A. Hofman, T. J. Montine, E. Coto, E. Boerwinkle, R. C. Petersen, V. Alvarez, F. Rivadeneira, E. M. Reiman, M. Gallo, C. J. O'Donnell, J. S. Reisch, A. C. Bruni, D. R. Royall, M. Dichgans, M. Sano, D. Galimberti, P. St George-Hyslop, E. Scarpini, D. W. Tsuang, M. Mancuso, U. Bonuccelli, A. R. Winslow, A. Daniele, C. K. Wu, C. A. E. Gerad/Perades, O. Peters, B. Nacmias, M. Riemenschneider, R. Heun, C. Brayne, D. C. Rubinsztein, J. Bras, R. Guerreiro, A. Al-Chalabi, C. E. Shaw, J. Collinge, D. Mann, M. Tsolaki, J. Clarimon, R. Sussams, S. Lovestone, M. C. O'Donovan, M. J. Owen, T. W. Behrens, S. Mead, A. M. Goate, A. G. Uitterlinden, C. Holmes, C. Cruchaga, M. Ingelsson, D. A.

Bennett, J. Powell, T. E. Golde, C. Graff, P. L. De Jager, K. Morgan, N. Ertekin-Taner, O. Combarros, B. M. Psaty, P. Passmore, S. G. Younkin, C. Berr, V. Gudnason, D. Rujescu, D. W. Dickson, J. F. Dartigues, A. L. DeStefano, S. Ortega-Cubero, H. Hakonarson, D. Campion, M. Boada, J. K. Kauwe, L. A. Farrer, C. Van Broeckhoven, M. A. Ikram, L. Jones, J. L. Haines, C. Tzourio, L. J. Launer, V. Escott-Price, R. Mayeux, J. F. Deleuze, N. Amin, P. A. Holmans, M. A. Pericak-Vance, P. Amouyel, C. M. van Duijn, A. Ramirez, L. S. Wang, J. C. Lambert, S. Seshadri, J. Williams and G. D. Schellenberg (2017). "Rare coding variants in PLCG2, ABI3, and TREM2 implicate microglial-mediated innate immunity in Alzheimer's disease." *Nat Genet* **49**(9): 1373-1384.

Suarez-Calvet, M., E. Morenas-Rodriguez, G. Kleinberger, K. Schlepckow, M. A. Araque Caballero, N. Franzmeier, A. Capell, K. Fellerer, B. Nuscher, E. Eren, J. Levin, Y. Deming, L. Piccio, C. M. Karch, C. Cruchaga, L. M. Shaw, J. Q. Trojanowski, M. Weiner, M. Ewers, C. Haass and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2019). "Early increase of CSF sTREM2 in Alzheimer's disease is associated with tau related-neurodegeneration but not with amyloid-beta pathology." *Mol Neurodegener* **14**(1): 1 (pp. 1-14).

Ulland, T. K., W. M. Song, S. C. Huang, J. D. Ulrich, A. Sergushichev, W. L. Beatty, A. A. Loboda, Y. Zhou, N. J. Cairns, A. Kambal, E. Loginicheva, S. Gilfillan, M. Cella, H. W. Virgin, E. R. Unanue, Y. Wang, M. N. Artyomov, D. M. Holtzman and M. Colonna (2017). "TREM2 Maintains Microglial Metabolic Fitness in Alzheimer's Disease." *Cell* **170**(4): 649-663.e13.

Ulrich, J. D., D. M. Holtzman (2016). "TREM2 Function in Alzheimer's Disease and Neurodegeneration." *ACS Chem Neurosci* **20**(7): 420-427.

Ulrich, J. D., T. K. Ulland, M. Colonna and D. M. Holtzman (2017). "Elucidating the Role of TREM2 in Alzheimer's Disease." *Neuron* **94**(2): 237-248.

Wang, Y., M. Cella, K. Mallinson, J. D. Ulrich, K. L. Young, M. L. Robinette, S. Gilfillan, G. M. Krishnan, S. Sudhakar, B. H. Zinselmeyer, D. M. Holtzman, J. R. Cirrito and M. Colonna (2015). "TREM2 lipid sensing sustains the microglial response in an Alzheimer's disease model." *Cell* **160**(6): 1061-1071.

Wu, R., X. Li, P. Xu, L. Huang, J. Cheng, X. Huang, J. Jiang, L. J. Wu and Y. Tang (2017). "TREM2 protects against cerebral ischemia/reperfusion injury." *Mol Brain* **10**(1): 20 (pp. 1-13).

Yeh, F. L., Y. Wang, I. Tom, L. C. Gonzalez, M. Sheng (2016). "TREM2 Binds to Apolipoproteins, Including APOE and CLU/APOJ, and Thereby Facilitates Uptake of Amyloid-Beta by Microglia." *Neuron* **91**(2): 328-340.

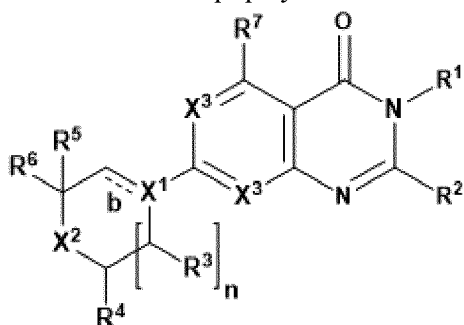
Yuan, P., C. Condello, C. D. Keene, Y. Wang, T. D. Bird, S. M. Paul, W. Luo, M. Colonna, D. Baddeley and J. Grutzendler (2016). "TREM2 Haploinsufficiency in Mice and Humans Impairs the Microglia Barrier Function Leading to Decreased Amyloid Compaction and Severe Axonal Dystrophy." *Neuron* **90**(4): 724-739.

Содержание всей справочной литературы, например, научных публикаций или опубликованных заявок на патент, цитируемой в настоящем документе, включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылок и для всех задач так же, как если бы было конкретно и отдельно указано, что каждый документ включен во всей полноте

посредством ссылки для всех задач.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



I

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

X¹ представляет собой (1) СН или N, и b представляет собой простую связь; или (2) С, и b представляет собой двойную связь;

X² представляет собой CH₂, CHF, CF₂, О или NH;

при этом, необязательно, R⁵ отсутствует, и группа X²CR⁶ образует 5- или 6-членный гетероарил, причем 5-членный гетероарил содержит только один атом в кольце, выбранный из N, О и S, и необязательно только один дополнительный атом N в кольце, и 6-членный гетероарил содержит только один или только два атома N в кольце, и при этом указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен галогеном, C₁₋₃ алкилом или C₁₋₃ алкокси;

X³ в каждом случае независимо представляет собой СН или N;

R¹ представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил или C₃₋₆ циклоалкил;

R² представляет собой H, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ галогеналкил или C₃₋₆ циклоалкил;

R³ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R⁴ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R⁵ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R⁶ представляет собой C₂₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, ди-C₁₋₃ алкиламино, -C(=O)O(C₁₋₆ алкил), C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ гетероциклоалкил, фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом

(1) C₃₋₆ циклоалкил или C₃₋₆ гетероциклоалкил необязательно замещен С=О,

(2) фенильная, 5-членная гетероарильная или 6-членный гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, -(C₁₋₃ алкил)O(C₁₋₃ алкила), -(C₁₋₃ алкил)NH₂, -(C₁₋₃ алкил)NH(C₁₋₃ алкила), -(C₁₋₃ алкил)N[(C₁₋₃ алкил)(C₁₋₃ алкила)], -CN, C₂₋₄ алкенила, C₃₋₆ циклоалкила, фенила и C₃₋₆ гетероциклоалкила; причем

C₁₋₆ алкил и C₁₋₆ галогеналкил, представленные в подпункте (2), необязательно замещены ОН; и при этом

C₃₋₆ гетероциклоалкил, представленный в подпункте (2), необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила и -C(=O)O(C₁₋₆ алкила);

R^7 представляет собой C_{5-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, фенил или 6-членный гетероарил; причем R^7 дополнительно необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и

n равен 0 или 1; при условии, что если X^1 представляет собой N, и n равен 0, то X^2 не является NH или O.

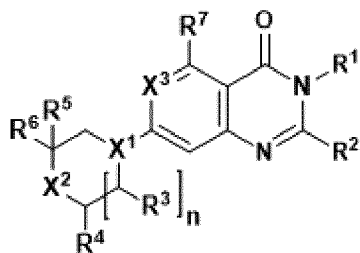
2. Соединение по п. 1 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что указанное соединение не является

5-(5-хлор-3-метил-2-пиридирил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-оном;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-метил-3-фенил-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-оном; или

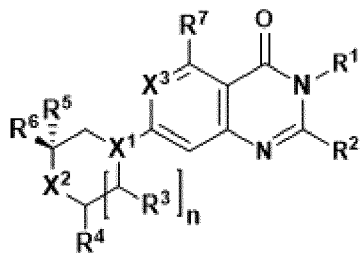
5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-пирролидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-оном.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы II



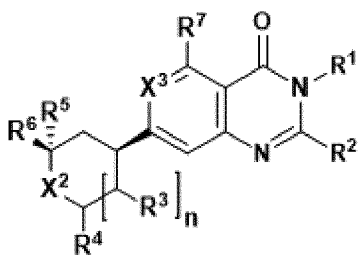
II.

4. Соединение по п. 1 или п. 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы IIА



IIА.

5. Соединение по п. 1 или п. 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы IIВ



IIВ.

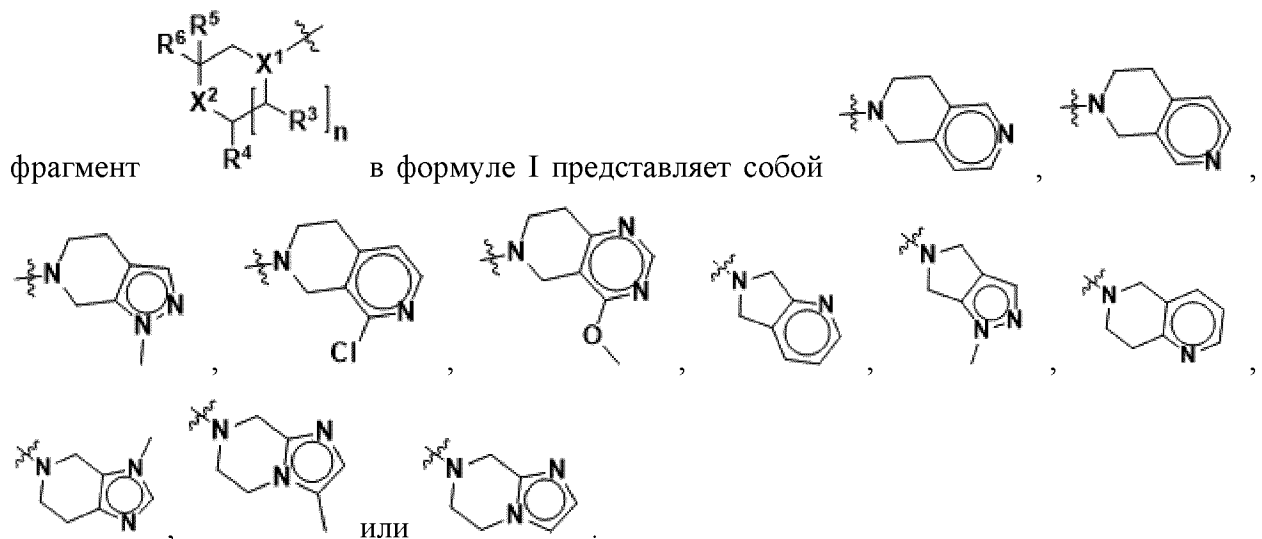
6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что X^1 представляет собой CH .

7. Соединение по любому из пп. 1-4 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что X^1 представляет собой N .

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что X^2 представляет собой CH_2 , CF_2 или O .

9. Соединение по любому из пп. 1-7 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что X^2 представляет собой O .

10. Соединение по п. 1 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что указанный



11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что X^3 представляет собой CH .

12. Соединение по любому из пп. 1-10 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что X^3 представляет собой N .

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его таутомер, или фармацевтически

приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^1 представляет собой метил, этил, пропил, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, циклопропил или циклогексил.

14. Соединение по любому из пп. 1-12 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^1 представляет собой метил.

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^2 представляет собой H, метил, трифторметил или циклопропил.

16. Соединение по любому из пп. 1-14 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^2 представляет собой метил.

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^3 представляет собой H или метил.

18. Соединение по любому из пп. 1-16 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^3 представляет собой H.

19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^4 представляет собой H или метил.

20. Соединение по любому из пп. 1-18 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^4 представляет собой H.

21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^5 представляет собой H или метил.

22. Соединение по любому из пп. 1-20 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^5 представляет собой H.

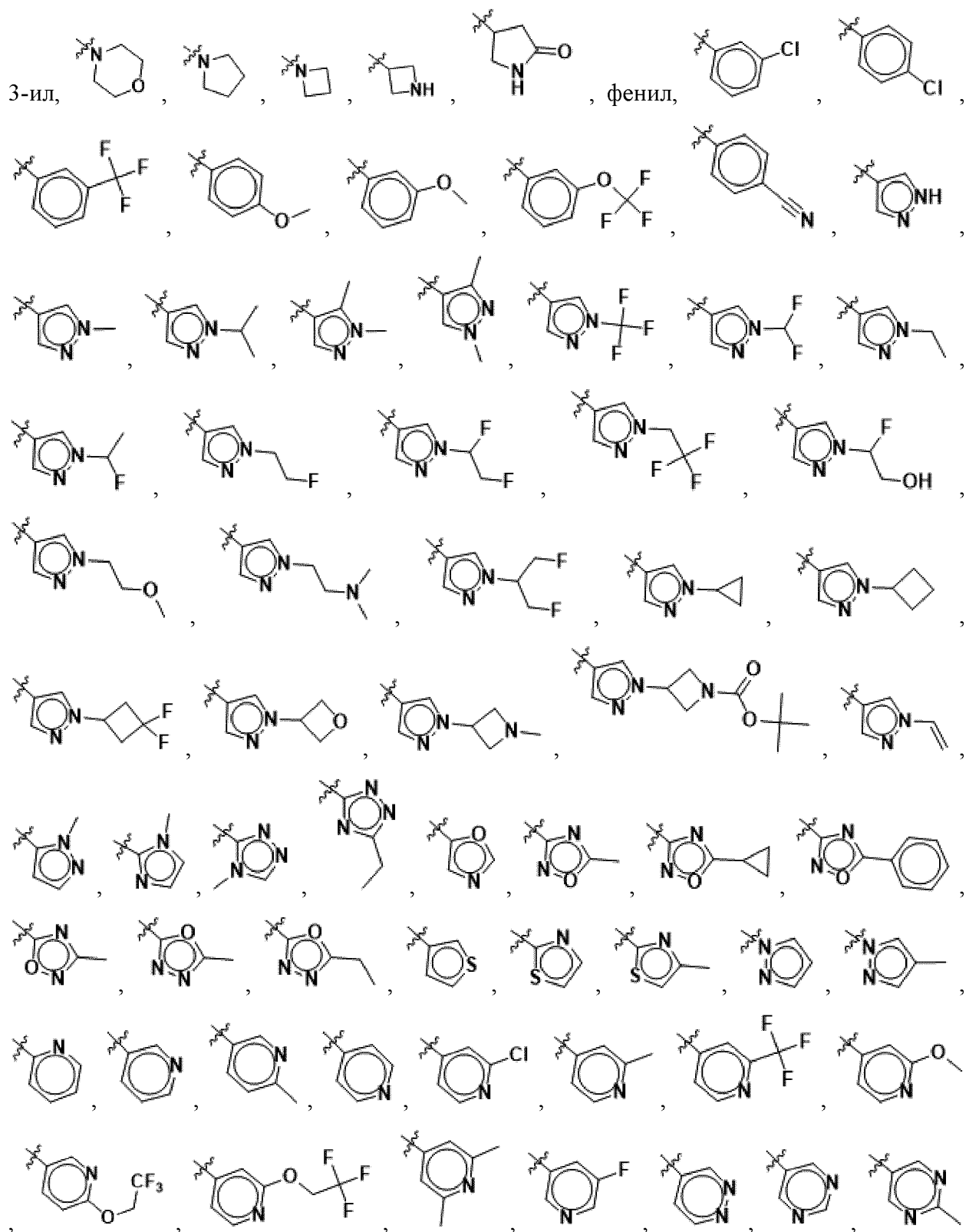
23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

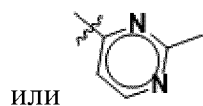
R^6 представляет собой дифторметил, трифторметил, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, диметиламино, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, необязательно замещенный циклопропил, необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный оксетанил, необязательно замещенный азетидинил, необязательно замещенный тетрагидрофуранил, необязательно замещенный пирролидинил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный имидазолил, необязательно замещенный 1,3-оксазолил, необязательно замещенный 1,2,4-оксадиазолил, необязательно замещенный 1,3,4-оксадиазолил, необязательно замещенный тиофенил, необязательно замещенный тиазолил, необязательно замещенный пиридинил, необязательно замещенный пиридазинил или

необязательно замещенный пиримидинил.

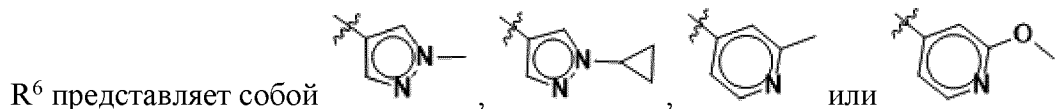
24. Соединение по любому из пп. 1-22 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^6 представляет собой дифторметил, трифторметил, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, диметиламино, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, циклопропил, циклобутил, оксетан-2-ил, азетидин-1-ил, тетрагидрофуран-





25. Соединение по любому из пп. 1-22 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что



26. Соединение по любому из пп. 1-25 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^7 представляет собой необязательно замещенный C_{5-6} циклоалкил, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 6-членный гетероарил.

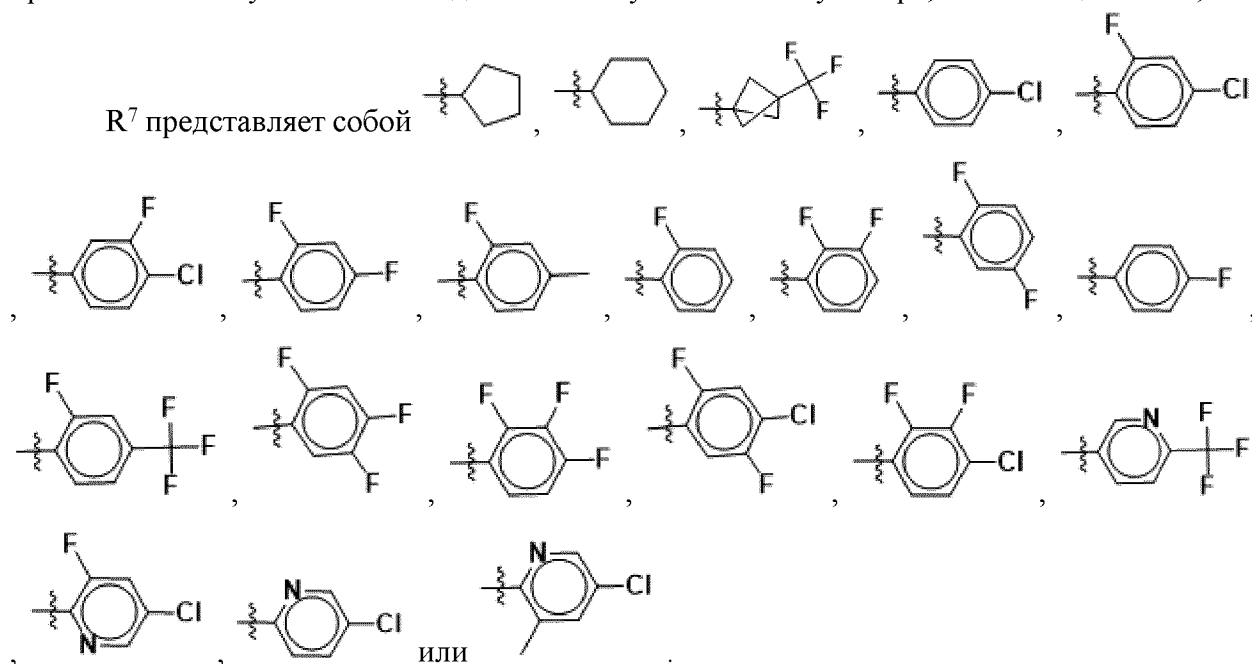
27. Соединение по любому из пп. 1-25 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^7 представляет собой необязательно замещенный C_{5-6} циклоалкил, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный пиридирил.

28. Соединение по любому из пп. 1-25 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^7 представляет собой необязательно замещенный фенил.

29. Соединение по любому из пп. 1-25 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что



30. Соединение по любому из пп. 1-25 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что



31. Соединение по любому из пп. 1-9 и 11-30 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что n равен 0.

32. Соединение по любому из пп. 1-30 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что n равен 1.

33. Соединение по п. 1 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение, приведенное в **таблице А**, или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль соединения, приведенного в **таблице А**, или его таутомера.

34. Соединение по п. 1 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4(3Н)-хиназолинон;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4(3Н)-хиназолинон;

5-(4-хлорфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлорфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-3-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-5-(2,3,4-трифторфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-5-(2,4,5-трифторфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(2-фтор-4-метилфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-он;

5-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(5-хлор-3-фтор-2-пиридирил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4(3H)-хиназолинон;

2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-5-(6-(трифторметил)-3-пиридирил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-циклогексил-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-3-(2,2,2-трифторэтил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-циклопропил-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

± 5-(5-хлор-3-фтор-2-пиридирил)-2-метил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,5R)-5-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,5R)-5-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,6R)-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,6S)-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,6R)-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,6S)-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-циклопропил-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(2-циклобутил-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,6R)-2-циклопропил-6-метил-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,6S)-2-циклопропил-6-метил-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R,6R)-2-циклопропил-6-метил-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R,6S)-2-циклопропил-6-метил-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-((2R)-2-оксетанил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-((2S)-2-оксетанил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-((2S)-2-оксетанил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-((2R)-2-оксетанил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-((3S)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-((3S)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-((3R)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-((3R)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(3-пиридирил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(3-пиридирил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(4-пиридирил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(4-пиридирил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(4-пиридазинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(5-пиримидинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(2,2,2-трифторэтил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(тиофен-3-ил)морфолино)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(2,6-диметил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(2,6-диметил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(4-метоксифенил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(4-метоксифенил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(3-метоксифенил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(3-метоксифенил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(2-метокси-4-пиридинил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(2-метокси-4-пиридинил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(4-хлорфенил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(4-хлорфенил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(2-хлор-4-пиридинил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(2-хлор-4-пиридинил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 4-(4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-2-морфолинил)бензонитрил;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(3-(трифторметил)фенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(3-(трифторметил)фенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(2-(трифторметил)-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(3-(трифторметокси)фенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(3-(трифторметокси)фенил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3S)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3R)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3,4-дигидро-2,6-нафтиридин-2(1H)-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(1,3-оксазол-5-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(5-оксо-3-пирролидинил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3S)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3R)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3-(диметиламино)-1-пиперидинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

7-(3-(1-азетидинил)-1-пиперидинил)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3R)-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3S)-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3S)-3-(4-пиридинил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((3R)-3-(4-пиридинил)-1-пиперидинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

7-(8-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

- 5'-(4-хлор-2-фторфенил)-4-метокси-2',3'-диметил-7,8-дигидро-5Н-[6,7'-бипиридо[4,3-*d*]пиримидин]-4'(3'Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((3*R*)-4,4-дифтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((3*S*)-4,4-дифтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(трифторметил)-1-пирролидинил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(3-(дифторметил)-1-пирролидинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(3-(3-пиридинил)-1-пирролидинил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2*S*)-2-(1-(2-пропанил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2*S*)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2*S*)-2-(1-(3-оксетанил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2*S*)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2*S*)-2-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2*S*)-2-(1-(2-фторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2*S*)-2-(1-(1-фторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2*S*)-2-(1-(1-фтор-2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2*S*)-2-(1-(3,3-дифторциклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2*S*)-2-(1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2*S*)-2-(1-(1,3-дифтор-2-пропанил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 2-метил-2-пропанил-3-(4-((2*S*)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2-морфолинил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-азетидинкарбоксилат;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2*S*)-2-(1-(1,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2*S*)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-4-

морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-этенил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(1-метил-3-азетидинил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(6-метил-3-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R)-2-(6-метил-3-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-циклопропил-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-(трифторметил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-этил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-(трифторметил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-этил-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-этил-2-метил-7-((2S)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-этил-2-метил-7-((2R)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-этил-2-метил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(2,4-дифторфенил)-3-этил-2-метил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

7-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-5-(2,4-дифторфенил)-3-этил-2-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(5-хлор-3-фтор-2-пиридинил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2R)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R)-2-(дифторметил)-4-морфолинил)-2-метил-3-

пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-фенил-4-морфолинил)-3-пропилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-циклогексил-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-циклопентил-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он и 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,4R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

этил-(2R,4S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксилат и этил-(2S,4R)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксилат;

этил-(2S,4S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксилат и этил-(2R,4R)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксилат;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(6-метилпиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R,4S)-2-(2-метокси-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,4R)-2-(2-метокси-4-пиридинил)тетрагидро-2H-

пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R,4R)-2-(2-метокси-4-пиридирил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

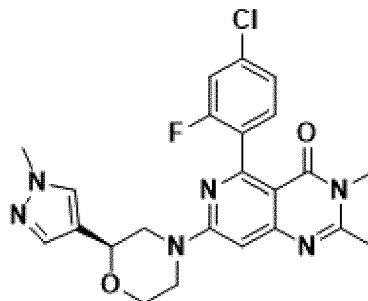
5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,4S)-2-(2-метокси-4-пиридирил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4R)-2-(3-пиридирил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он и 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4S)-2-(3-пиридирил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(3-пиридирил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он; или

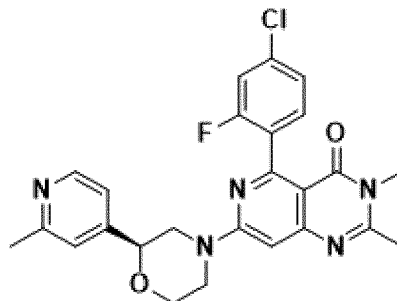
5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(3-пиридирил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он.

35. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся



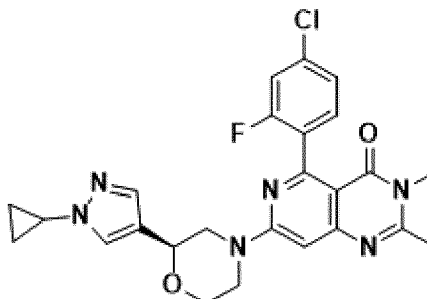
тем, что указанное соединение представляет собой

36. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся



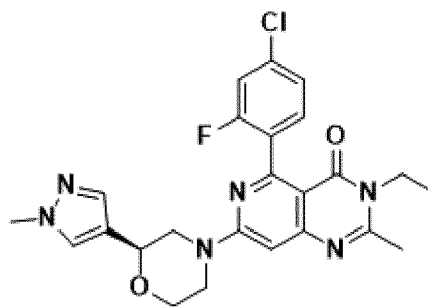
тем, что указанное соединение представляет собой

37. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся



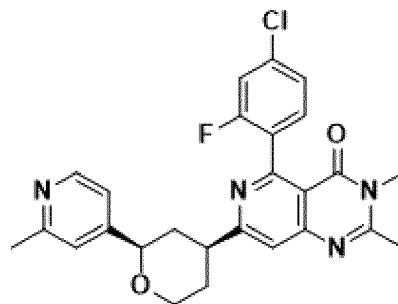
тем, что указанное соединение представляет собой

38. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся



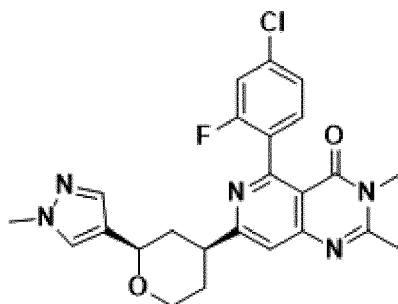
тем, что указанное соединение представляет собой

39. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся



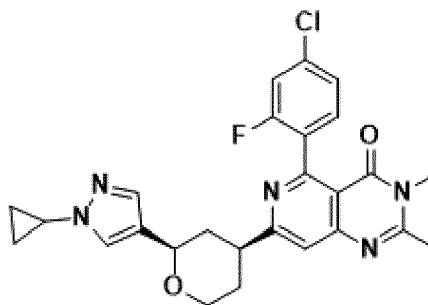
тем, что указанное соединение представляет собой

40. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся



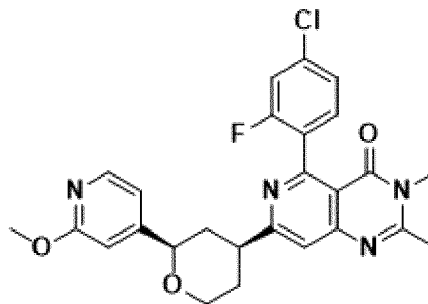
тем, что указанное соединение представляет собой

41. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся



тем, что указанное соединение представляет собой

42. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся



тем, что указанное соединение представляет собой

43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-42

или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного таутомера и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

44. Соединение по любому из пп. 1-42 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция по п. 43 для применения в качестве лекарственного средства.

45. Соединение по любому из пп. 1-42 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция по п. 43 для применения для лечения или предотвращения состояния, связанного с потерей функции TREM2 человека.

46. Соединение по любому из пп. 1-42 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция по п. 43 для применения для лечения или предотвращения болезни Паркинсона, ревматоидного артрита, болезни Альцгеймера, болезни Насу-Хаккола, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, прионной болезни или инсульта.

47. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции по п. 43 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения состояния, связанного с потерей функции TREM2 человека.

48. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции по п. 43 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения болезни Паркинсона, ревматоидного артрита, болезни Альцгеймера, болезни Насу-Хаккола, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, прионной болезни или инсульта.

49. Способ лечения или предотвращения состояния, связанного с потерей функции TREM2 человека, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера.

50. Способ лечения или предотвращения болезни Паркинсона, ревматоидного артрита, болезни Альцгеймера, болезни Насу-Хаккола, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, прионной болезни или инсульта у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера.

По доверенности