

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293186 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.02(22) Дата подачи заявки
2021.05.04(51) Int. Cl. A61K 31/5375 (2006.01)
C07D 239/72 (2006.01)
C07D 265/28 (2006.01)
C07D 243/34 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
C07H 19/22 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

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

(31) 63/019,772

(32) 2020.05.04

(33) US

(86) PCT/US2021/070507

(87) WO 2021/226629 2021.11.11

(71) Заявитель:

ЭМДЖЕН ИНК.; ВАЙДЖИЛ
НЬЮРОСАЙЕНС, ИНК. (US)

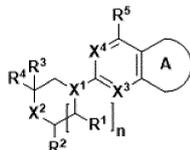
(72) Изобретатель:

Чабанюк Лара С., Хоппер Тимоти,
Хауз Джонатан Б., Пантелеев Джейн,
Рескурио Гвенаэлья, Сантора
Винсент, Ван Хаосюань, Уайт
Райан Д., Вонг Элис Р., У Юнвэй
(US), Бос Максенс, Манкюзо Джон,
Францони Иван (CA)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

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



В 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.

A1

202293186

202293186

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576303EA/042

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 №63/019772, поданной 4 мая 2020 года, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ТЕКСТОВОМ ФАЙЛЕ ASCII

Содержимое следующего пакета документов в текстовом файле ASCII включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки: машиночитаемая форма (CRF) перечня последовательностей (имя файла: A-2616-WO-PCT_Sequence_Listing_ST25, дата создания: 26 апреля 2021 года, размер: 9610 байт).

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. Nickman *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. Nickman *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 сиаловую 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, Nickman 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 варибельного 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 прогрессирующим заболеванием 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.

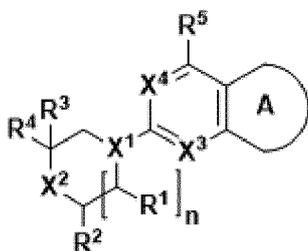
Предпринимались попытки смоделировать биологическую систему TREM2 у мышей путем выращивания мышей с нокаутом («КО») *TREM2*, а также трансгенных мышей с мутацией потери функции TREM2 R47H, важной для БАПН. Ulland *et al.* 2017, Kang *et al.* 2018. Несмотря на невозможность воспроизведения неврологических проявлений PLOS, у мышей с КО *TREM2* наблюдали отклонения в ультраструктуре костей. Otero *et al.* 2012. При скрещивании мышей с КО *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 остеооптина, 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 КО *TREM2*. Leyns *et al.* 2019. Кроме того, в исследованиях РНКсек одиночных клеток мышей с КО *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

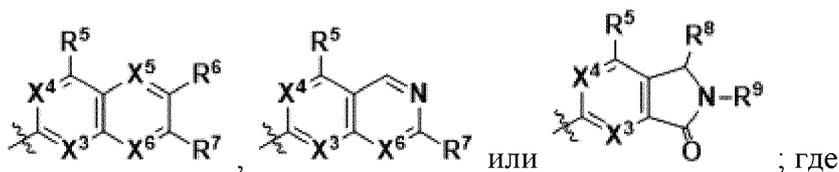
Во-первых, в настоящем документе предложено соединение формулы I



I

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

кольцо А совместно с 6-членной системой колец, с которой оно конденсировано, образует бициклическую систему колец формулы



; где

X¹ представляет собой СН или N;

X² представляет собой СН₂, CHF, CF₂, O или NH;

X³ представляет собой СН или N;

X⁴ представляет собой СН или N;

X⁵ представляет собой СН или N;

X⁶ представляет собой СН или N;

R¹ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R² представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R³ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R⁴ представляет собой C₁₋₆ 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=O;

(2) фенильная, 5-членная гетероарильная или 6-членная 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), -CN, C₂₋₄ алкенила, C₃₋₆ циклоалкила и C₃₋₆ гетероциклоалкила; причем

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

R⁵ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил),

причем C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила, и

азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси и C₁₋₃ галогеналкокси;

R⁶ представляет собой H, галоген или C₁₋₃ алкил;

R⁷ представляет собой H, галоген или C₁₋₃ алкил;

R⁸ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R^9 представляет собой H или C_{1-5} алкил; 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 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.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На графических материалах показаны варианты реализации описанного объекта изобретения для иллюстрации изобретения. Тем не менее, следует понимать, что настоящая заявка не ограничена точными конфигурациями и вариантами реализации, показанными на графических материалах.

На **ФИГ. 1** приведен график, на котором показана измеренная концентрация MСP-1 (CCL2) в коре правого полушария головного мозга у мышей через 24 часа после введения соединения согласно примеру 192 или антитела 13E7 по сравнению с контролем. «Усы» соответствуют стандартной ошибке среднего (СОС).

На **ФИГ. 2** приведен график, на котором показана измеренная концентрация IP-10 (CXCL10) в коре правого полушария головного мозга у мышей через 24 часа после введения соединения согласно примеру 192 или антитела 13E7 по сравнению с контролем. «Усы» соответствуют СОС.

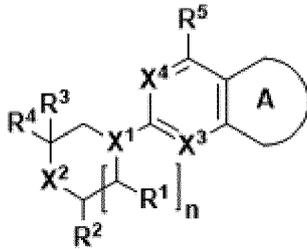
На **ФИГ. 3** приведен график, на котором показана измеренная концентрация IP-10 (CXCL10) в образцах плазмы, полученных у мышей через 24 часа после введения соединения согласно примеру 192 или антитела 13E7, по сравнению с контролем. «Усы» соответствуют СОС.

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

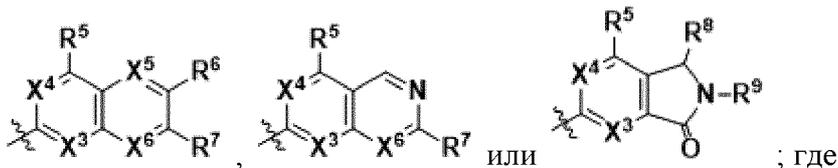
В настоящем документе в качестве варианта реализации 1 предложено соединение формулы I



I

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

кольцо А совместно с 6-членной системой колец, с которой оно конденсировано, образует бициклическую систему колец формулы



X¹ представляет собой СН или N;

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

X³ представляет собой СН или N;

X⁴ представляет собой СН или N;

X⁵ представляет собой СН или N;

X⁶ представляет собой СН или N;

R¹ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R² представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R³ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R⁴ представляет собой C₁₋₆ 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-членная 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), -CN, C₂₋₄ алкенила, C₃₋₆ циклоалкила и C₃₋₆ гетероциклоалкила; причем

C₁₋₆ алкил и C₁₋₆ 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^5 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил),

причем C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, и

азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси;

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

R^7 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил;

R^8 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^9 представляет собой H или C_{1-5} алкил; 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

4-(3-фтор-1-азетидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридином;

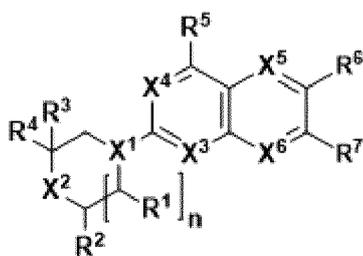
4-(3,3-дифтор-1-пиперидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридином;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидином;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-((цис-3-(трифторметил)циклобутил)метокси)пиридо[2,3-d]пиримидином; или

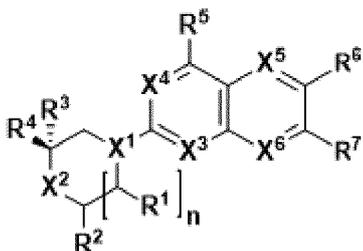
2-метил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-оном.

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



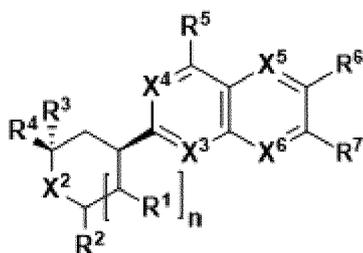
II.

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 IIIA



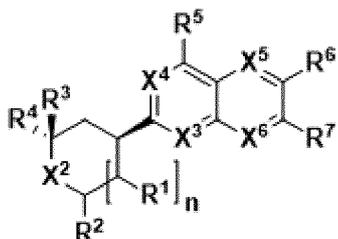
IIA.

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 IIIB



IIIB.

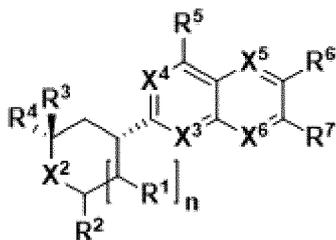
В настоящем документе в качестве варианта реализации 6 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или варианту реализации 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы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



IIIC;

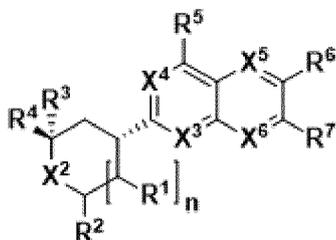
В настоящем документе в качестве варианта реализации 7 предложено соединение

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 IID



IID.

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 IIE



IIE.

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 СН.

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 любому из вариантов реализации 1-12 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

X³ представляет собой СН.

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^2 представляет собой H.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 25 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-24 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 26 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-24 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^3 представляет собой H.

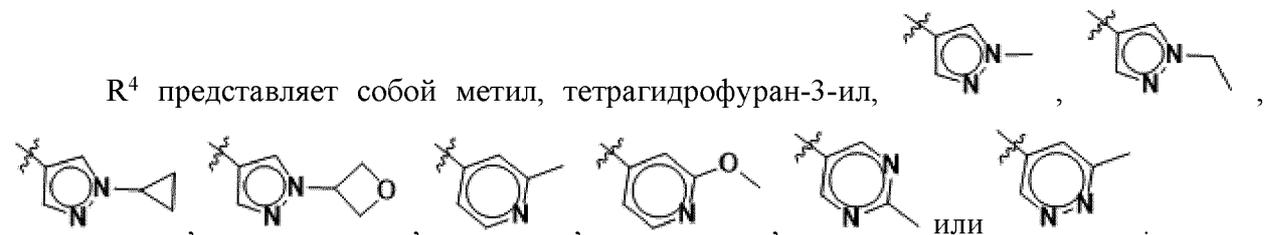
В настоящем документе в качестве варианта реализации 27 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-26 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} гетероциклоалкил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом 5-членная гетероарильная или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкила и C_{3-6} гетероциклоалкила.

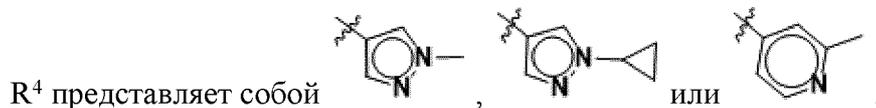
В настоящем документе в качестве варианта реализации 28 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-26 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^4 представляет собой 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом 5-членная гетероарильная или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 29 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-26 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В настоящем документе в качестве варианта реализации 30 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-26 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В настоящем документе в качестве варианта реализации 31 предложено соединение

согласно любому из вариантов реализации 1-30 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

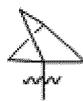
R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил),

при этом C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, и

азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси.

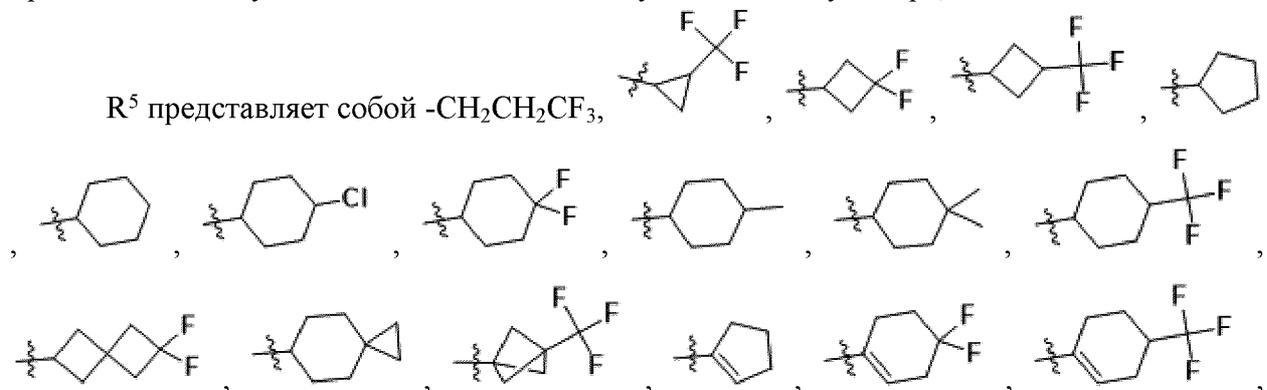
В настоящем документе в качестве варианта реализации 32 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-30 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

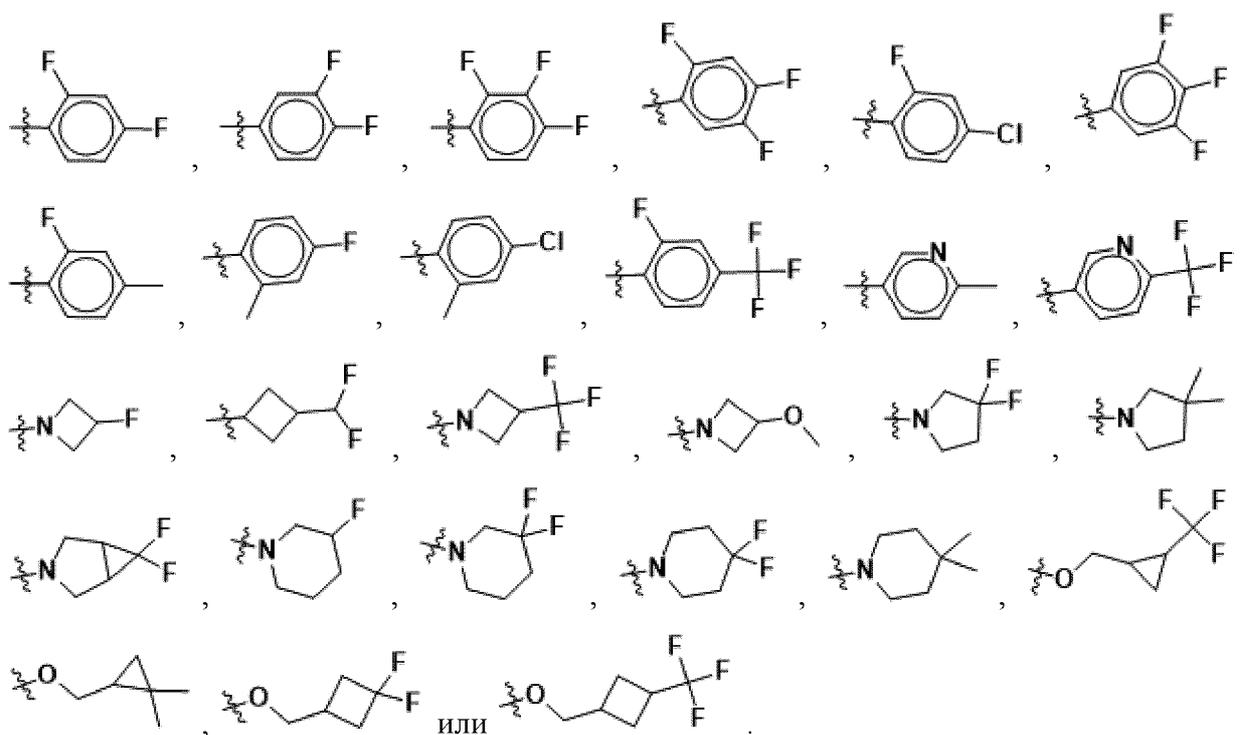
R^5 представляет собой $-CH_2CH_2CF_3$, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный спиро[3,3]гептанил, необязательно замещенный



спиро[5,2]октанил, необязательно замещенный , необязательно замещенный циклопент-1-ен-1-ил, необязательно замещенный циклогекс-1-ен-1-ил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный пиридинил, замещенный азиридин-1-ил, замещенный пирролидин-1-ил, замещенный азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, замещенный пиперидин-1-ил или замещенный $-OCH_2-(C_{3-4}$ циклоалкил).

В настоящем документе в качестве варианта реализации 33 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-30 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где





В настоящем документе в качестве варианта реализации 34 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-33 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^6 представляет собой H, хлор или метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 35 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-33 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^6 представляет собой H, хлор или метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 36 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-33 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^6 представляет собой H или метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 37 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-36 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^7 представляет собой H, метил или этил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 38 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-36 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^7 представляет собой H или метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 39 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-38 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^8 представляет собой H или метил.

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

R^9 представляет собой H, метил, этил или изопропил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 41 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-40 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

n равен 0.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 42 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-40 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

n равен 1.

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

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метилптеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-5-пиримидинил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-(2-(тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метилптеридин;

4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)птеридин;

7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

7-метил-2-((2R)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

4-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(3,4,5-трифторфенил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(6-(трифторметил)-3-пиридинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(6-метил-3-пиридинил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-6,7-диметилптеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R)-2-(2-метил-5-пиримидинил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-5-пиримидинил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-(2-(тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)птеридин;

4-((1R,5S)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(3-метокси-1-азетидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(3-(трифторметил)-1-азетидинил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-((3R)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R)-2-((3R)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R)-2-((3S)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметилптеридин;

4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(3,3,3-трифторпропил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(3,3,3-трифторпропил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

4-(цис-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(транс-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(6,6-дифторспиро[3,3]гептан-2-ил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(цис-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметилптеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметилптеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(6,6-дифторспиро[3,3]гептан-2-ил)-6,7-диметилптеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-6,7-диметил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2R)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

4-(цис-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(транс-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

4-(6,6-дифторспиро[3,3]гептан-2-ил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропил)птеридин;

4-(4-хлор-2-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4-фтор-2-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(3,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2,3,4-трифторфенил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2,4,5-трифторфенил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин;

4-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4,4-диметил-1-пиперидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-((3R)-3-фтор-1-пиперидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-((3S)-3-фтор-1-пиперидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(3,3-дифтор-1-пирролидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(3,3-диметил-1-пирролидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

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

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

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиазин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиазин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[3,4-b]пиазин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(2-метокси-4-пиридинил)-4-морфолинил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиазин;

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

2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-5-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[3,4-b]пиазин;

7-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметил-5-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[3,4-b]пиазин;

2,3-диметил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-5-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[3,4-b]пиазин;

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

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

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

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2R)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

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

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2R)-2-(2-метил-5-пиримидинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

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

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

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

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

4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

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

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

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

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

4-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропил)метокси)пиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(((1S)-2,2-диметилциклопропил)метокси)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-6,7-диметил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

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

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-6-((2S)-2-метил-4-морфолинил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-6-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6-((2S)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-этил-6-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-(2-пропанил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((3S)-4,4-дифтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)-6,7-диметилптеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((3R)-4,4-дифтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)-6,7-диметилптеридин;

4-(4,4-дифтор-1-циклогексен-1-ил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-((4R)-4-(трифторметил)-1-циклогексен-1-ил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-((4S)-4-(трифторметил)-1-циклогексен-1-ил)птеридин;

4-(1-циклопентен-1-ил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-(3-оксетанил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[3,4-*b*]пиазин;

4-(4,4-диметилциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(*транс*-4-(трифторметил)циклогексил)птеридин;

4-(4,4-дифторциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-циклогексил-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-4-(*цис*-4-метилциклогексил)-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-4-(*транс*-4-метилциклогексил)-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(спиро[2,5]октан-6-ил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(4,4-дифторциклогексил)-6,7-диметилптеридин;

4-(4,4-дифторциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)птеридин;

4-циклопентил-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

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

7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(цис-4-(трифторметил)циклогексил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(4,4-дифторциклогексил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(цис-4-(трифторметил)циклогексил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(транс-4-(трифторметил)циклогексил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(3,3-дифторциклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

1-(4-хлор-2-фторфенил)-6-метил-3-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)изохинолин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-1,6-нафтиридин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(2-метокси-4-пиридирил)-4-морфолинил)-2-метил-1,6-нафтиридин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-метил-1,6-нафтиридин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)-1,6-нафтиридин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-1,6-нафтиридин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)хиназолин;

5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)хиназолин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-1,8-нафтиридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-1,8-нафтиридин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-1,8-нафтиридин;

8-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-b]пиразин;

8-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-b]пиразин;

8-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-b]пиразин;

8-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-b]пиразин;

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

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)хиноксалин;

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

4-(транс-4-хлорциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

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

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7-метилптеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-5-пиримидинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-5-пиримидинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4,4-дифторциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4,4-дифторциклогексил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S,4R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2R,4S)-2-(2-метокси-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-диметилптеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-5-пиримидинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

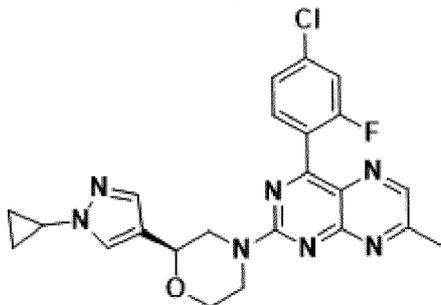
6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S,6R)-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

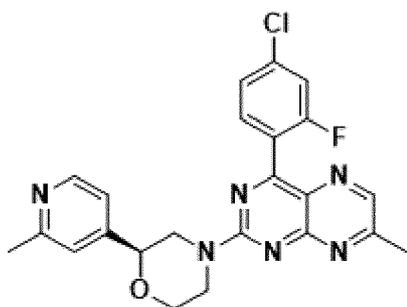
5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиразин;

- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[3,4-*b*]пиразин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2R,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин;
- 4-(2,4-дифторфенил)-7-метил-2-((2S,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин;
- 4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин;
- 4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин;
- 4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин;
- 4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S,6R)-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин; или
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S,6R)-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[3,4-*b*]пиразин.

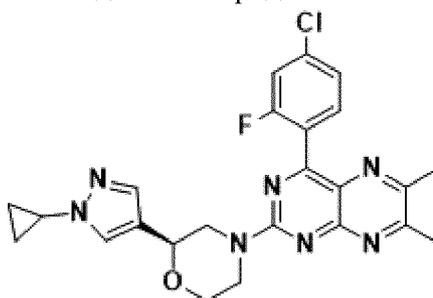
В настоящем документе в качестве варианта реализации 44 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом указанное соединение представляет собой



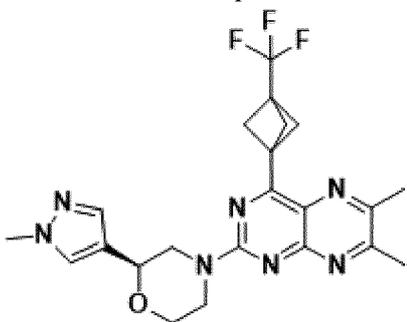
В настоящем документе в качестве варианта реализации 45 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом указанное соединение представляет собой



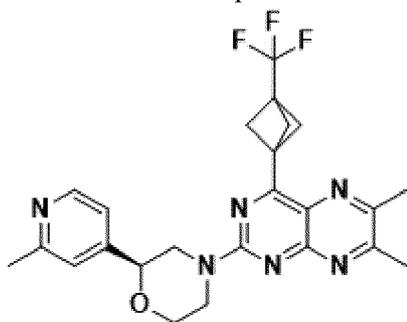
В настоящем документе в качестве варианта реализации 46 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом указанное соединение представляет собой



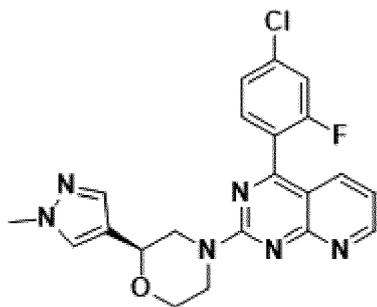
В настоящем документе в качестве варианта реализации 47 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом указанное соединение представляет собой



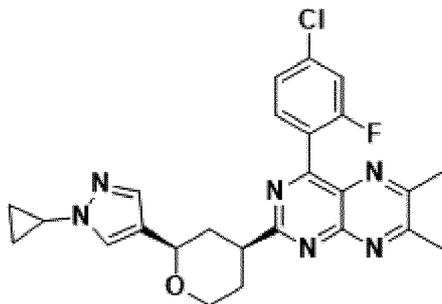
В настоящем документе в качестве варианта реализации 48 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом указанное соединение представляет собой



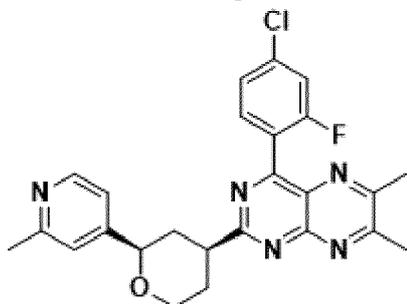
В настоящем документе в качестве варианта реализации 49 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом указанное соединение представляет собой



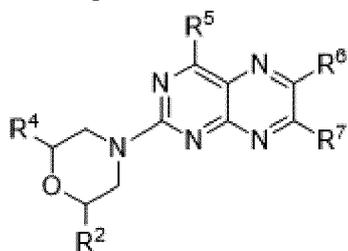
В настоящем документе в качестве варианта реализации 50 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом указанное соединение представляет собой



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



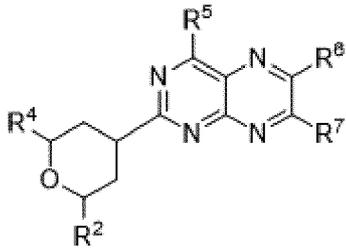
В настоящем документе в качестве варианта реализации 52 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Ша:



Ша, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

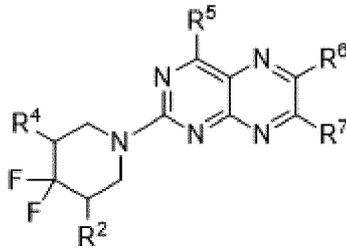
В настоящем документе в качестве варианта реализации 53 предложено соединение

согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Шб:



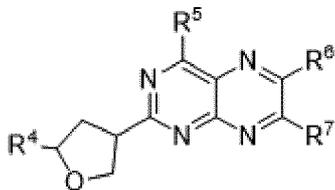
Шб, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 54 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Шс:



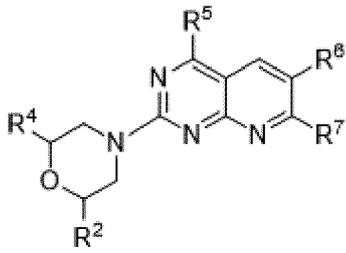
Шс, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 55 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Шд:



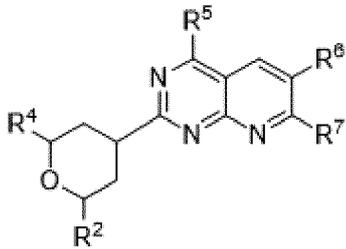
Шд, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 56 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IVa:



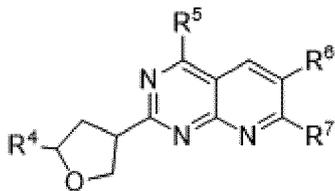
IVa, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 57 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IVb:



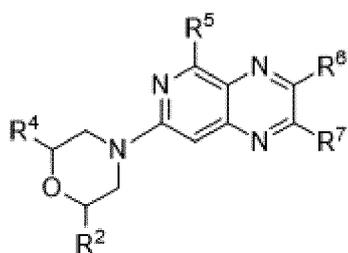
IVb, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 58 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IVc:



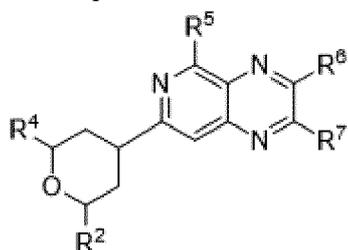
IVc, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 59 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Va:



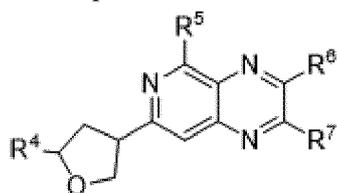
Va, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 60 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Vb:



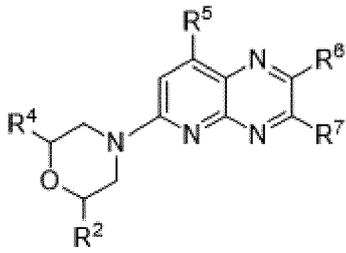
Vb, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 61 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Vc:



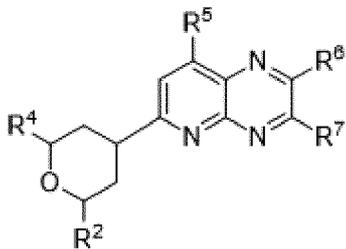
Vc, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 62 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы VIa:



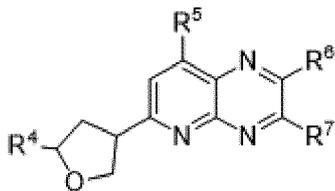
VIa, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 63 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы VIb:



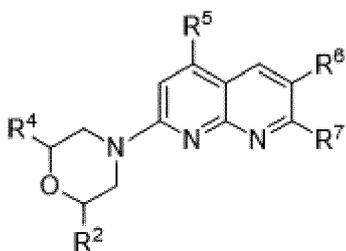
VIb, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 64 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы VIc:



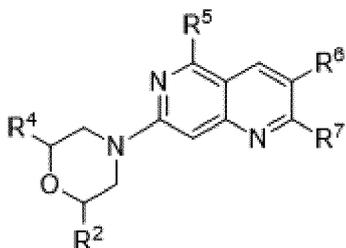
VIc, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 65 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы VII:



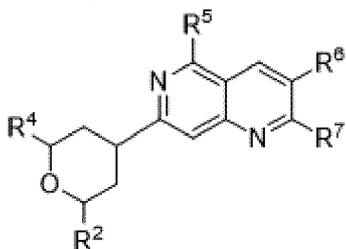
VII, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 66 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы VIIa:



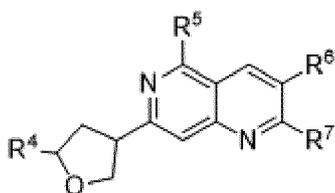
VIIa, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 67 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы VIIIb:



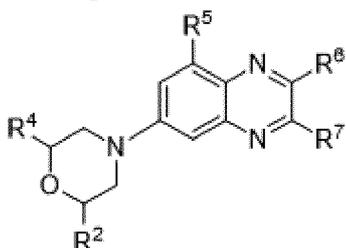
VIIIb, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 68 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы VIIIc:



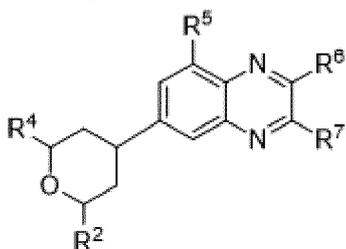
VIIIc, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 69 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IXa:



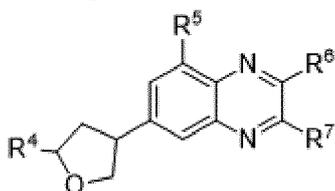
IXa, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 70 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IXb:



IXb, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

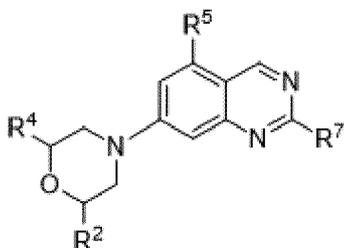
В настоящем документе в качестве варианта реализации 71 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IXc:



IXc, где каждая переменная является такой, как определено

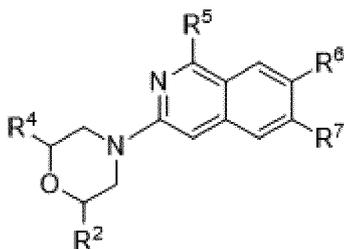
выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 72 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы X:



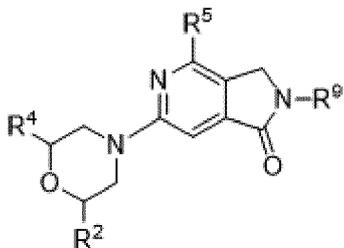
X, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 73 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы XI:



XI, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 74 предложено соединение согласно варианту реализации 1 или 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы XII:



XII, где каждая переменная является такой, как определено выше и описано в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 75 предложено соединение

согласно любому из вариантов реализации 1-74 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R^2 представляет собой H или метил.

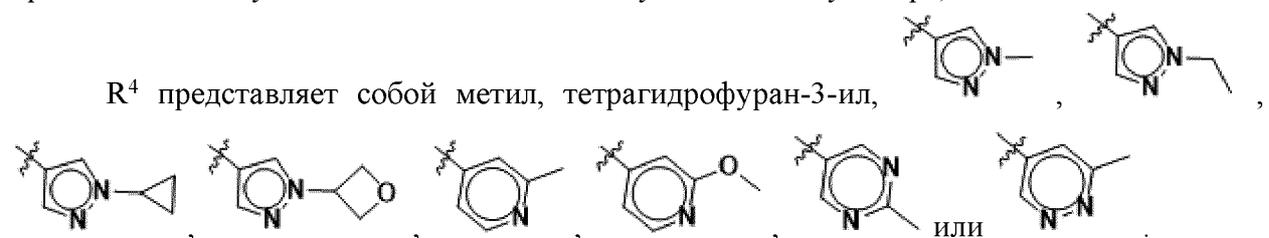
В настоящем документе в качестве варианта реализации 76 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-74 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R^2 представляет собой H.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 77 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-74 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R^2 представляет собой метил.

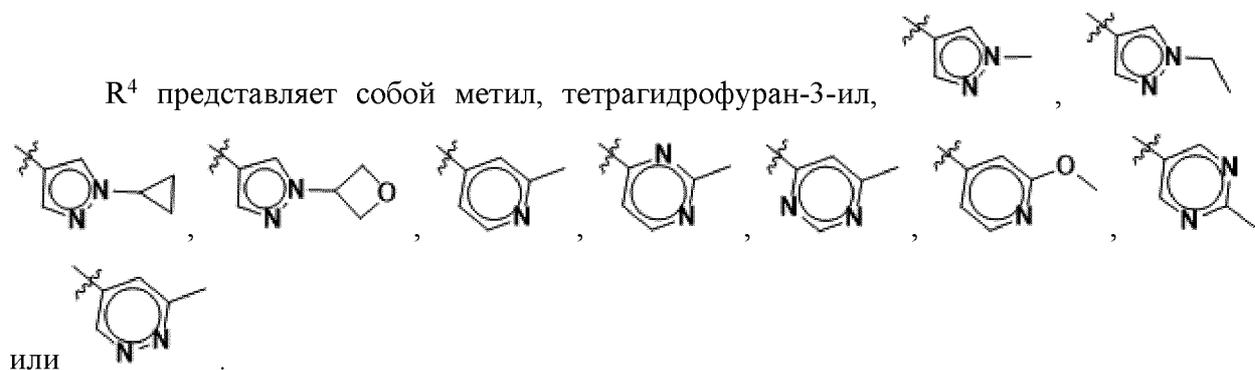
В настоящем документе в качестве варианта реализации 78 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-77 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R^4 представляет собой 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом 5-членная гетероарильная или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкила.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 79 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-77 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R^4 представляет собой 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом 5-членная гетероарильная или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 80 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-77 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



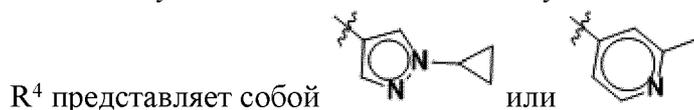
В настоящем документе в качестве варианта реализации 81 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-77 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В настоящем документе в качестве варианта реализации 82 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-77 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



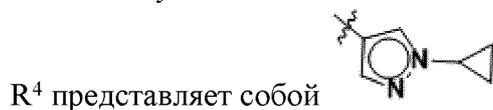
В настоящем документе в качестве варианта реализации 83 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-77 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В настоящем документе в качестве варианта реализации 84 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-77 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В настоящем документе в качестве варианта реализации 85 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-77 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В настоящем документе в качестве варианта реализации 86 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-77 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В настоящем документе в качестве варианта реализации 87 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8}

трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или $-\text{OCH}_2-(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$,

при этом C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, и

азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и $-\text{OCH}_2-(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$ дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой C_{5-8} спироалкил, необязательно замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой C_{5-8} трициклоалкил, необязательно замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой циклопент-1-ен-1-ил, необязательно замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой циклогекс-1-ен-1-ил, необязательно замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой азиридин-1-ил, замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой пирролидин-1-ил, замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой пиперидин-1-ил, замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой $-\text{OCH}_2-(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 88 предложено соединение

согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R^5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный спиро[3,3]гептанил, необязательно замещенный спиро[5,2]октанил,

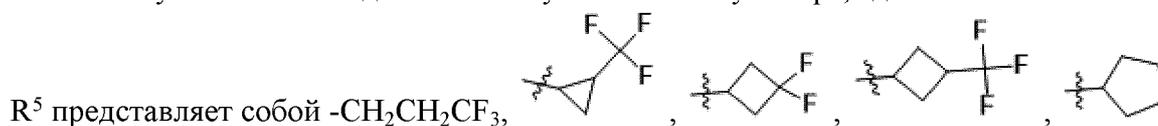


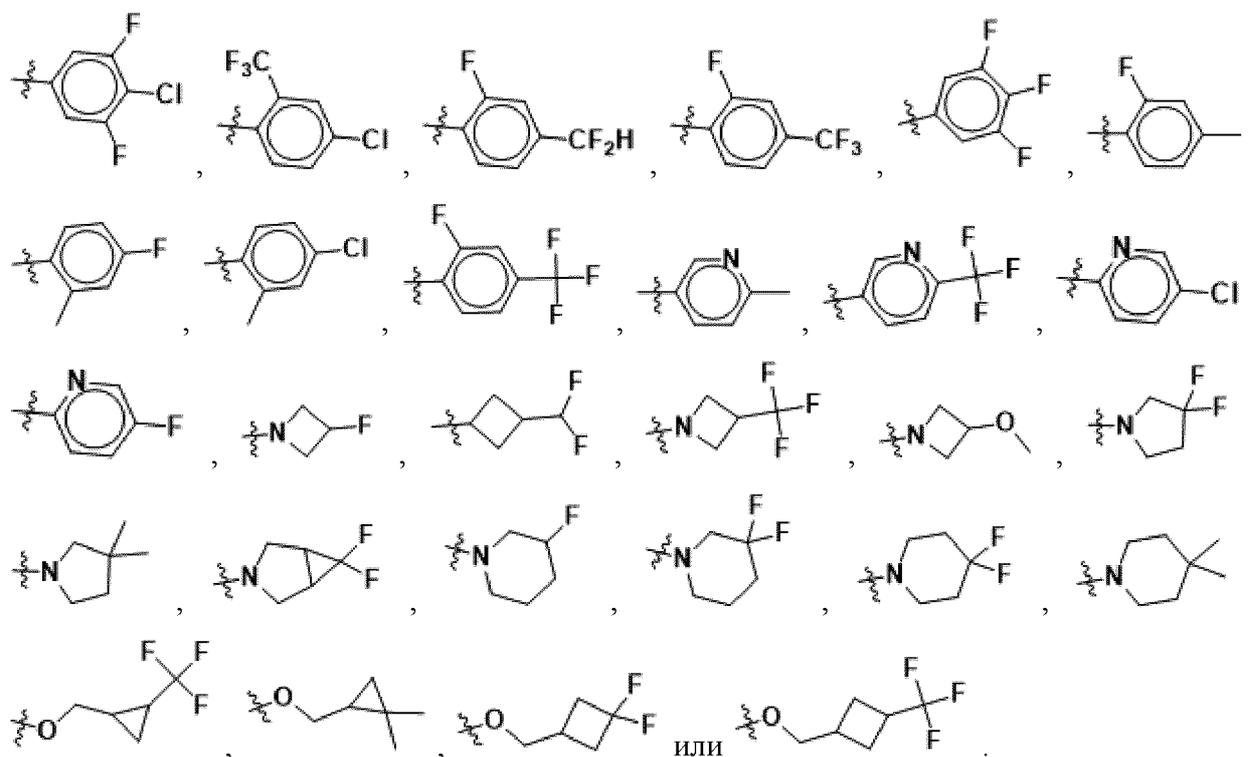
необязательно замещенный , необязательно замещенный циклопент-1-ен-1-ил, необязательно замещенный циклогекс-1-ен-1-ил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный пиридинил, замещенный азиридин-1-ил, замещенный пирролидин-1-ил, замещенный азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, замещенный пиперидин-1-ил или замещенный $-\text{OCH}_2-(\text{C}_{3-4}$ циклоалкил). В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенный спиро[3,3]гептанил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенный спиро[5,2]октанил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой



необязательно замещенный . В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенный циклопент-1-ен-1-ил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенный циклогекс-1-ен-1-ил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенный пиридинил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенный азиридин-1-ил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенный пирролидин-1-ил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенный азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенный пиперидин-1-ил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенный $-\text{OCH}_2-(\text{C}_{3-4}$ циклоалкил).

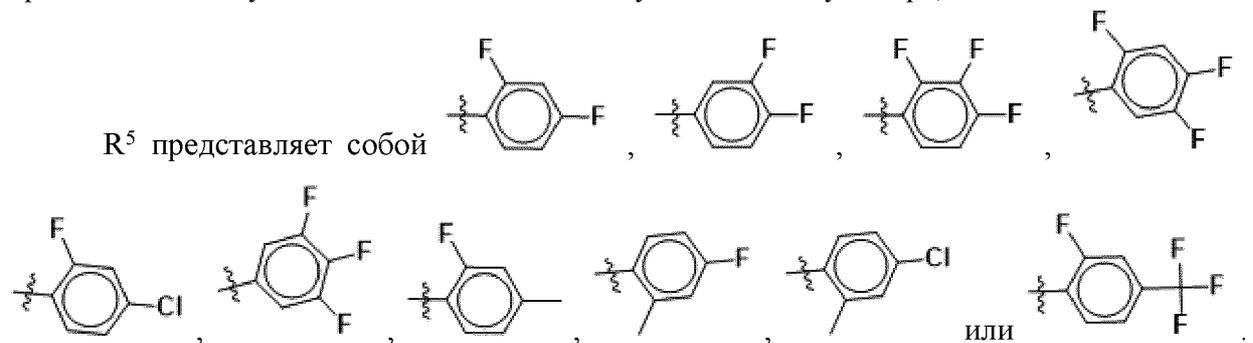
В настоящем документе в качестве варианта реализации 89 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



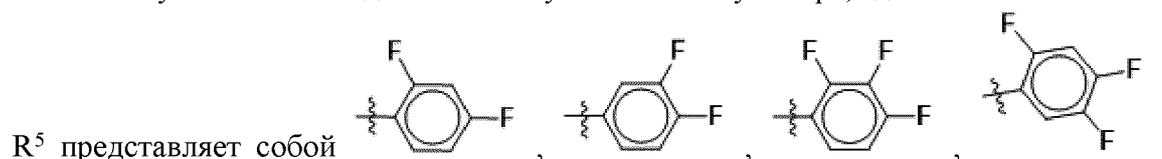


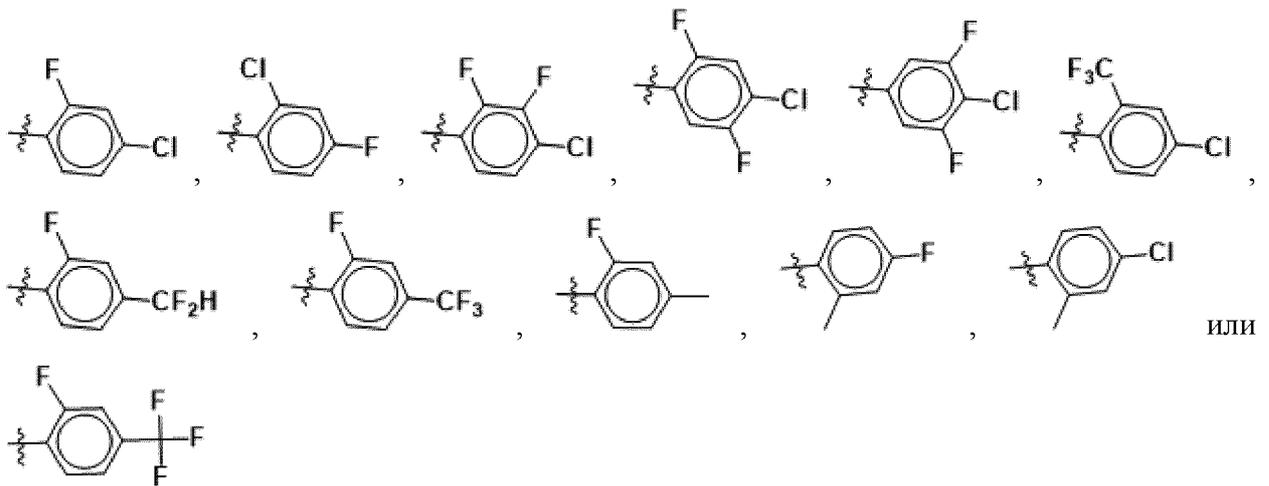
В настоящем документе в качестве варианта реализации 91 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R^5 представляет собой необязательно замещенный фенил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 92 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В настоящем документе в качестве варианта реализации 93 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где





В настоящем документе в качестве варианта реализации 94 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В настоящем документе в качестве варианта реализации 95 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В настоящем документе в качестве варианта реализации 96 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В настоящем документе в качестве варианта реализации 97 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

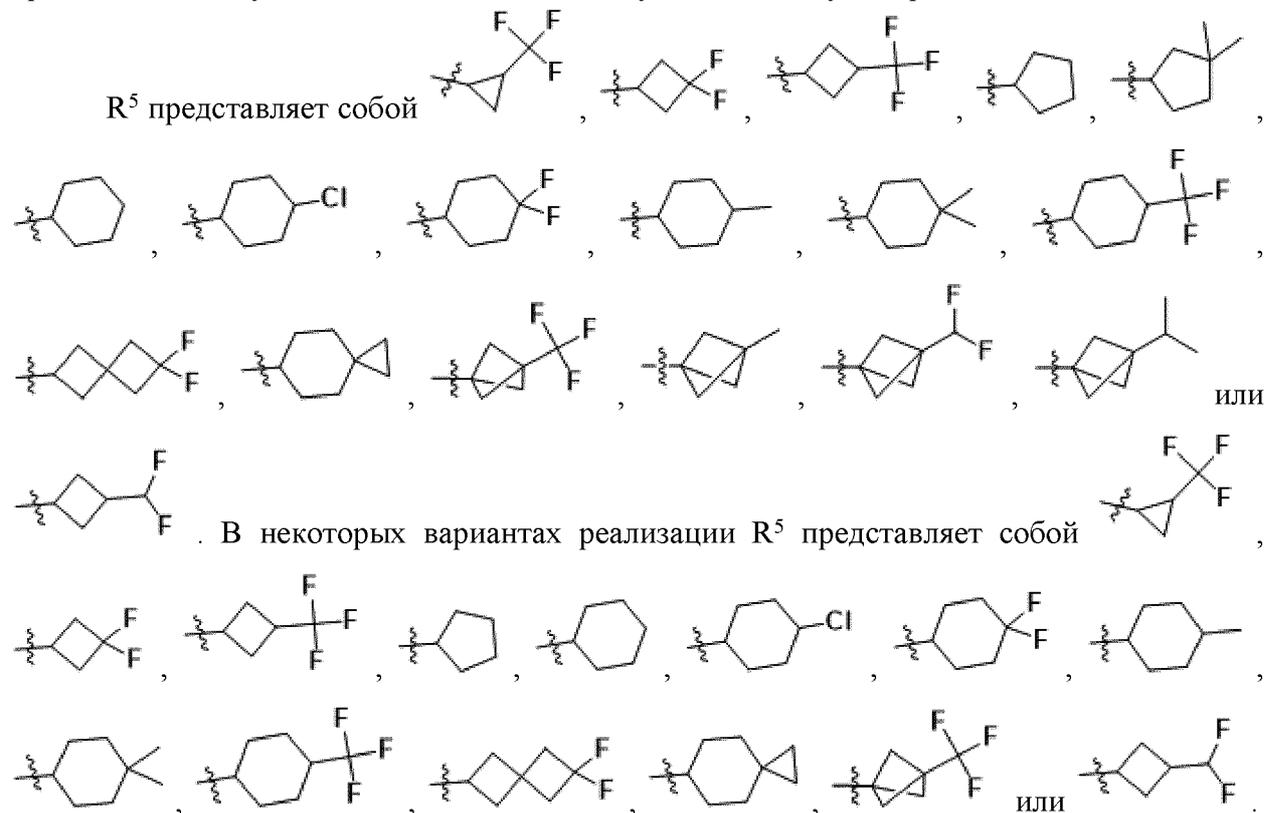


В настоящем документе в качестве варианта реализации 98 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R^5 представляет собой необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный

спиро[3,3]гептанил, необязательно замещенный спиро[5,2]октанил или необязательно



В настоящем документе в качестве варианта реализации 99 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В настоящем документе в качестве варианта реализации 100 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В настоящем документе в качестве варианта реализации 101 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

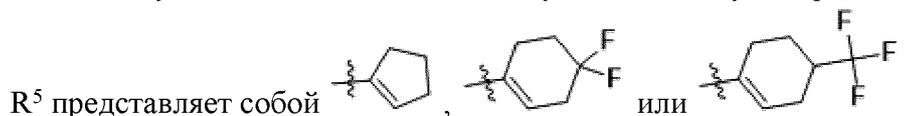


В настоящем документе в качестве варианта реализации 102 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



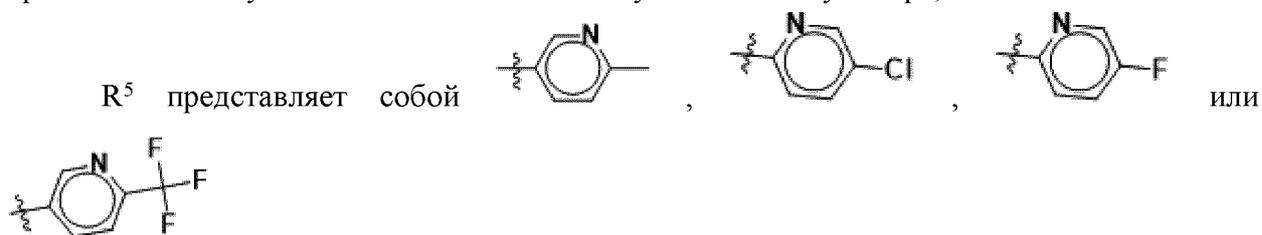
В настоящем документе в качестве варианта реализации 103 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R⁵ представляет собой необязательно замещенный циклопент-1-ен-1-ил или необязательно замещенный циклогекс-1-ен-1-ил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 104 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



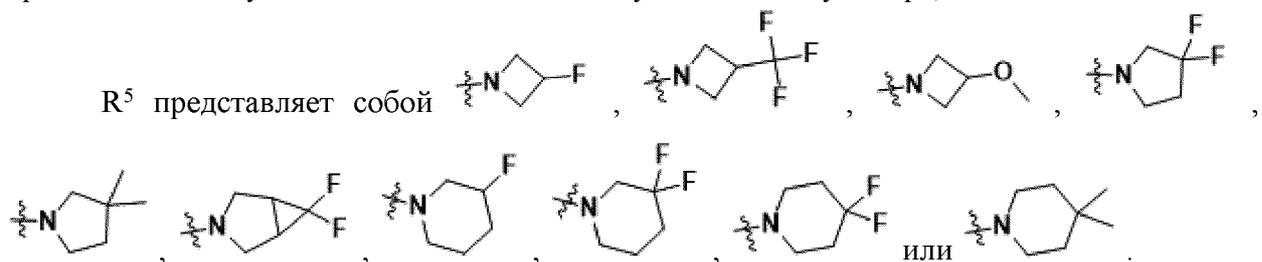
В настоящем документе в качестве варианта реализации 105 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R⁵ представляет собой необязательно замещенный пиридинил.

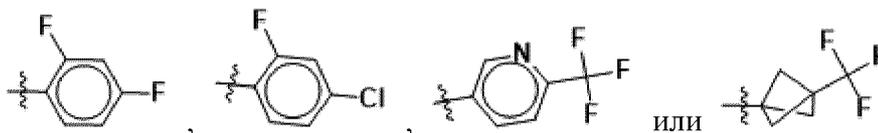
В настоящем документе в качестве варианта реализации 106 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



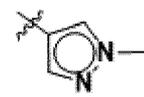
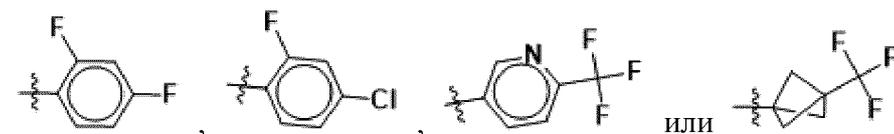
В настоящем документе в качестве варианта реализации 107 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R⁵ представляет собой замещенный азиридин-1-ил, замещенный пирролидин-1-ил, замещенный азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил или замещенный пиперидин-1-ил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 108 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

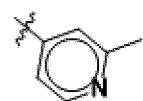
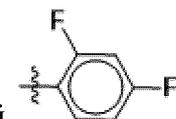
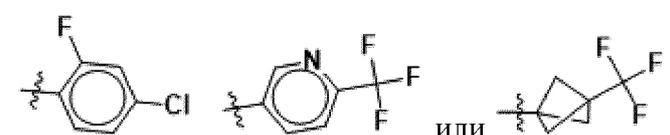


представляет собой  ; R⁶ представляет собой H или метил, и R⁷ представляет собой метил.

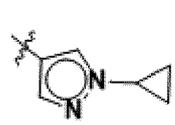
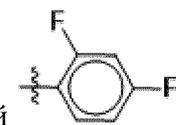
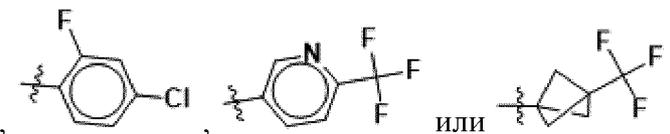
В настоящем документе в качестве варианта реализации 127 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-125125 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R² представляет собой H или метил; R⁴ представляет собой  ; R⁵ представляет собой  ; R⁶ представляет собой H или метил, и R⁷ представляет собой метил.

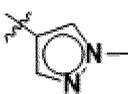
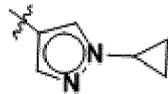
В настоящем документе в качестве варианта реализации 128 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-125 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R² представляет

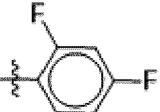
собой H или метил; R⁴ представляет собой  ; R⁵ представляет собой  ,  ; R⁶ представляет собой H или метил, и R⁷ представляет собой метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 129 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-125 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R² представляет

собой H или метил; R⁴ представляет собой  ; R⁵ представляет собой  ,  ; R⁶ представляет собой H или метил, и R⁷ представляет собой метил.

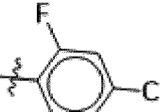
В настоящем документе в качестве варианта реализации 130 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-125 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R² представляет

собой H или метил; R⁴ представляет собой ,  или ; R⁵

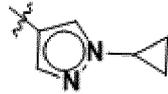
представляет собой ; R⁶ представляет собой H или метил, и R⁷ представляет собой метил.

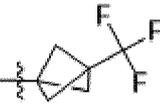
В настоящем документе в качестве варианта реализации 131 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-125 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R² представляет

собой H или метил; R⁴ представляет собой ,  или ; R⁵

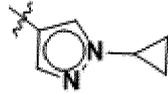
представляет собой ; R⁶ представляет собой H или метил, и R⁷ представляет собой метил.

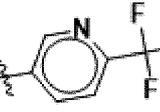
В настоящем документе в качестве варианта реализации 132 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-125 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R² представляет

собой H или метил; R⁴ представляет собой ,  или ; R⁵

представляет собой ; R⁶ представляет собой H или метил, и R⁷ представляет собой метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 133 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-125 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R² представляет

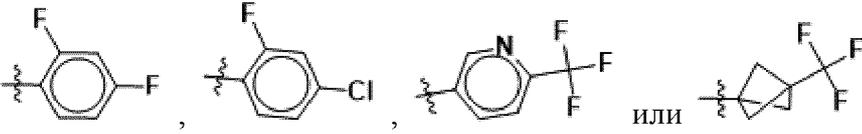
собой H или метил; R⁴ представляет собой ,  или ; R⁵

представляет собой ; R⁶ представляет собой H или метил, и R⁷ представляет собой метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 134 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-125 или его таутомер, или фармацевтически

приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R^2 представляет

собой H или метил; R^4 представляет собой  ; R^5

представляет собой  ; и R^9 представляет собой метил, этил или изопропил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 135 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-131 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где по меньшей мере один атом водорода в соединении представляет собой атом дейтерия.

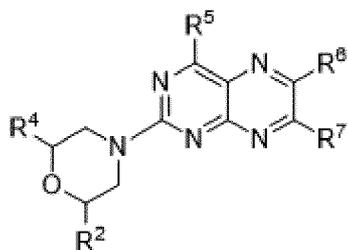
В настоящем документе в качестве варианта реализации 136 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-131 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где по меньшей мере одна C_1 - C_6 алкильная группа в соединении замещена по меньшей мере одним атомом дейтерия.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 137 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-109 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R^6 представляет собой $-CD_3$.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 138 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-109 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R^7 представляет собой $-CD_3$.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 139 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-109 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где R^6 и R^7 оба представляют собой $-CD_3$.

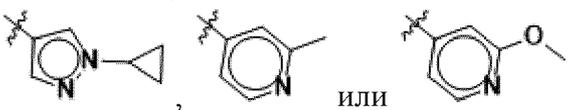
В настоящем документе в качестве варианта реализации 140 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IIIa



IIIa;

где

R^2 представляет собой H или метил;

R^4 представляет собой  ;

R^5 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил),

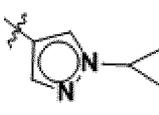
при этом C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, и

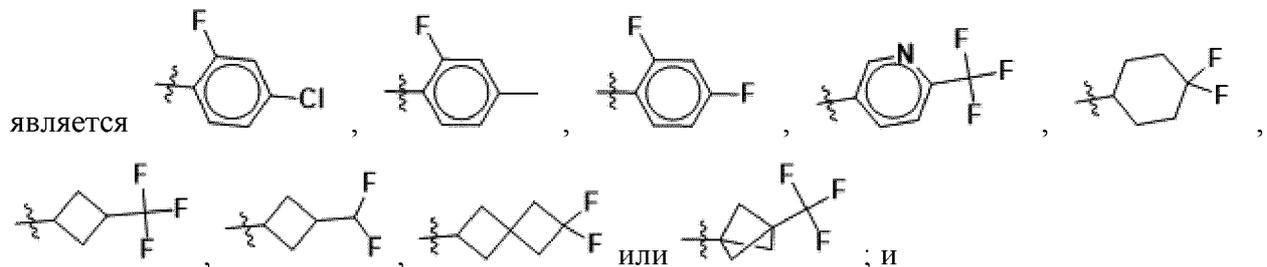
азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси;

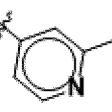
R^6 представляет собой H или метил; и

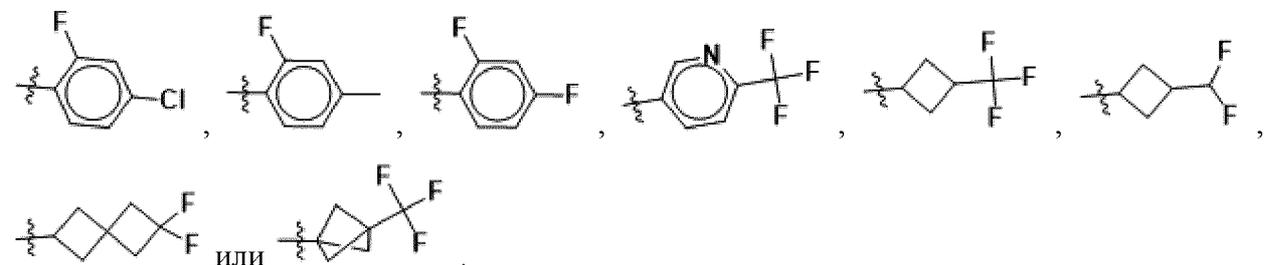
R^7 представляет собой метил;

при условии, что:

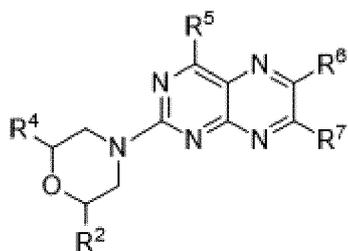
если R^4 представляет собой  , и R^2 представляет собой H, то R^5 не

является  ; и

если R^4 представляет собой  , и R^2 представляет собой H, то R^5 не является

 .

В настоящем документе в качестве варианта реализации 141 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Ша



IIIa;

где

R² представляет собой H или метил;

R⁴ представляет собой  ;

R⁵ представляет собой C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил),

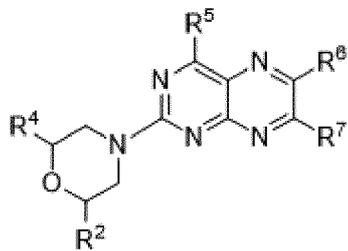
при этом C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила, и

азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и C₁₋₃ алкокси;

R⁶ представляет собой H или метил; и

R⁷ представляет собой метил.

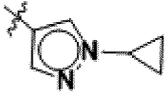
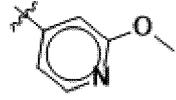
В настоящем документе в качестве варианта реализации 142 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IIIa



IIIa;

где

R² представляет собой метил;

R⁴ представляет собой  ,  или  ;

R⁵ представляет собой C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил,

пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или $-\text{OCH}_2-(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил),

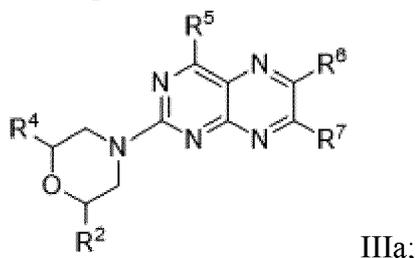
при этом C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, и

азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и $-\text{OCH}_2-(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой Н или метил; и

R^7 представляет собой метил.

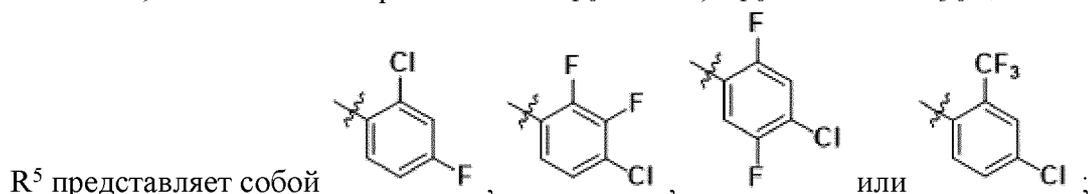
В настоящем документе в качестве варианта реализации 143 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IIIa



где

R^2 представляет собой Н или метил;

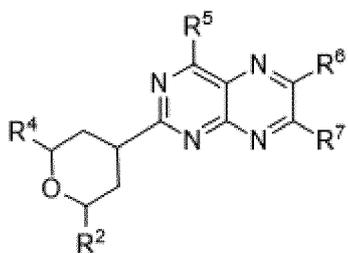
R^4 представляет собой 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом 5-членная гетероарильная или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкила;



R^6 представляет собой Н или метил; и

R^7 представляет собой метил.

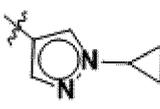
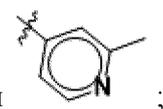
В настоящем документе в качестве варианта реализации 144 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IIIb



IIIb;

где

R^2 представляет собой H или метил;

R^4 представляет собой  или  ;

R^5 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил),

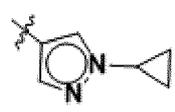
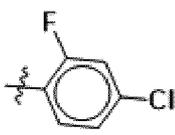
при этом C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, и

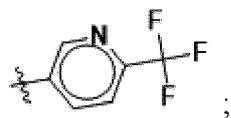
азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси;

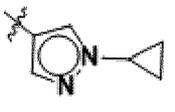
R^6 представляет собой H или метил; и

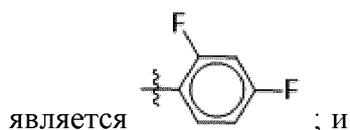
R^7 представляет собой метил;

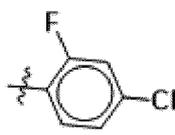
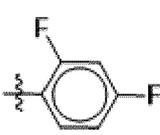
при условии, что:

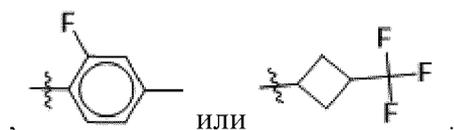
если R^4 представляет собой  , то R^5 не является  или



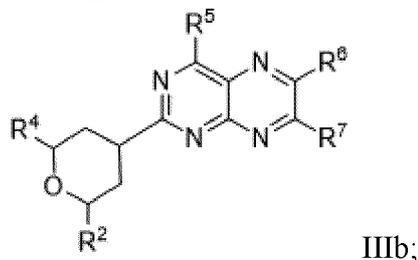
если R^4 представляет собой  , и R^2 представляет собой H, то R^5 не



если R^4 представляет собой  , то R^5 не является  , 



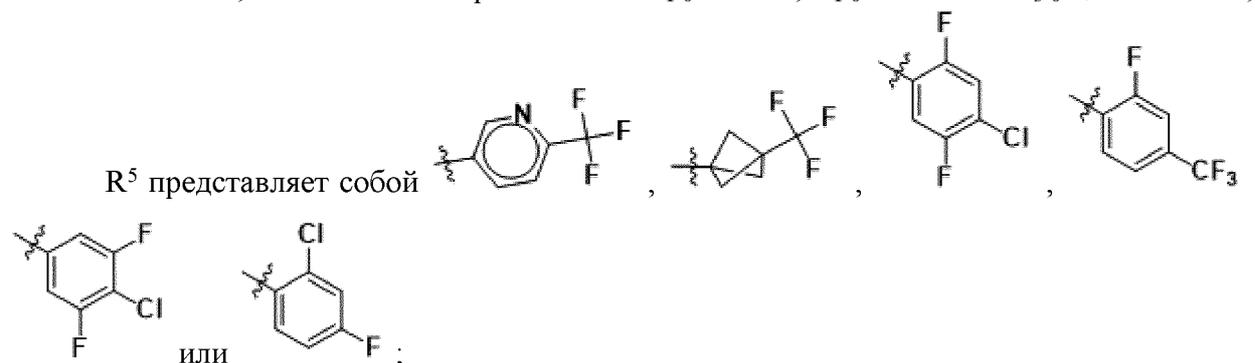
В настоящем документе в качестве варианта реализации 145 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IIIb



где

R² представляет собой H или метил;

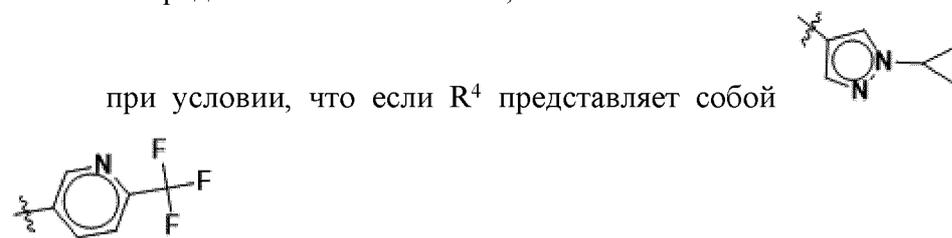
R⁴ представляет собой 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом 5-членная гетероарильная или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси и C₃₋₆ циклоалкила;



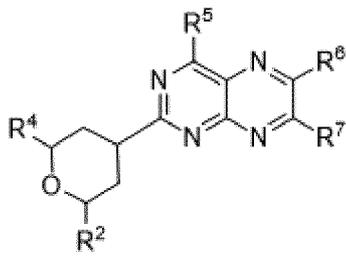
R⁶ представляет собой H или метил; и

R⁷ представляет собой метил;

при условии, что если R⁴ представляет собой



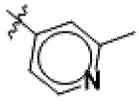
В настоящем документе в качестве варианта реализации 146 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IIIb

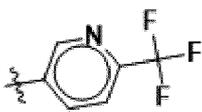
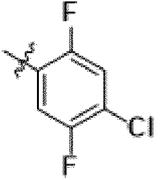
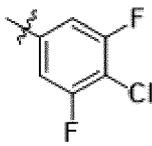
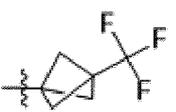


IIIb;

где

R² представляет собой H или метил;

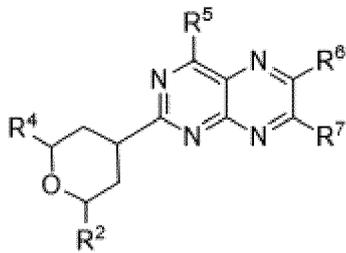
R⁴ представляет собой  ;

R⁵ представляет собой  ,  ,  или  ;

R⁶ представляет собой H или метил; и

R⁷ представляет собой метил.

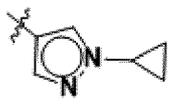
В настоящем документе в качестве варианта реализации 147 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IIIb

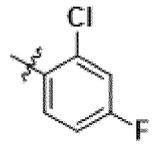
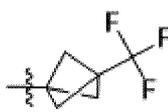


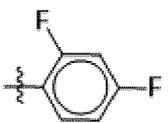
IIIb;

где

R² представляет собой H или метил;

R⁴ представляет собой  ;

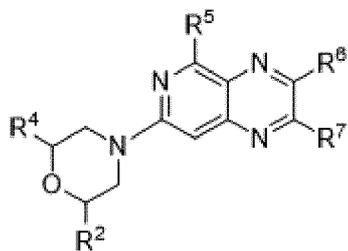
R⁵ представляет собой  или  ; или R⁵ представляет собой

 , если R² представляет собой метил;

R⁶ представляет собой H или метил; и

R⁷ представляет собой метил.

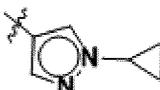
В настоящем документе в качестве варианта реализации 148 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Va



Va;

где

R² представляет собой H или метил;

R⁴ представляет собой  или  ;

R⁵ представляет собой C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил),

при этом C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила, и

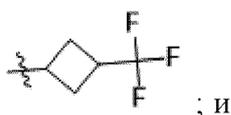
азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и C₁₋₃ алкокси;

R⁶ представляет собой H или метил; и

R⁷ представляет собой метил;

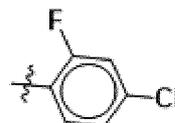
при условии, что:

если R⁶ представляет собой Me, и R² представляет собой H, то R⁵ не является

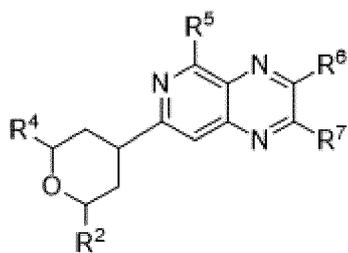


; и

если R² и R⁶ оба представляют собой H, то R⁵ не является



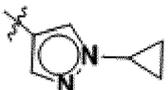
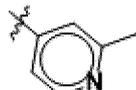
В настоящем документе в качестве варианта реализации 149 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Vb



Vb;

где

R² представляет собой H или метил;

R⁴ представляет собой  или  ;

R⁵ представляет собой C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил),

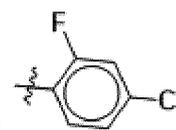
при этом C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила, и

азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и C₁₋₃ алкокси;

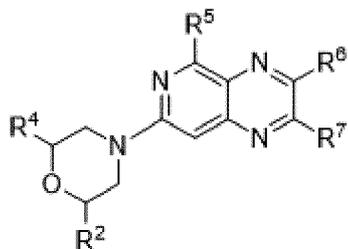
R⁶ представляет собой H или метил; и

R⁷ представляет собой метил;

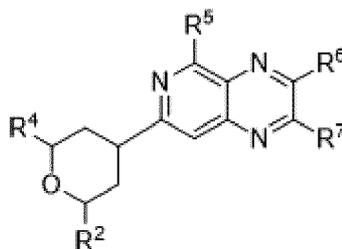
при условии, что если R² представляет собой H, то R⁵ не является



В настоящем документе в качестве варианта реализации 150 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Va или Vb



Va



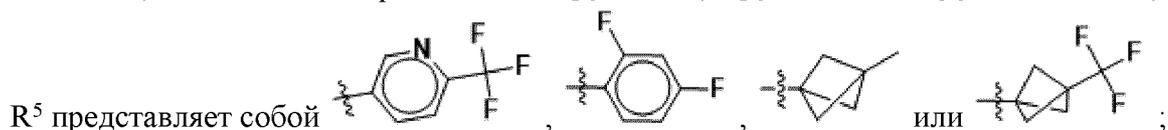
Vb;

где

R² представляет собой H или метил;

R⁴ представляет собой 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом

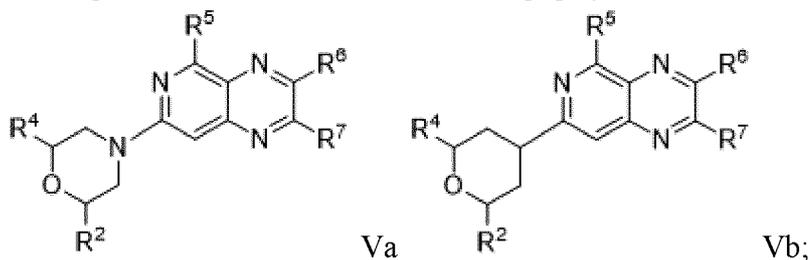
5-членная гетероарильная или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси и C₃₋₆ циклоалкила;



R⁶ представляет собой H или метил; и

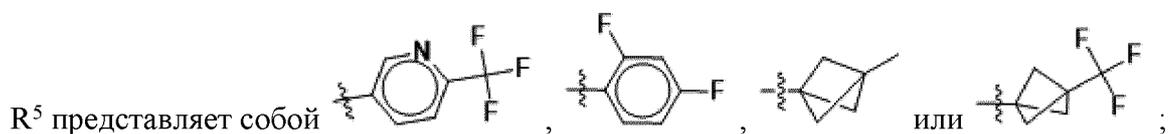
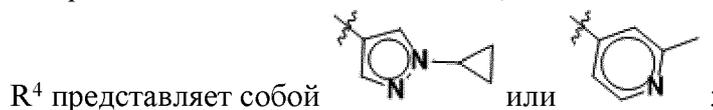
R⁷ представляет собой метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 151 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Va или Vb



где

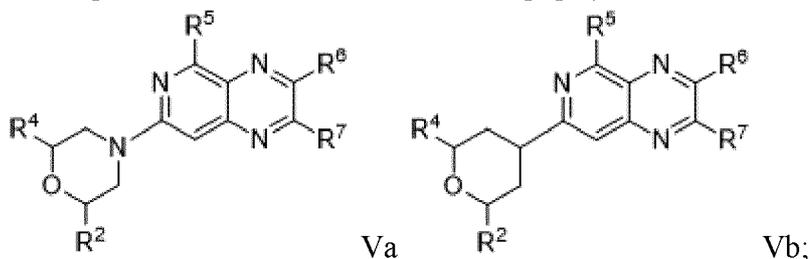
R² представляет собой H или метил;



R⁶ представляет собой H или метил; и

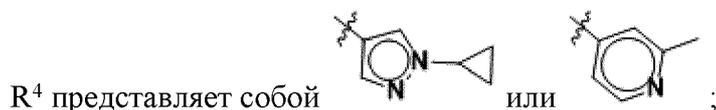
R⁷ представляет собой метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 152 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Va или Vb



где

R² представляет собой метил;



R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или - OCH_2 -(C_{3-6} циклоалкил),

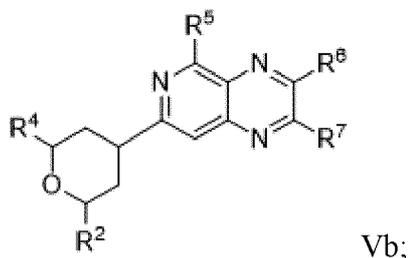
при этом C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, и

азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и - OCH_2 -(C_{3-6} циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой H или метил; и

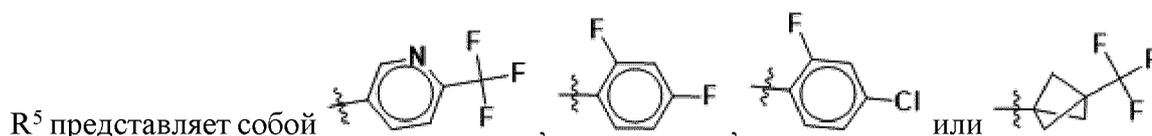
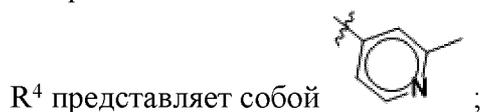
R^7 представляет собой метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 153 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Vb



где

R^2 представляет собой H или метил;

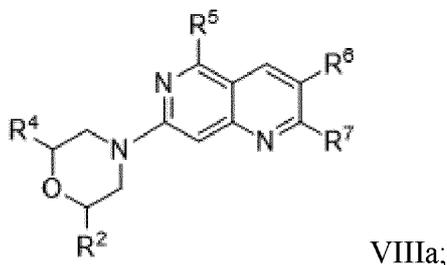


R^6 представляет собой H или метил; и

R^7 представляет собой метил;



В настоящем документе в качестве варианта реализации 154 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы VIIIa



где

R² представляет собой H или метил;

R⁴ представляет собой ;

R⁵ представляет собой C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил),

при этом C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила, и

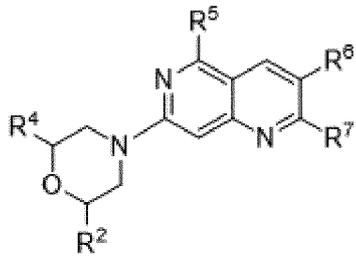
азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и C₁₋₃ алкокси;

R⁶ представляет собой H или метил; и

R⁷ представляет собой Me;

при условии, что R⁵ не является .

В настоящем документе в качестве варианта реализации 155 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы VIIIa

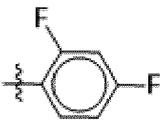
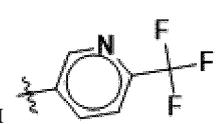


VIIIa;

где

R² представляет собой H или метил;

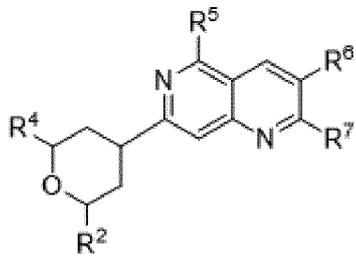
R⁴ представляет собой  ;

R⁵ представляет собой  или  ;

R⁶ представляет собой H или метил; и

R⁷ представляет собой метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 156 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы VIIIб



VIIIб;

где

R² представляет собой H или метил;

R⁴ представляет собой 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом 5-членная гетероарильная или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси и C₃₋₆ циклоалкила;

R⁵ представляет собой C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил),

при этом C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила, и

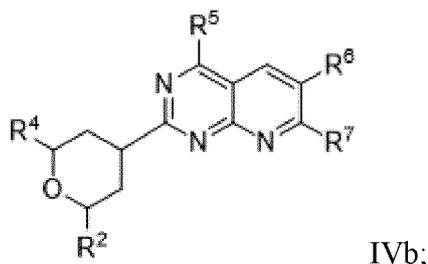
азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и

$-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой H или метил; и

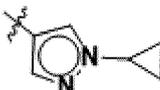
R^7 представляет собой метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 157 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IVb



где

R^2 представляет собой H или метил;

R^4 представляет собой  или  ;

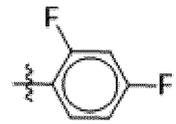
R^5 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил),

при этом C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, и

азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси;

R^6 представляет собой H или метил; и

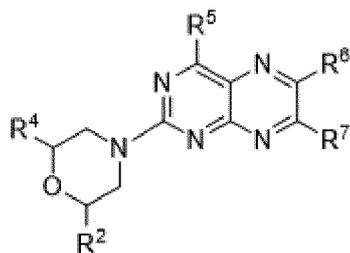
R^7 представляет собой Me;

при условии, что если R^2 представляет собой H, то R^5 не является  ,



В настоящем документе в качестве варианта реализации 158 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически

приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Ша

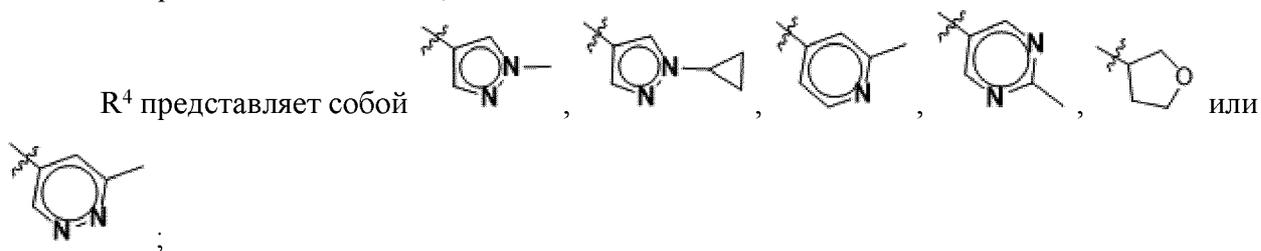


Ша;

где

R² представляет собой H;

R⁴ представляет собой



R⁵ представляет собой C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил),

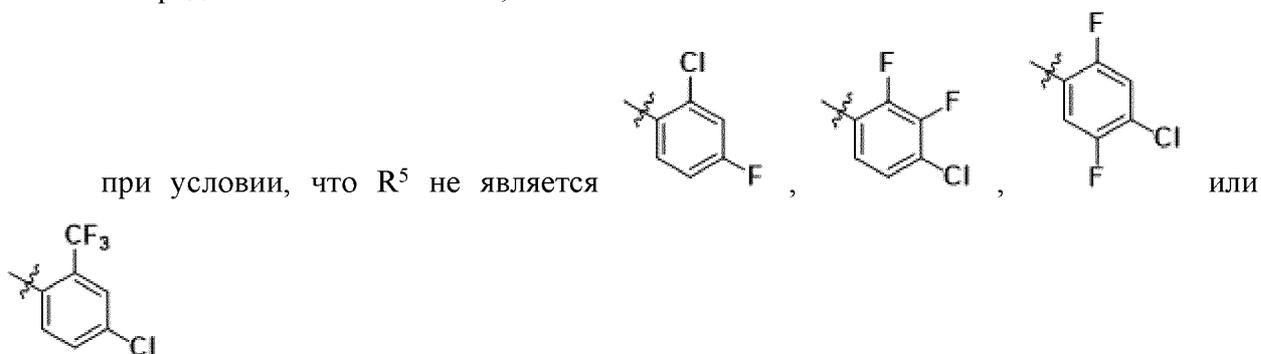
при этом C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила, и

азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и C₁₋₃ алкокси;

R⁶ представляет собой H или метил; и

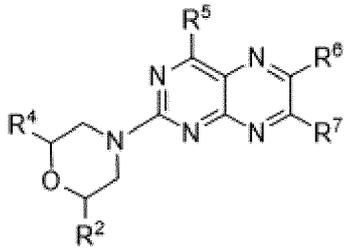
R⁷ представляет собой метил;

при условии, что R⁵ не является



В настоящем документе в качестве варианта реализации 159 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное

В настоящем документе в качестве варианта реализации 160 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Ша

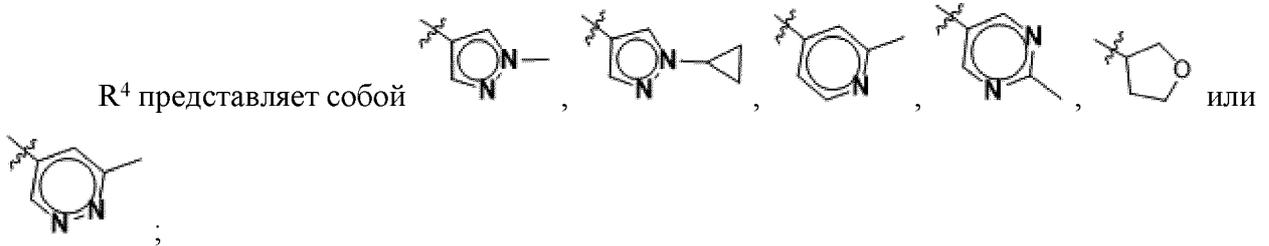


Ша;

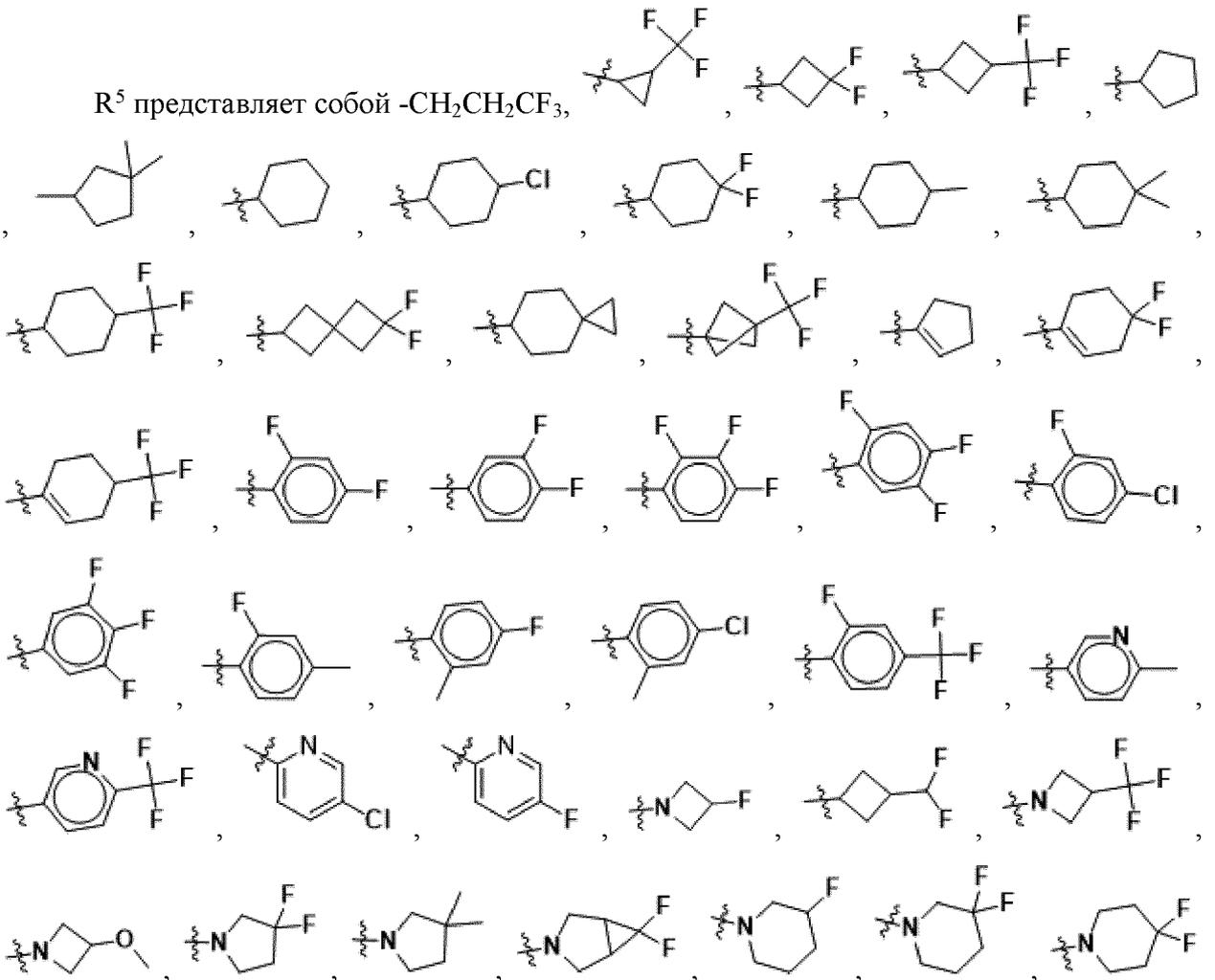
где

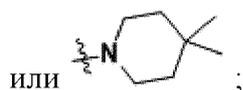
R^2 представляет собой H;

R^4 представляет собой



R^5 представляет собой $-CH_2CH_2CF_3$,

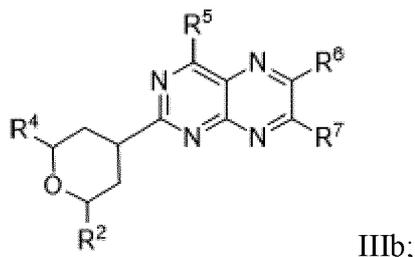




R^6 представляет собой H или метил; и

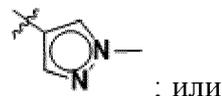
R^7 представляет собой метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 161 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Шб

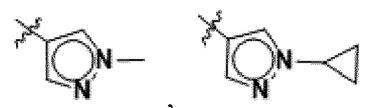


где

R^2 представляет собой Me, и R^4 представляет собой



R^2 представляет собой H, и R^4 представляет собой



R^5 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил),

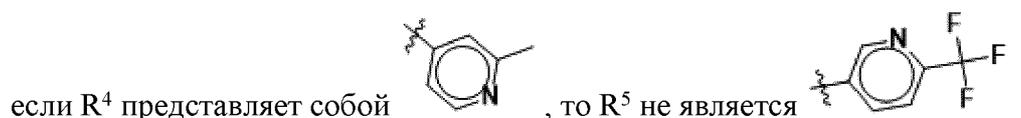
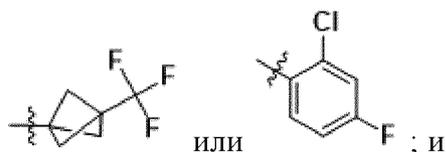
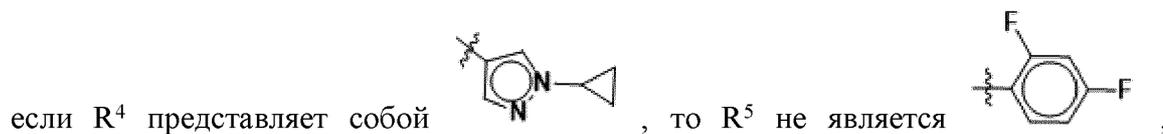
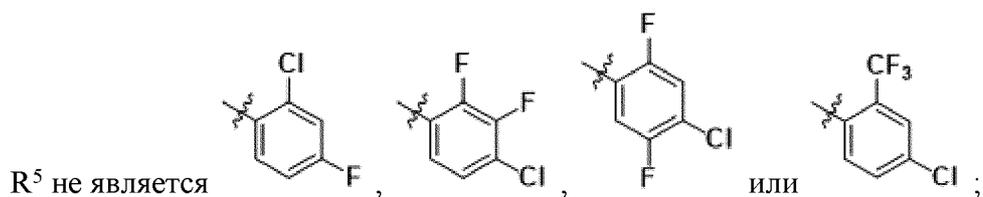
при этом C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, и

азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси;

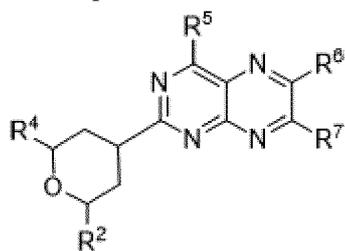
R^6 представляет собой H или метил; и

R^7 представляет собой метил;

при условии, что:



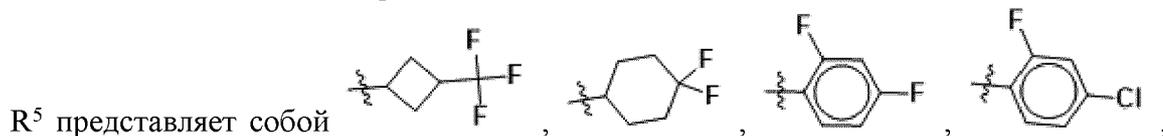
В настоящем документе в качестве варианта реализации 162 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Шб



где

R^2 представляет собой H или метил;

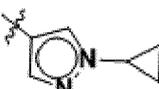
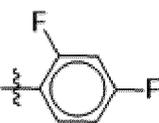
R^4 представляет собой 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом 5-членная гетероарильная или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкила;

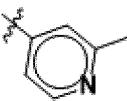
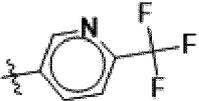


R^6 представляет собой H или метил; и

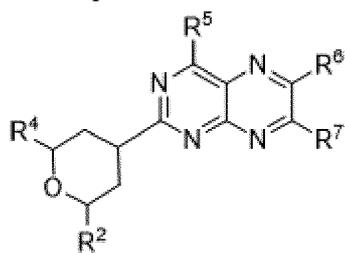
R^7 представляет собой метил;

при условии, что:

если R^4 представляет собой , то R^5 не является  ; и

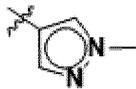
если R^4 представляет собой , то R^5 не является .

В настоящем документе в качестве варианта реализации 163 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Шб



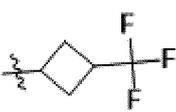
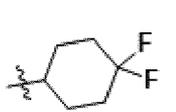
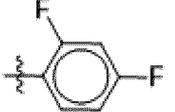
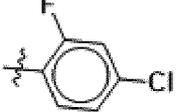
Шб;

где

R^2 представляет собой Me, и R^4 представляет собой  ; или

R^2 представляет собой H, и R^4 представляет собой , ,



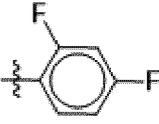
R^5 представляет собой , , , ,

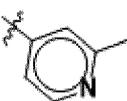
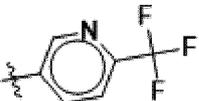


R^6 представляет собой H или метил; и

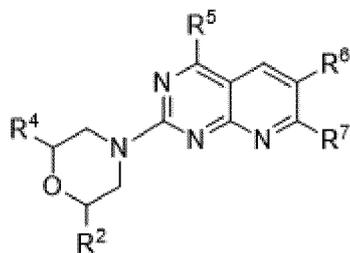
R^7 представляет собой метил;

при условии, что:

если R^4 представляет собой , то R^5 не является  ; и

если R^4 представляет собой , то R^5 не является .

В настоящем документе в качестве варианта реализации 164 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IVa

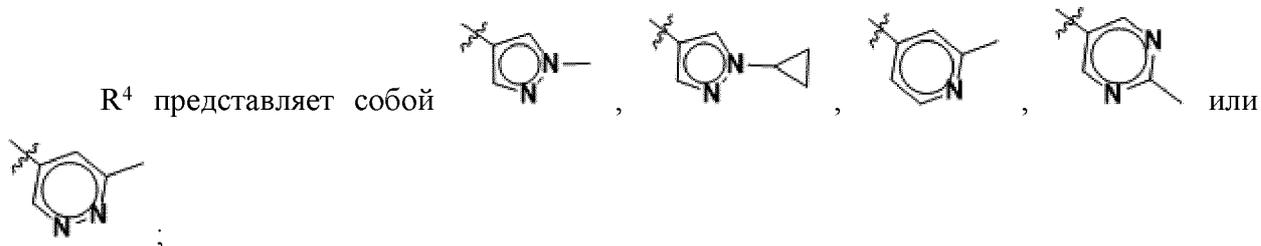


IVa;

где

R² представляет собой H или метил;

R⁴ представляет собой



R⁵ представляет собой C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил),

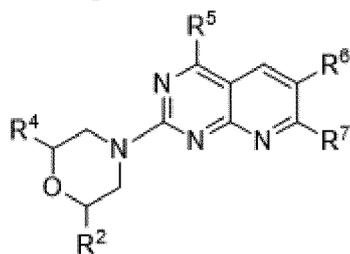
при этом C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила, и

азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и C₁₋₃ алкокси;

R⁶ представляет собой H или метил; и

R⁷ представляет собой Me, Cl или этил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 165 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IVa

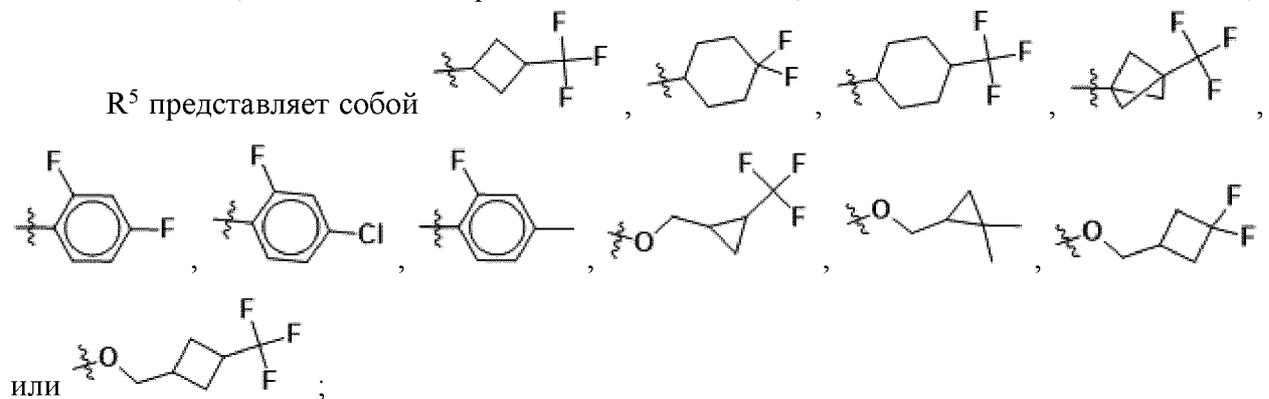


IVa;

где

R^2 представляет собой H или метил;

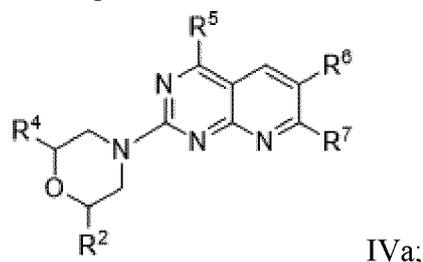
R^4 представляет собой 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом 5-членная гетероарильная или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкила;



R^6 представляет собой H или метил; и

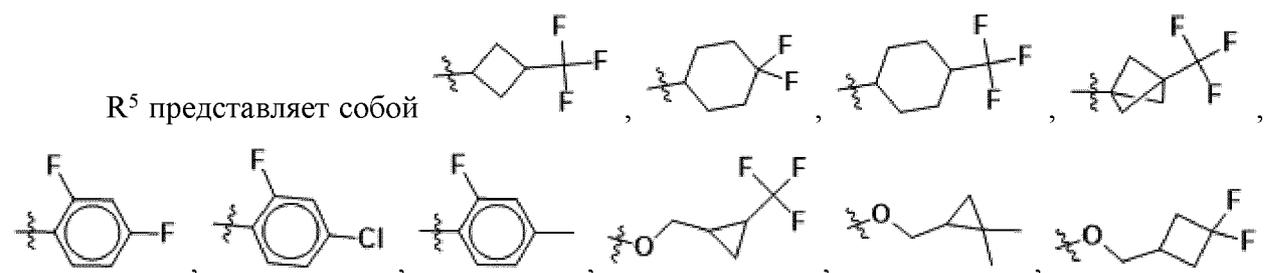
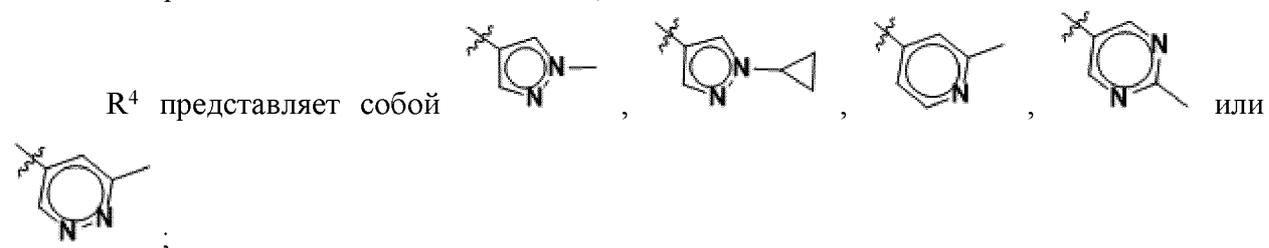
R^7 представляет собой Me, Cl или этил.

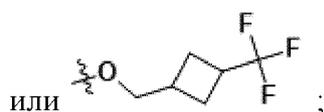
В настоящем документе в качестве варианта реализации 166 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы IVa



где

R^2 представляет собой H или метил;

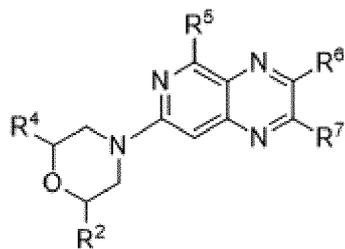




R^6 представляет собой H или метил; и

R^7 представляет собой Me, Cl или этил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 167 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Va

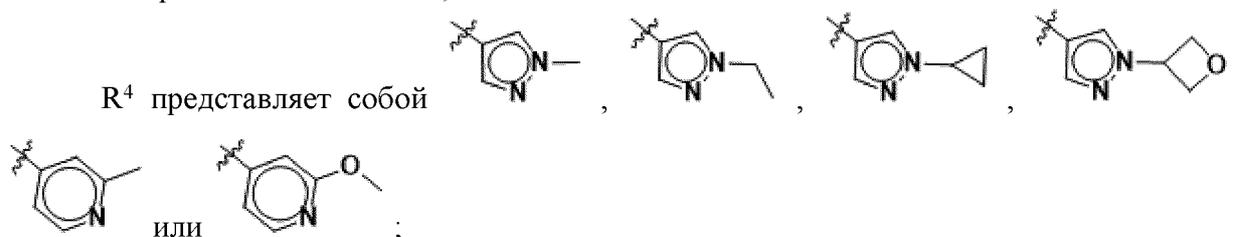


Va;

где

R^2 представляет собой H;

R^4 представляет собой



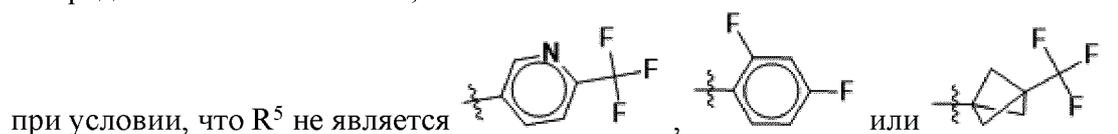
R^5 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил),

при этом C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, и

азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси;

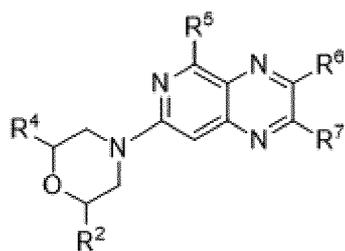
R^6 представляет собой H или метил; и

R^7 представляет собой метил;



В настоящем документе в качестве варианта реализации 168 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически

приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Va

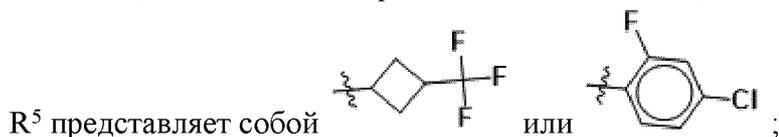


Va;

где

R² представляет собой H;

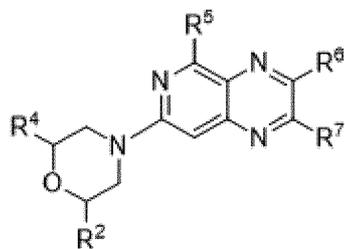
R⁴ представляет собой 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом 5-членная гетероарильная или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси и C₃₋₆ циклоалкила;



R⁶ представляет собой H или метил; и

R⁷ представляет собой метил.

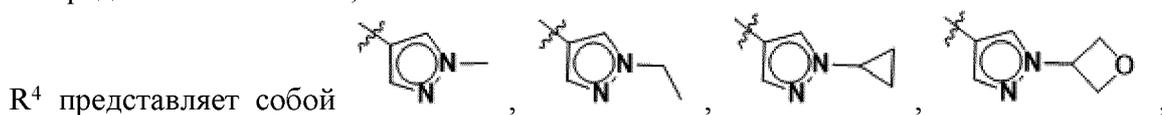
В настоящем документе в качестве варианта реализации 169 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Va



Va;

где

R² представляет собой H;

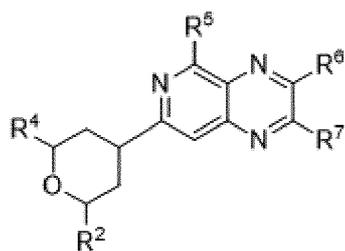


R⁶ представляет собой H или метил; и

R⁷ представляет собой метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 170 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически

приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Vb



Vb;

где

R² представляет собой H;

R⁴ представляет собой , или ;

R⁵ представляет собой C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил),

при этом C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила, и

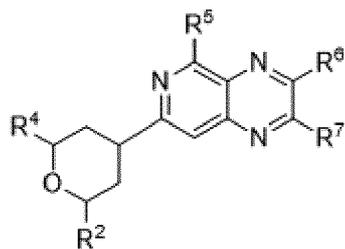
азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и C₁₋₃ алкокси;

R⁶ представляет собой H или метил; и

R⁷ представляет собой метил;

при условии, что R⁵ не является .

В настоящем документе в качестве варианта реализации 171 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Vb

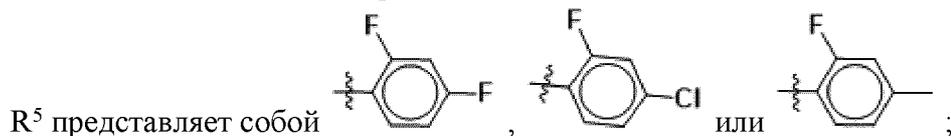


Vb;

где

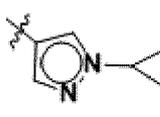
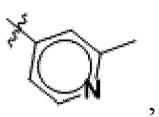
R² представляет собой H;

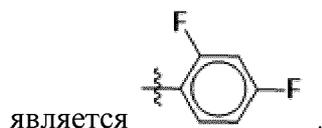
R^4 представляет собой 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом 5-членная гетероарильная или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкила;



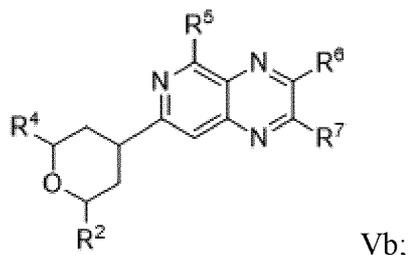
R^6 представляет собой H или метил; и

R^7 представляет собой метил;

при условии, что если R^4 представляет собой  или  , то R^5 не

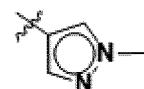
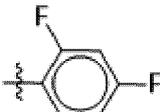


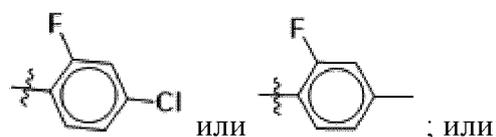
В настоящем документе в качестве варианта реализации 172 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы Vb

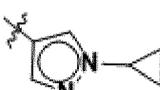


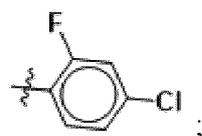
где

R^2 представляет собой H;

R^4 представляет собой  , и R^5 представляет собой  ,



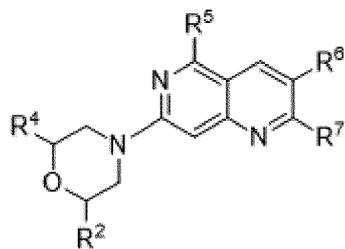
R^4 представляет собой  или  , и R^5 представляет собой



R^6 представляет собой H или метил; и

R^7 представляет собой метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 173 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы VIIIa

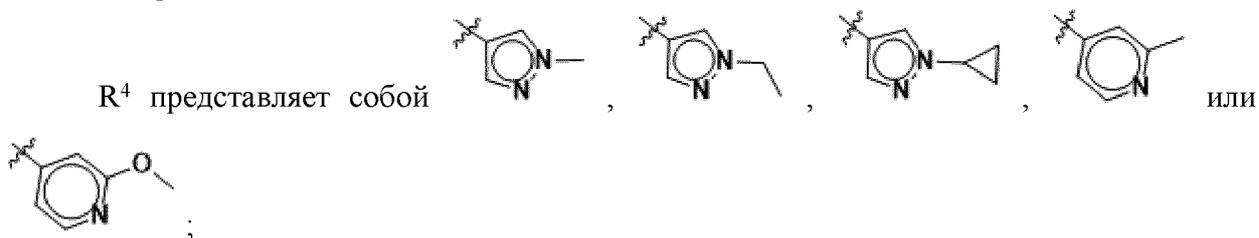


VIIIa;

где

R² представляет собой H;

R⁴ представляет собой



R⁵ представляет собой C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил),

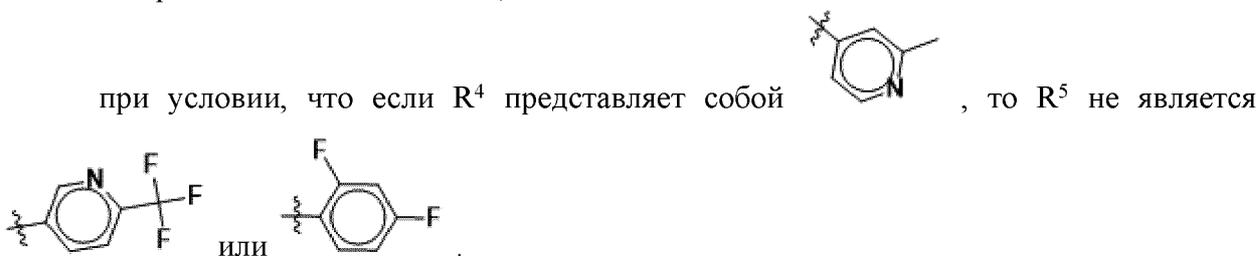
при этом C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила и C₁₋₃ галогеналкила, и

азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и -OCH₂-(C₃₋₆ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и C₁₋₃ алкокси;

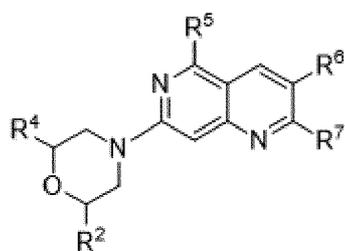
R⁶ представляет собой H или метил; и

R⁷ представляет собой метил;

при условии, что если R⁴ представляет собой



В настоящем документе в качестве варианта реализации 174 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы VIIIa



VIIIa;

где

R² представляет собой H;

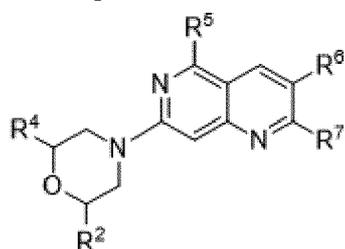
R⁴ представляет собой 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом 5-членная гетероарильная или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси и C₃₋₆ циклоалкила;

R⁵ представляет собой ;

R⁶ представляет собой H или метил; и

R⁷ представляет собой метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 175 предложено соединение согласно варианту реализации 1, 2 или 3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, при этом указанное соединение представляет собой соединение формулы VIIIa



VIIIa;

где

R² представляет собой H;

R⁴ представляет собой , , , или ;

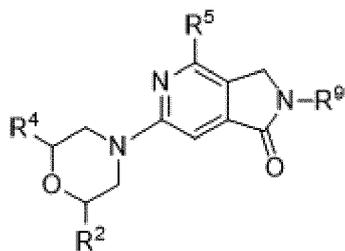
R⁵ представляет собой ;

R⁶ представляет собой H или метил; и

R⁷ представляет собой метил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 176 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 XII



XII;

где

R^2 представляет собой H;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; при этом 5-членная гетероарильная или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкила;

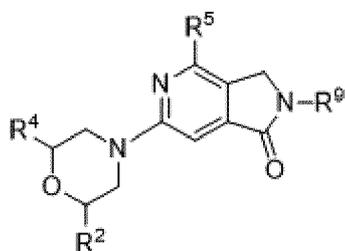
R^5 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил),

при этом C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, и

азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси; и

R^9 представляет собой метил, этил или изопропил.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 177 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 XII

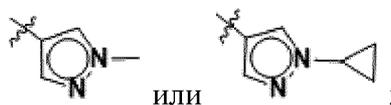


XII;

где

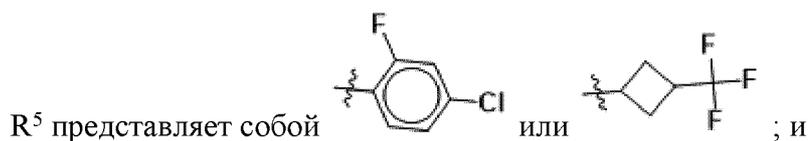
R^2 представляет собой H;

R^4 представляет собой метил,



или

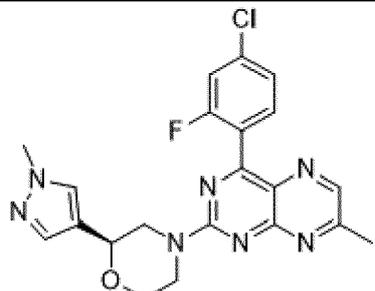
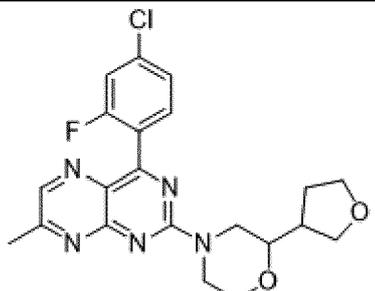
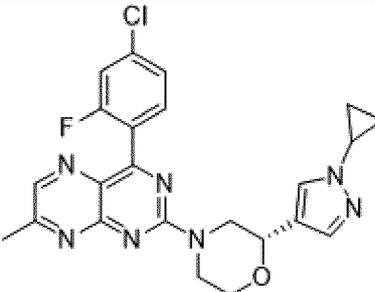
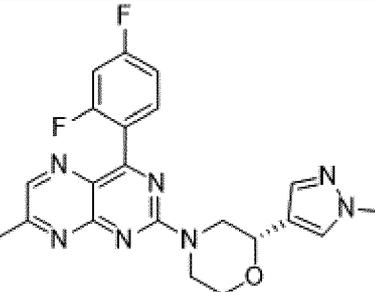
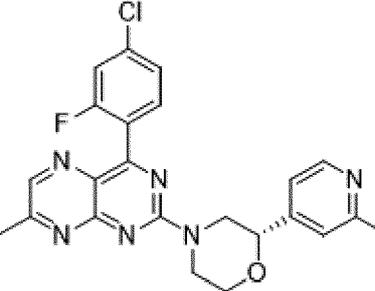
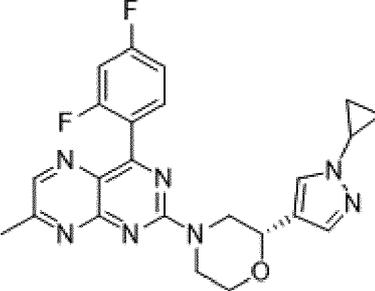
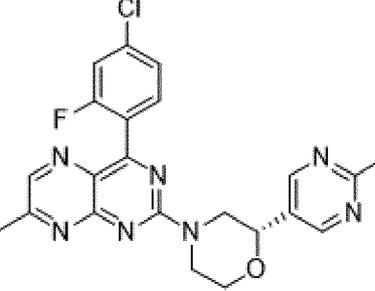
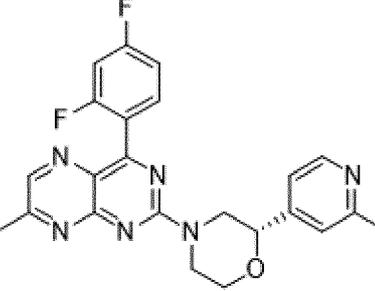
;



R^9 представляет собой метил, этил или изопропил.

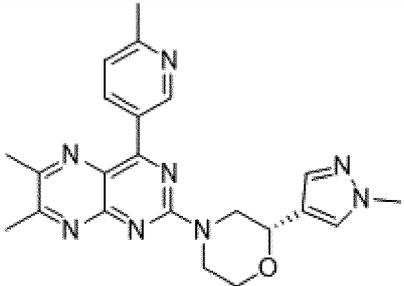
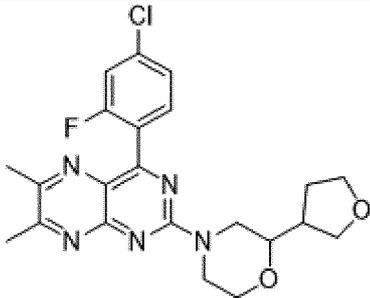
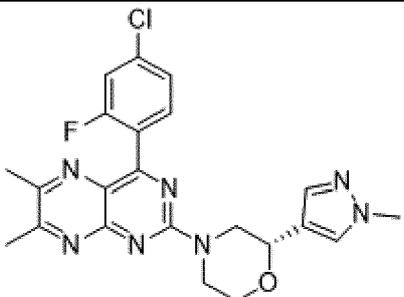
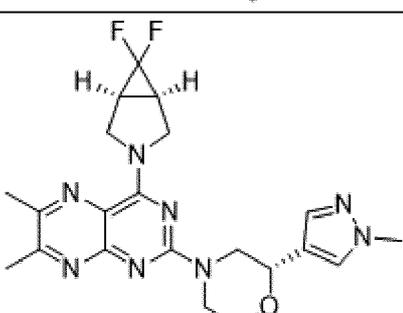
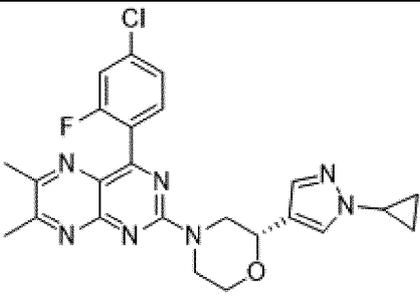
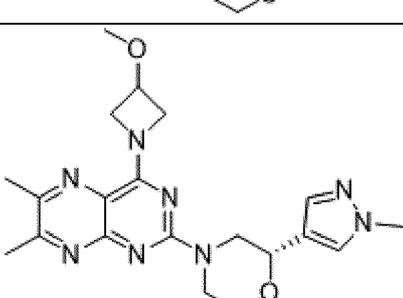
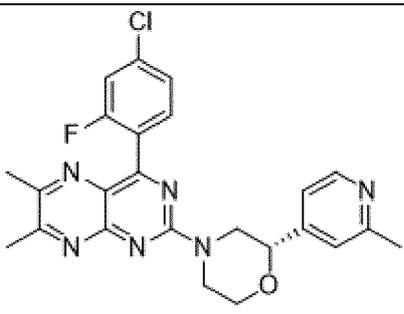
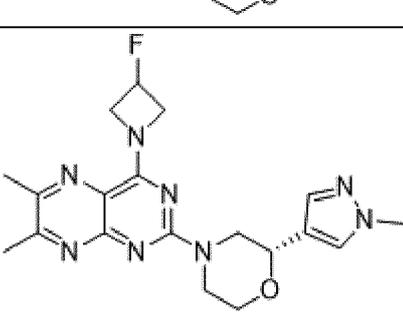
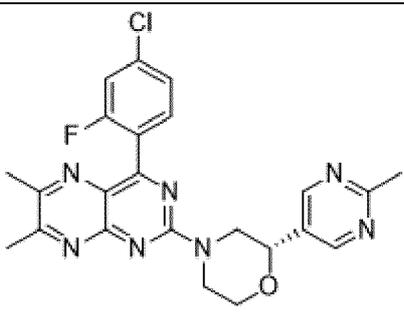
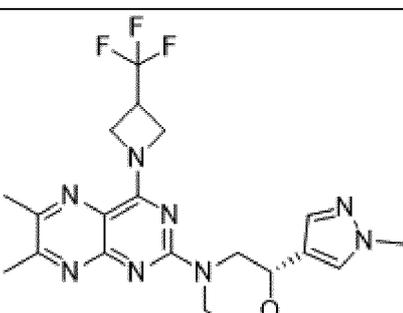
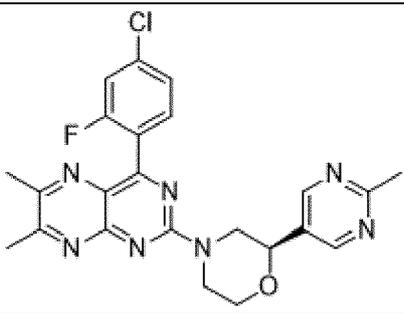
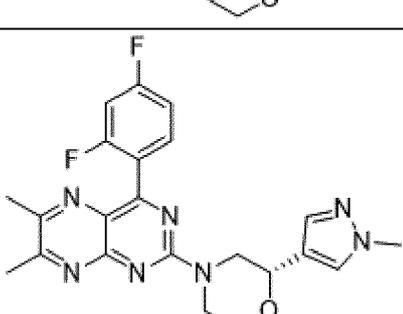
Примеры соединений согласно изобретению представлены ниже в **таблице А**. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение, представленное в **таблице А**. В настоящем документе в качестве варианта реализации 178 предложено соединение, изображенное в **таблице А**, или его фармацевтически приемлемая соль.

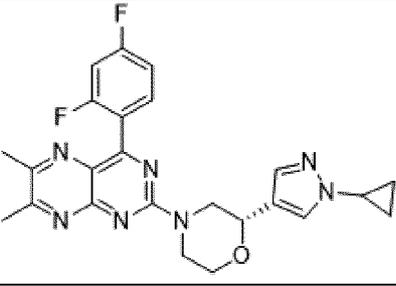
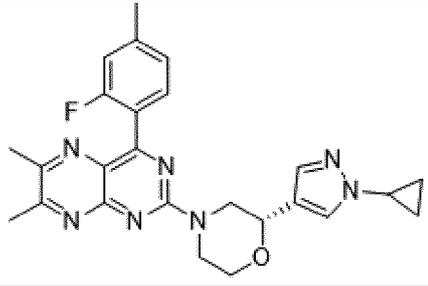
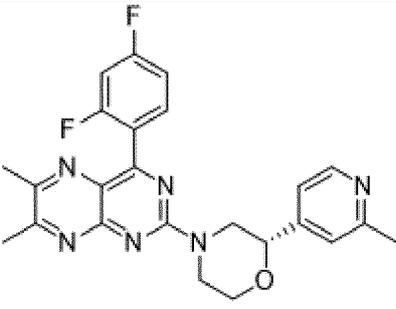
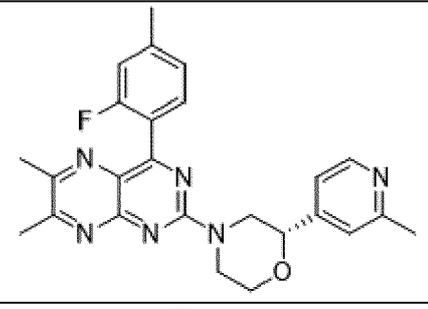
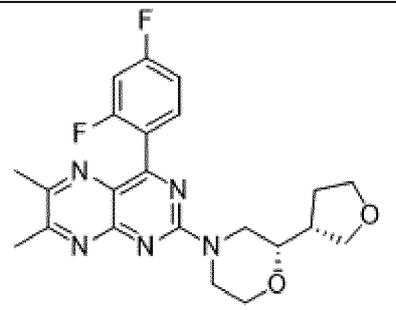
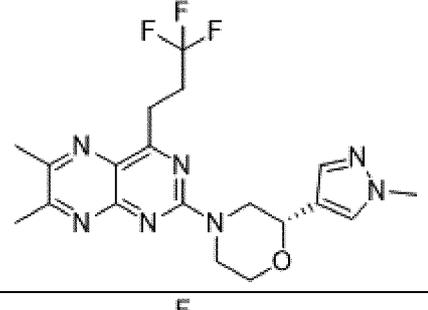
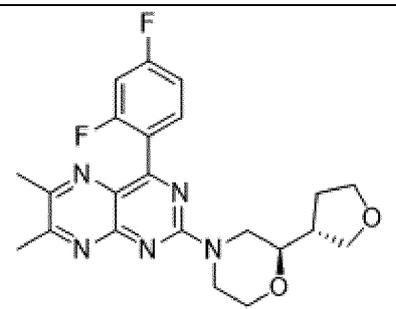
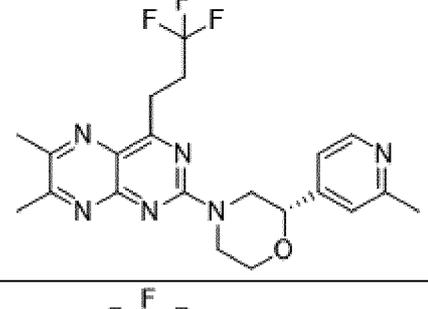
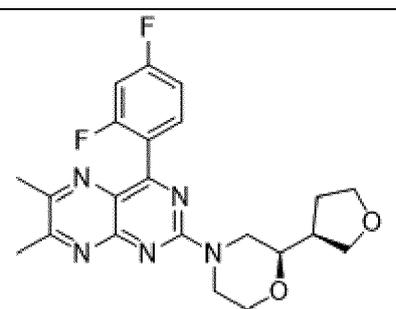
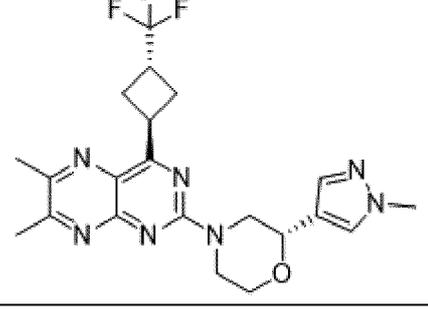
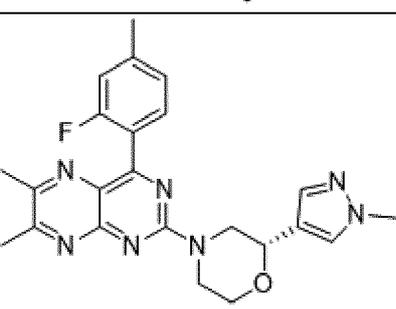
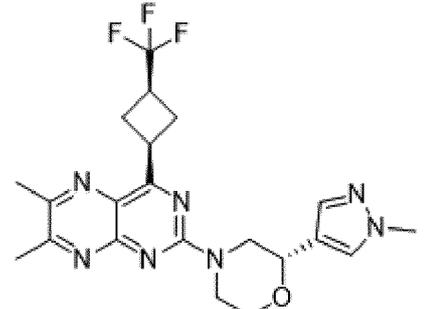
Таблица А. Примеры соединений

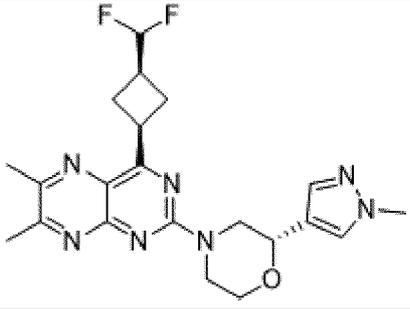
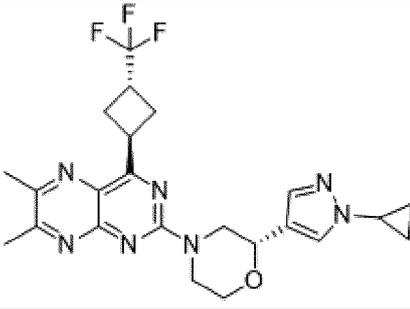
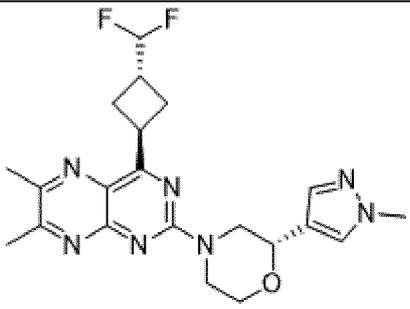
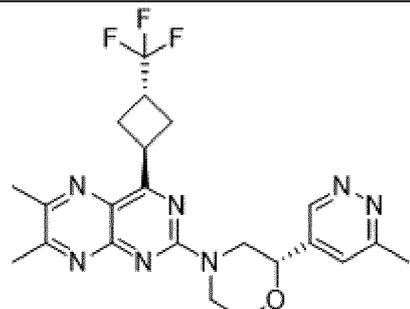
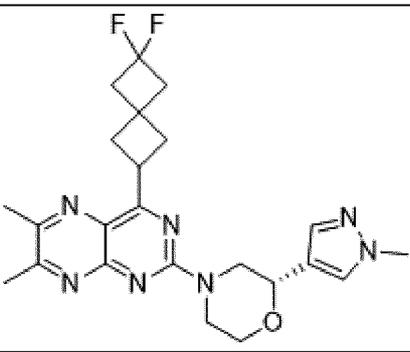
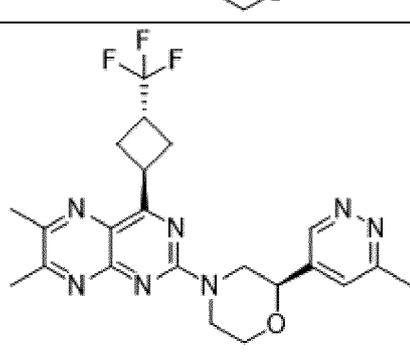
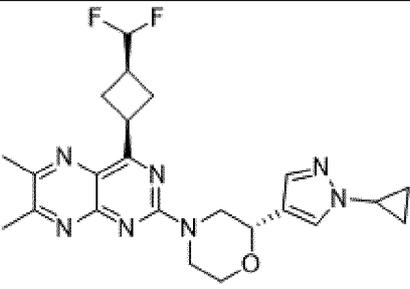
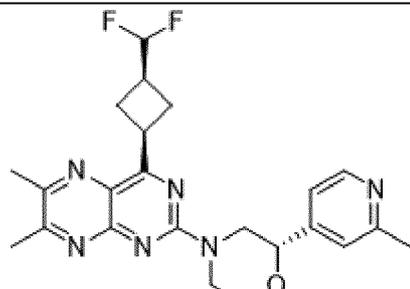
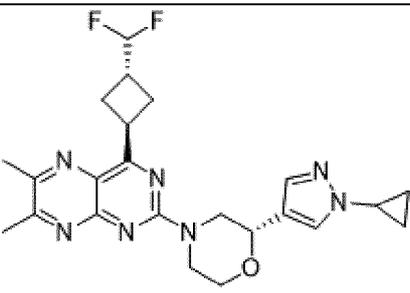
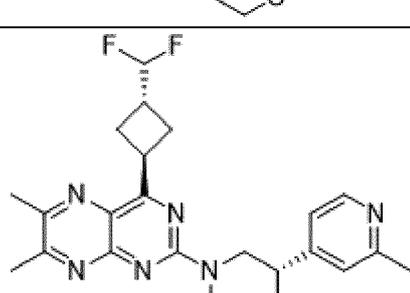
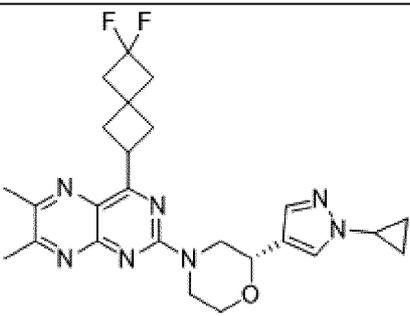
I-#	Структура	I-#	Структура
I-1		I-5	
I-2		I-6	
I-3		I-7	
I-4		I-8	

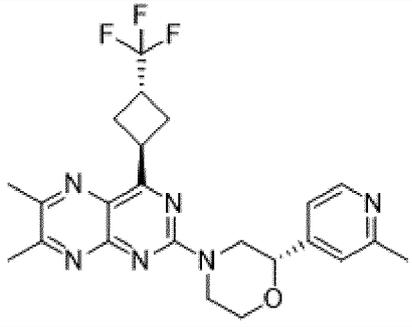
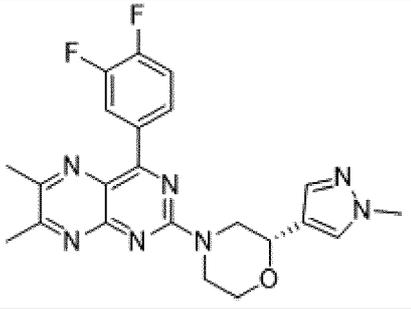
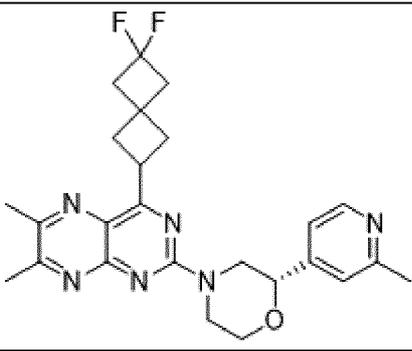
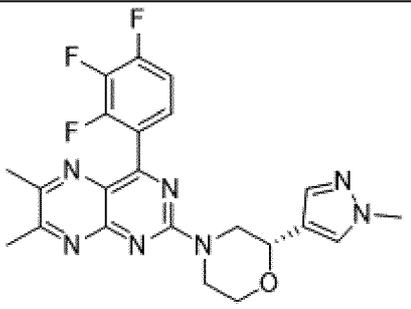
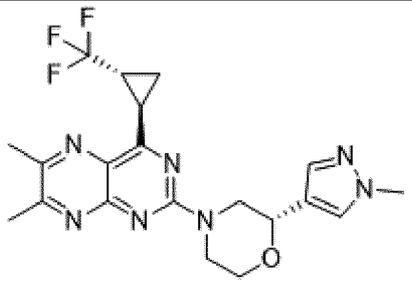
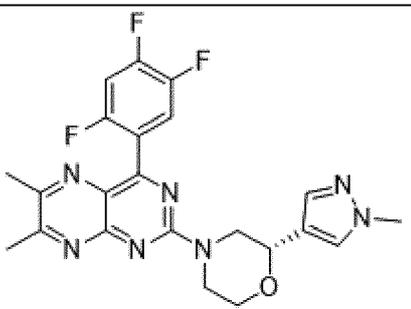
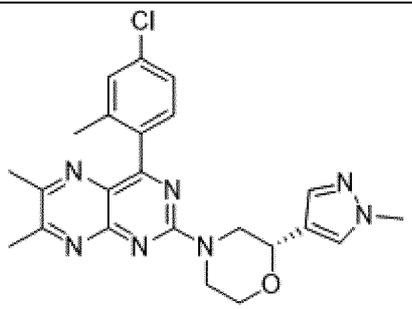
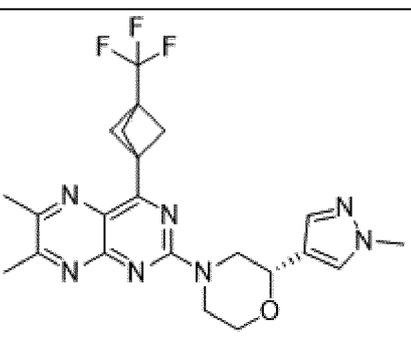
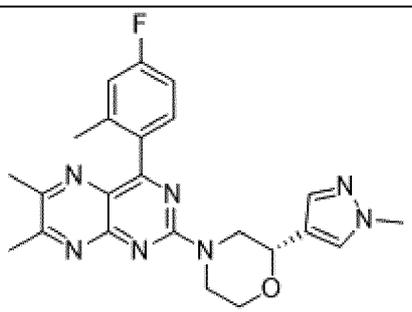
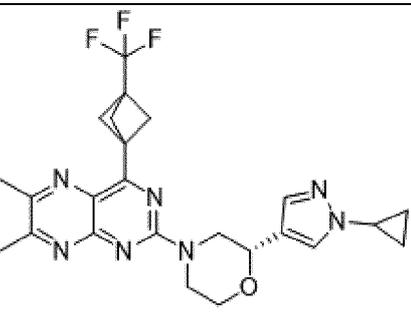
I-#	Структура
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	

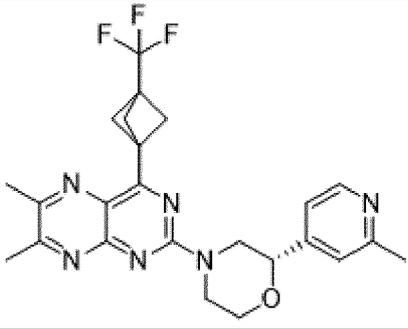
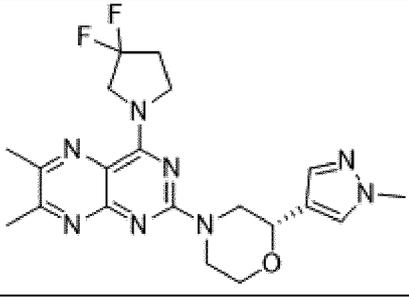
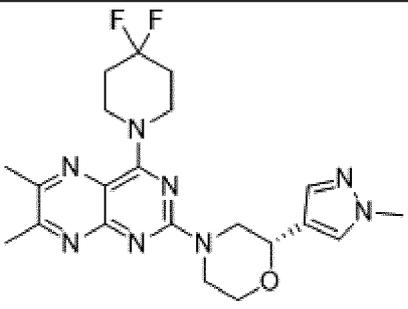
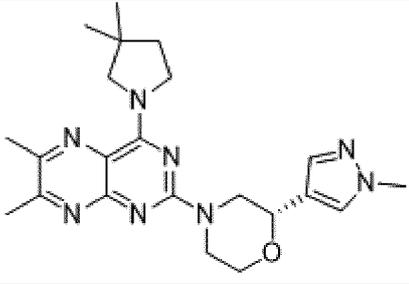
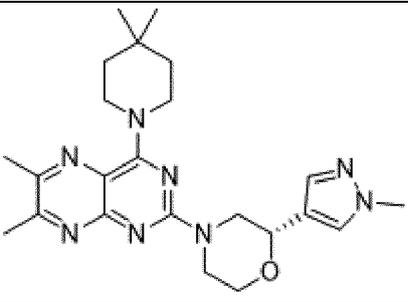
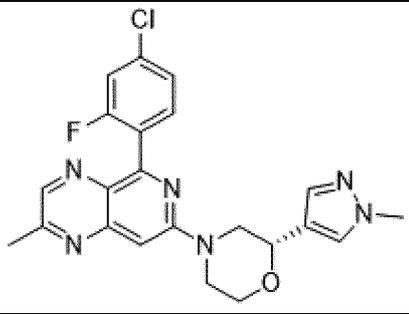
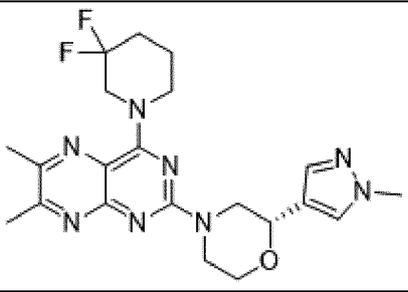
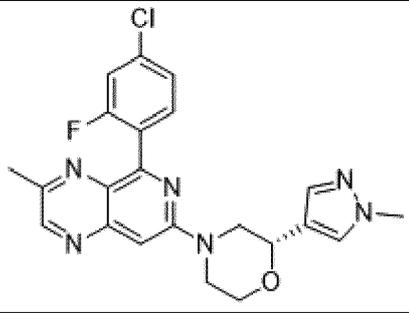
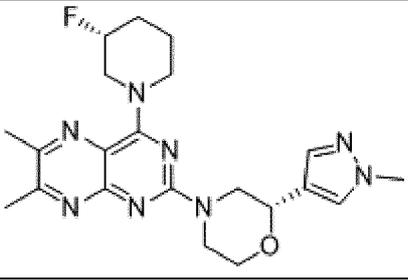
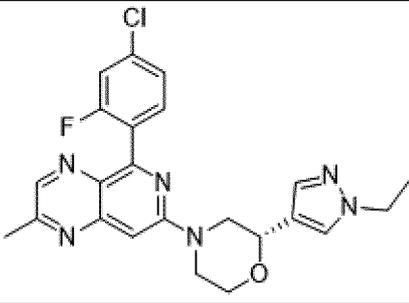
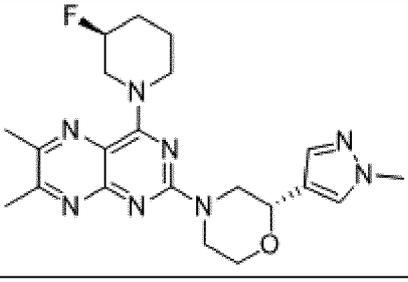
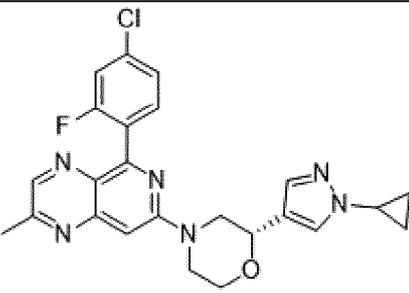
I-#	Структура
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	

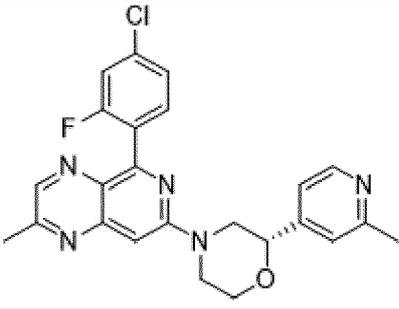
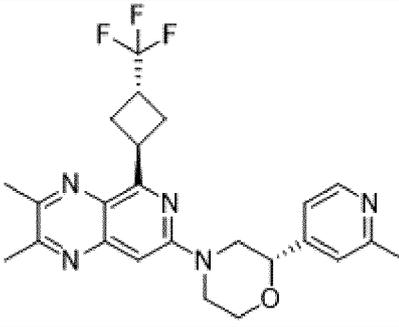
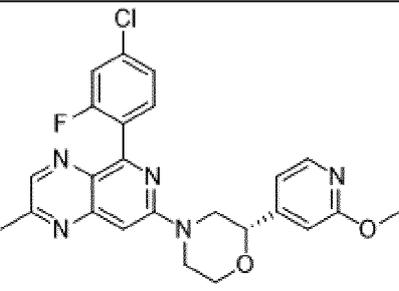
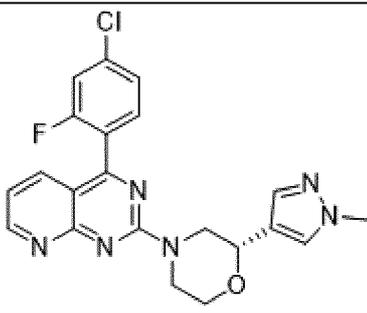
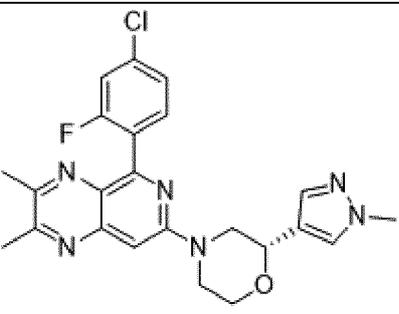
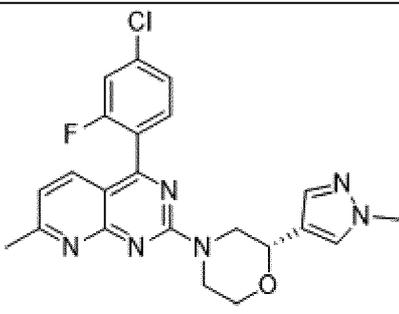
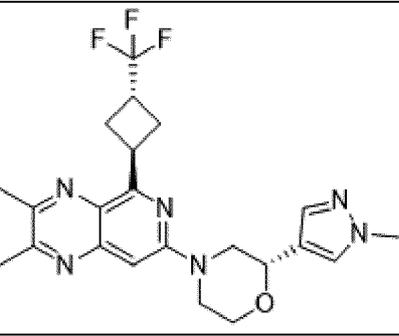
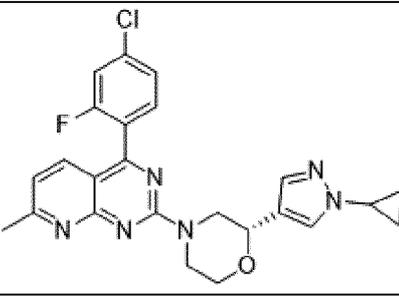
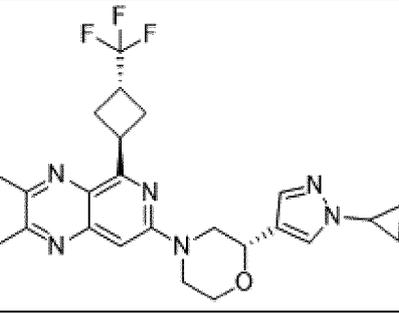
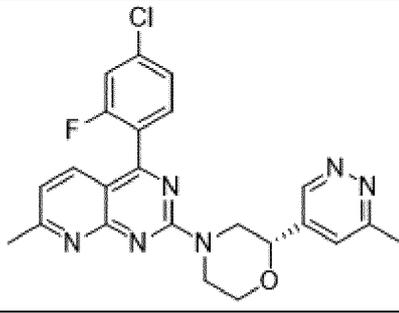
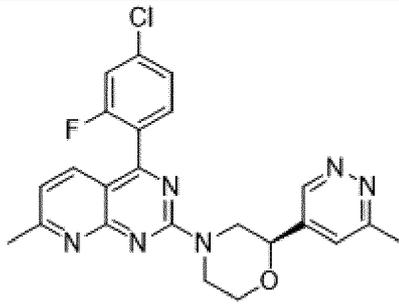
I-#	Структура	I-#	Структура
I-20		I-26	
I-21		I-27	
I-22		I-28	
I-23		I-29	
I-24		I-30	
I-25		I-31	

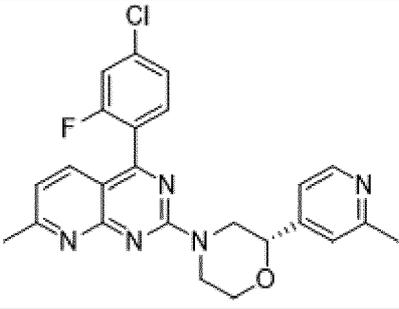
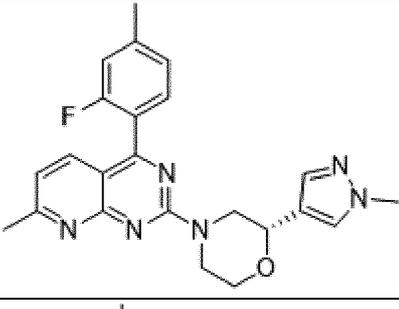
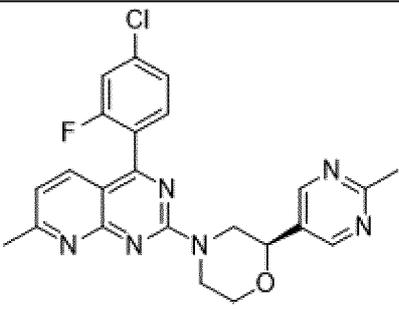
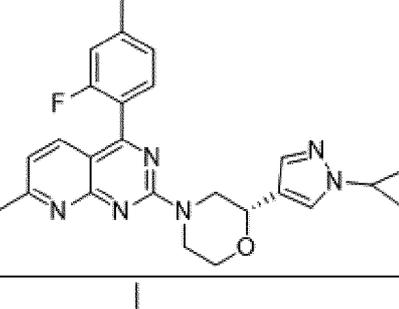
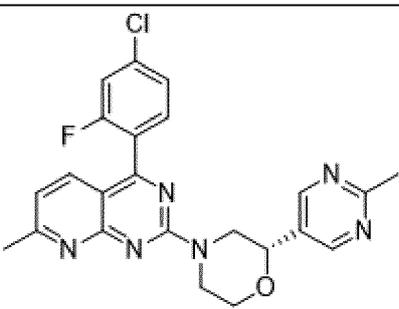
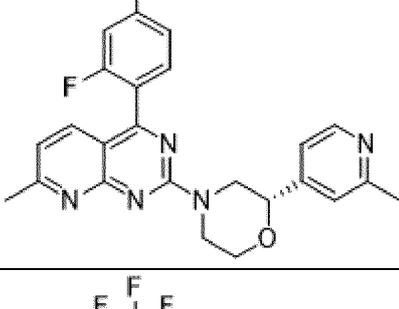
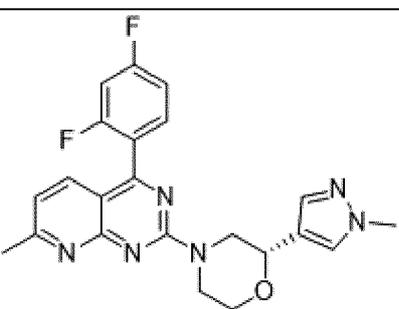
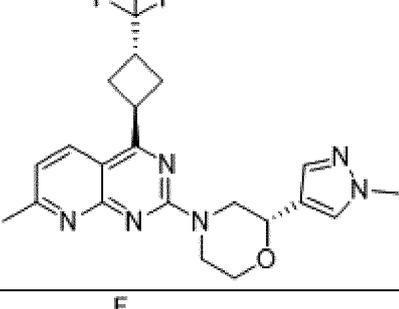
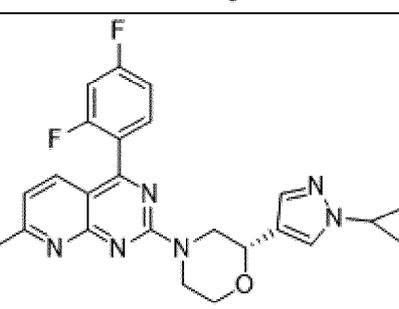
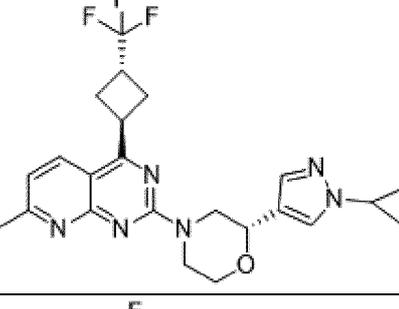
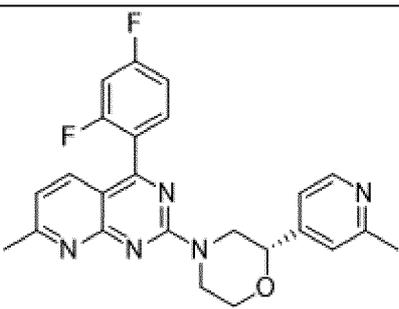
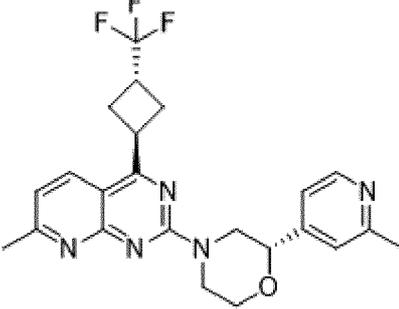
I-#	Структура	I-#	Структура
I-32		I-38	
I-33		I-39	
I-34		I-40	
I-35		I-41	
I-36		I-42	
I-37		I-43	

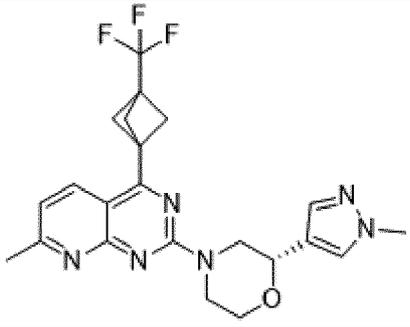
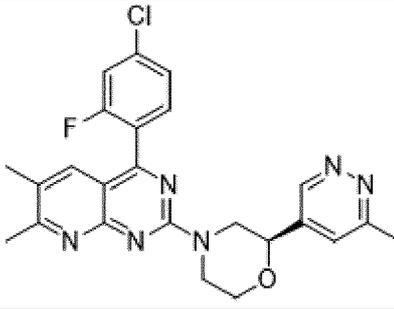
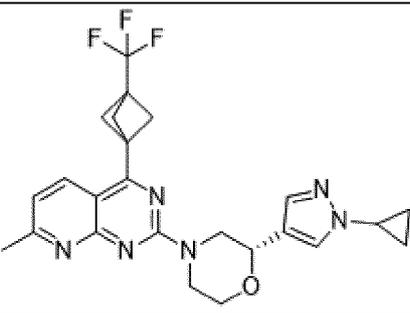
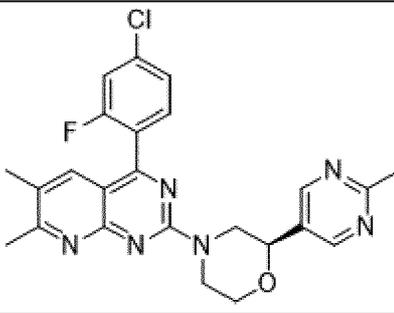
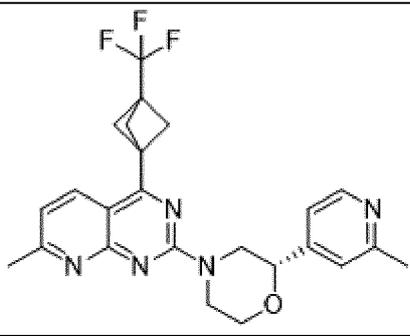
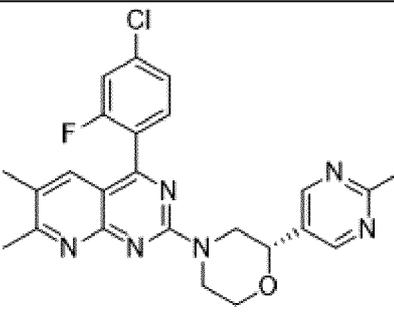
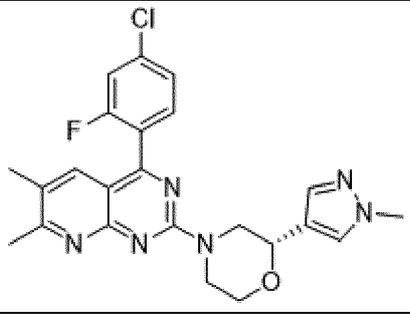
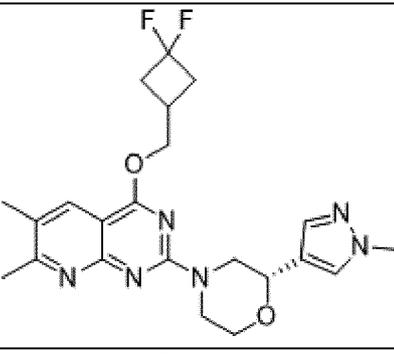
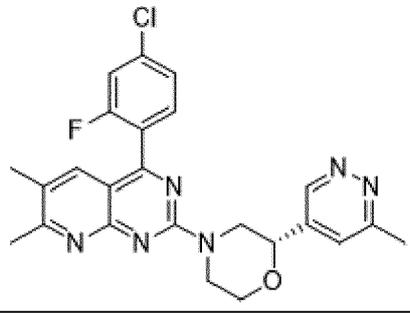
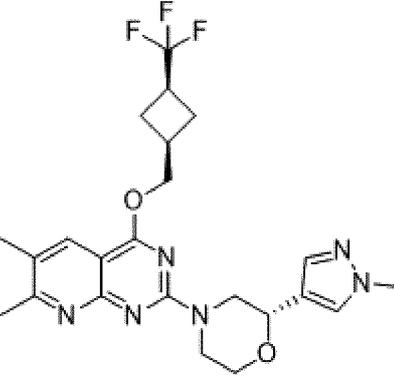
I-#	Структура	I-#	Структура
I-44		I-50	
I-45		I-51	
I-46		I-52	
I-47		I-53	
I-48		I-54	
I-49			

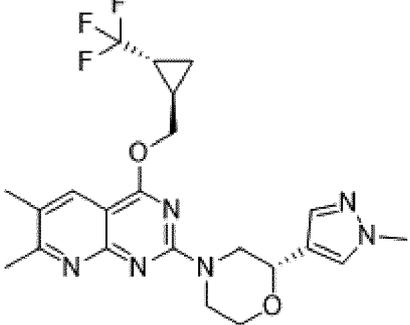
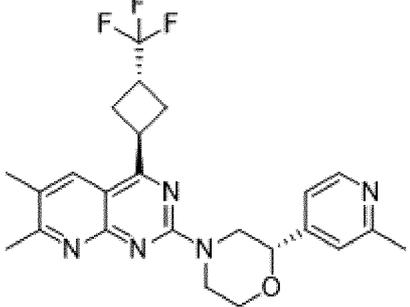
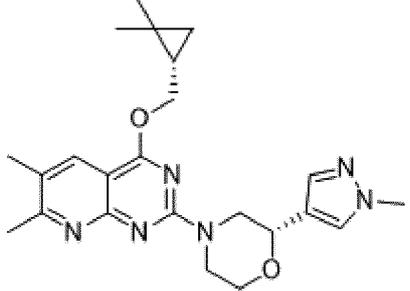
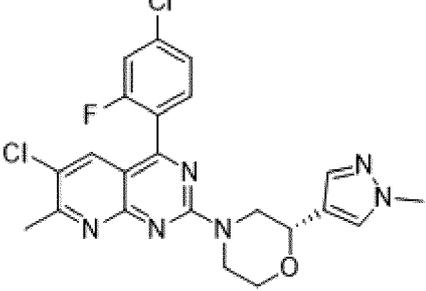
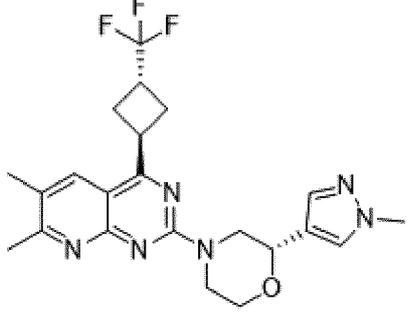
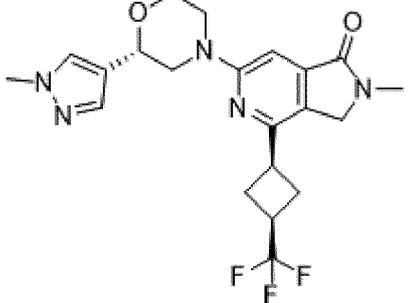
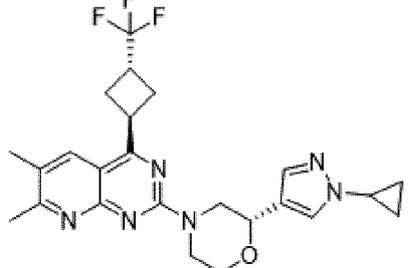
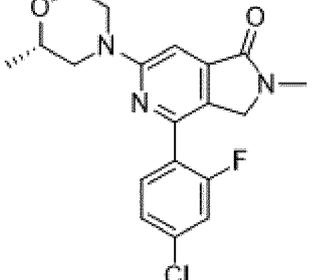
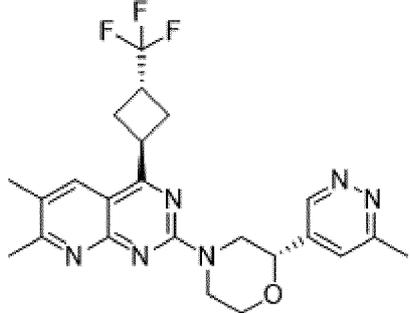
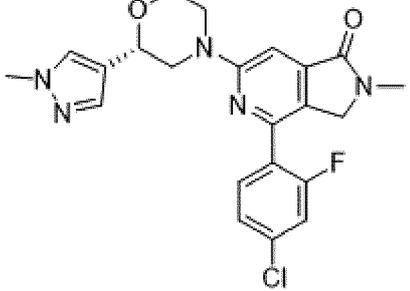
I-#	Структура	I-#	Структура
I-55		I-60	
I-56		I-61	
I-57		I-62	
I-58		I-63	
I-59		I-64	

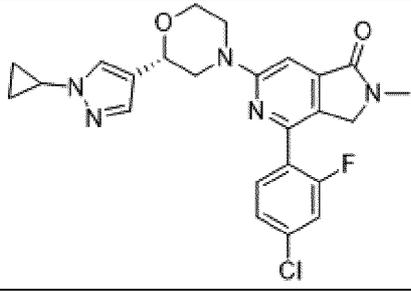
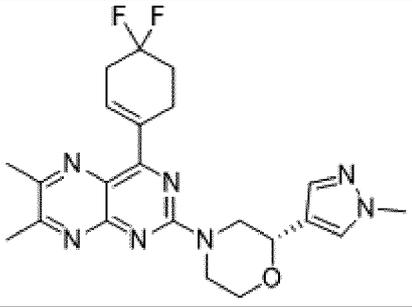
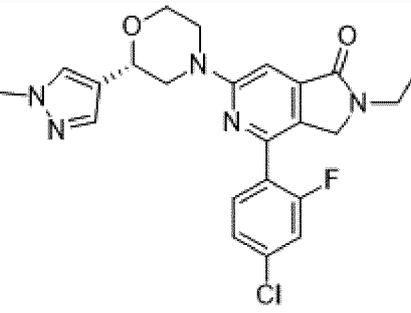
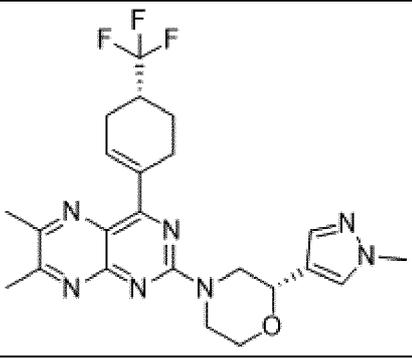
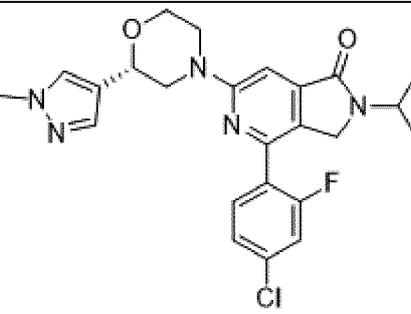
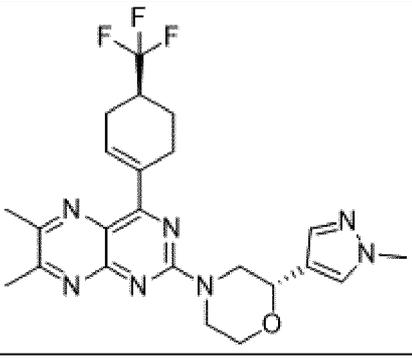
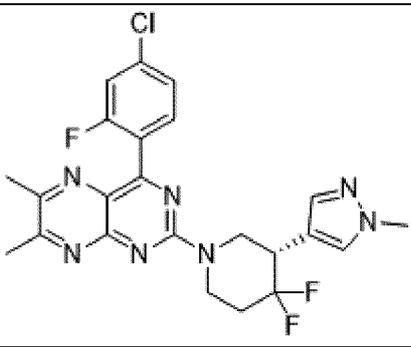
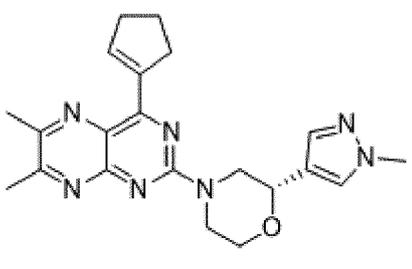
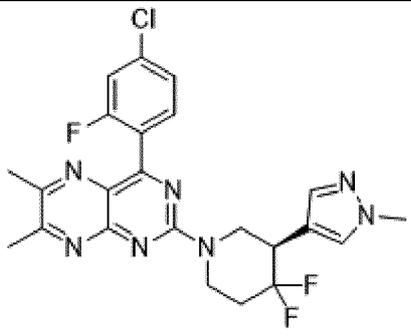
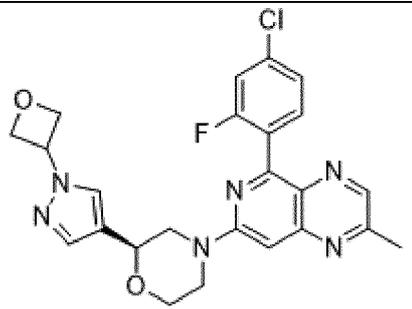
I-#	Структура	I-#	Структура
I-65		I-71	
I-66		I-72	
I-67		I-73	
I-68		I-74	
I-69		I-75	
I-70		I-76	

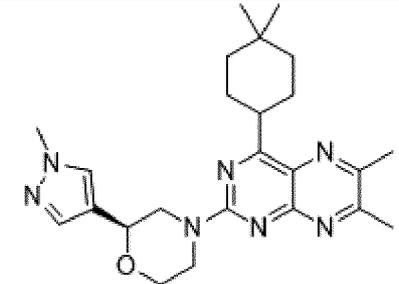
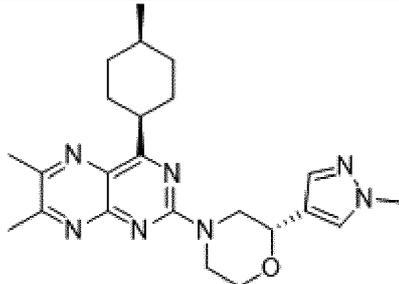
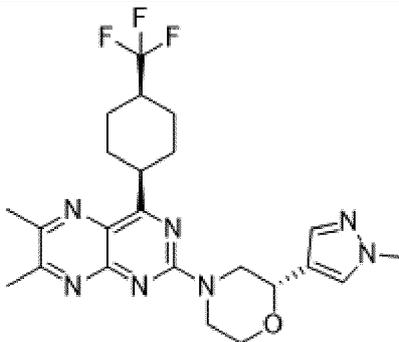
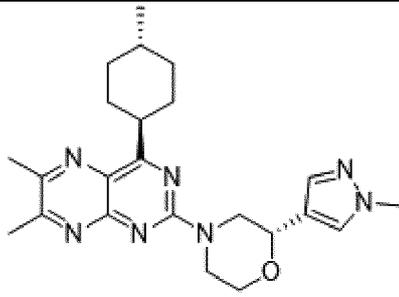
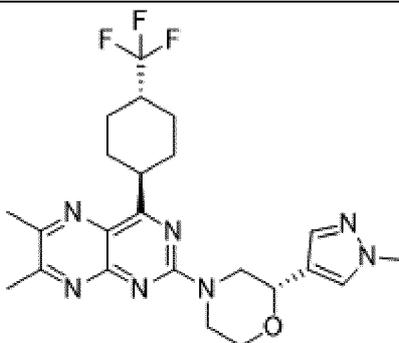
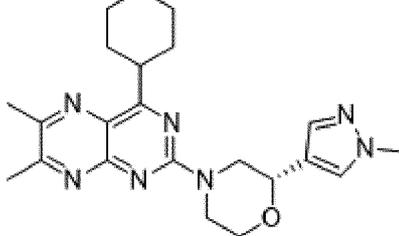
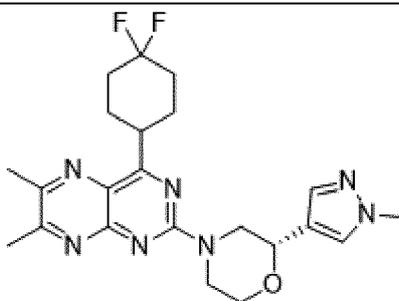
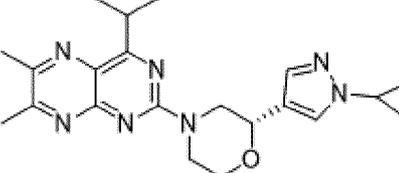
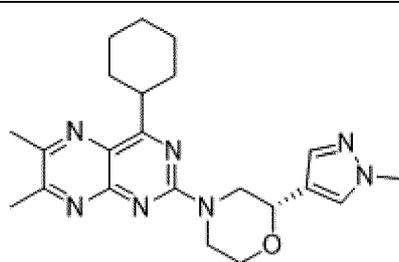
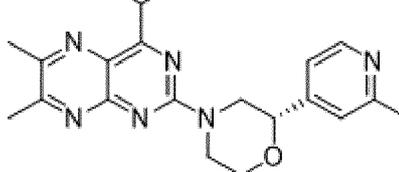
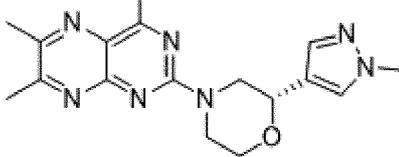
I-#	Структура	I-#	Структура
I-77		I-82	
I-78		I-83	
I-79		I-84	
I-80		I-85	
I-81		I-86	
I-87		I-87	

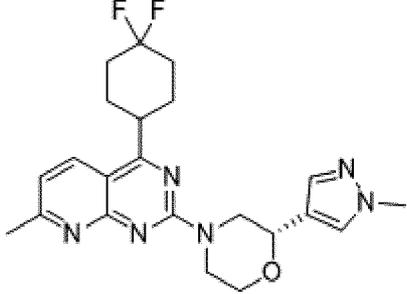
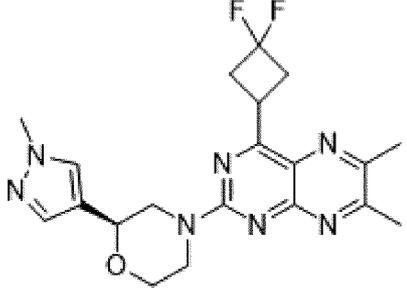
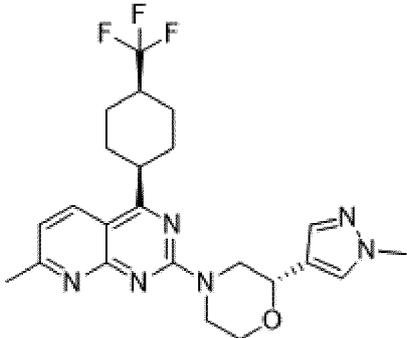
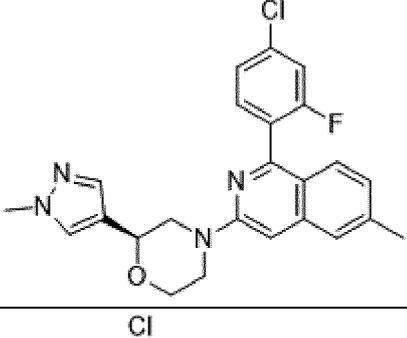
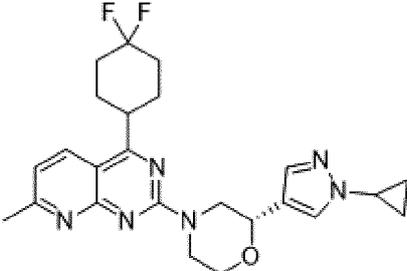
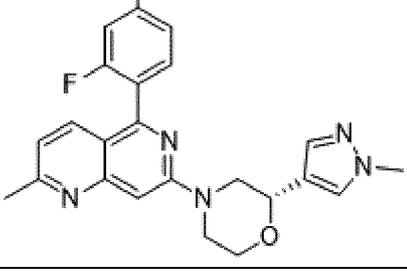
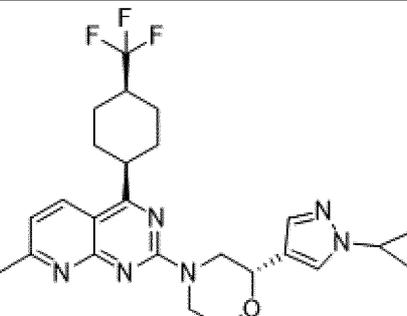
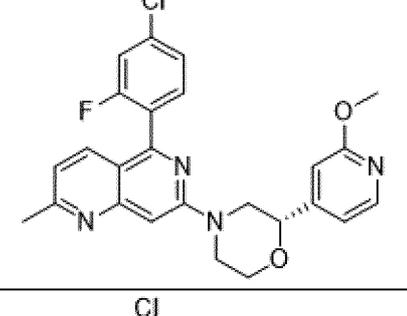
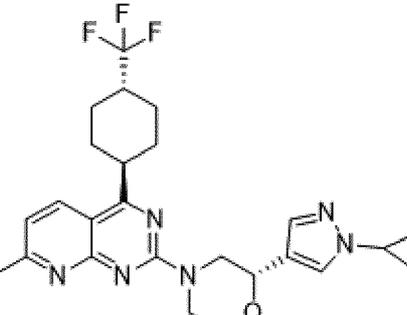
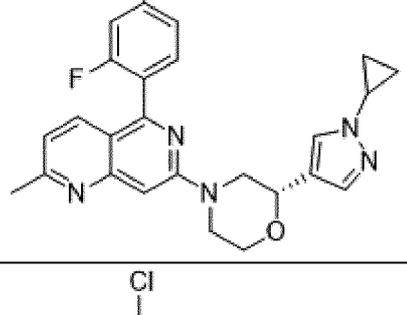
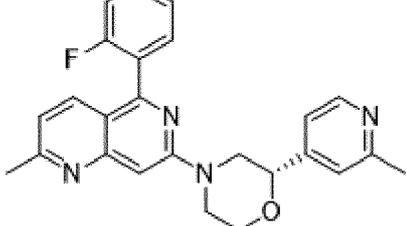
I-#	Структура	I-#	Структура
I-88		I-94	
I-89		I-95	
I-90		I-96	
I-91		I-97	
I-92		I-98	
I-93		I-99	

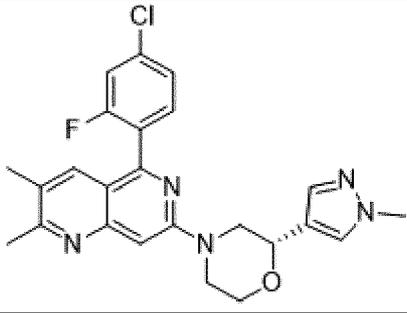
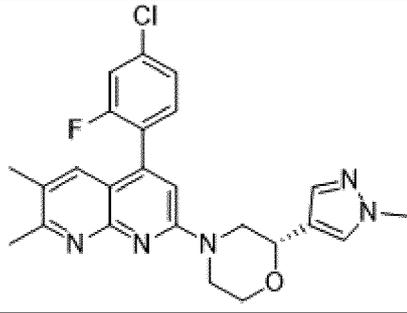
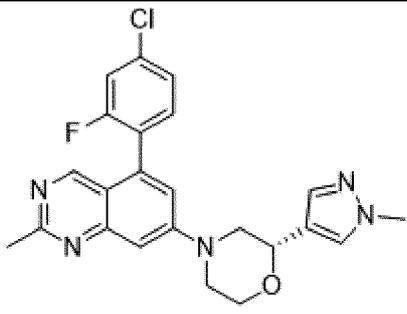
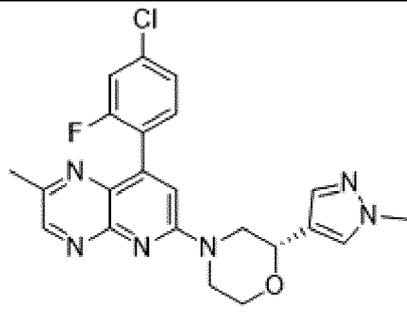
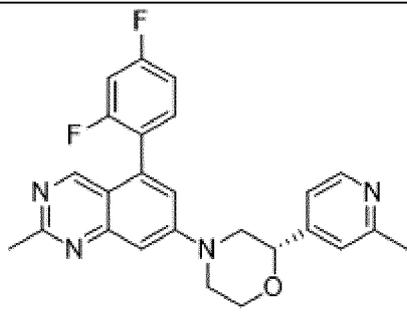
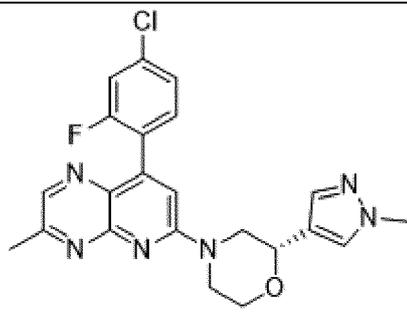
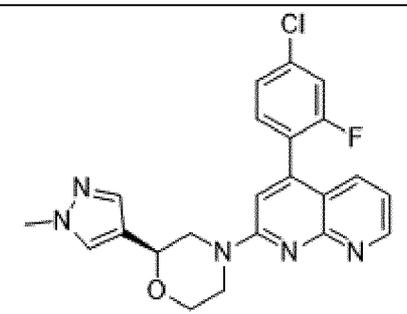
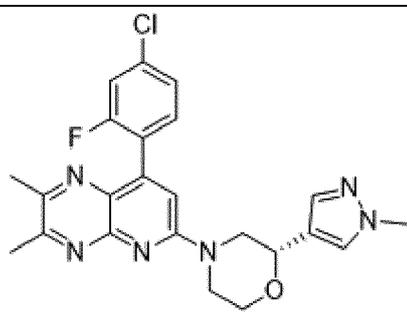
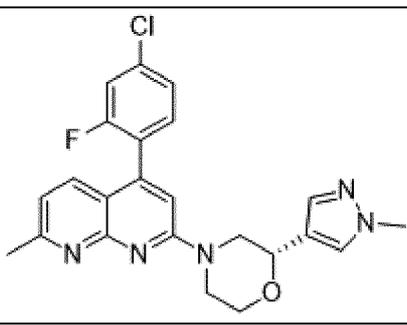
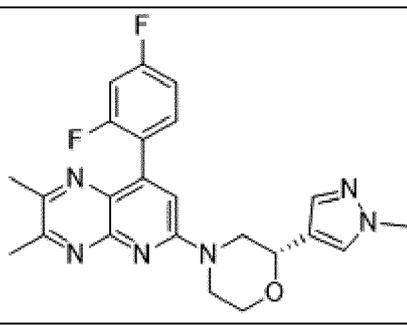
I-#	Структура	I-#	Структура
I-100		I-105	
I-101		I-106	
I-102		I-107	
I-103		I-108	
I-104		I-109	

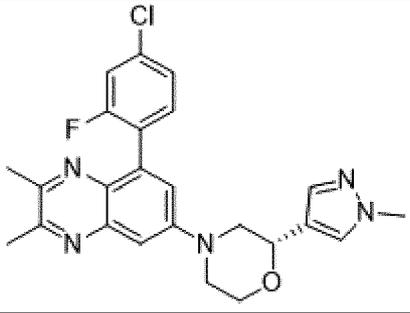
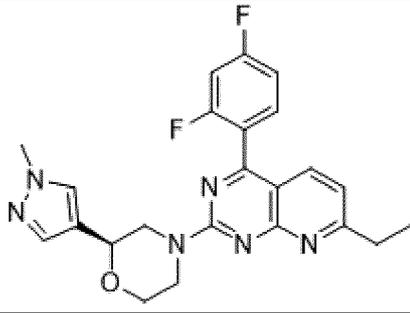
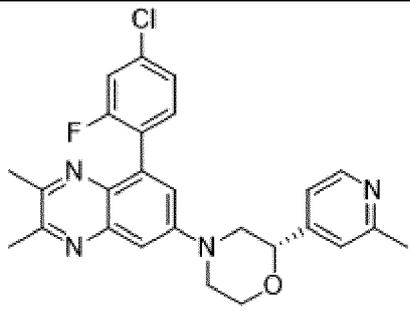
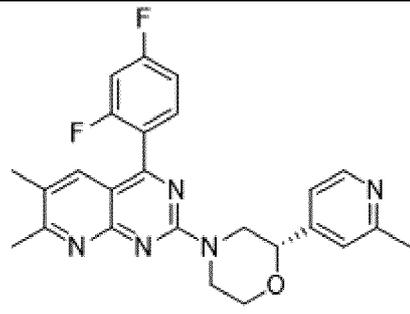
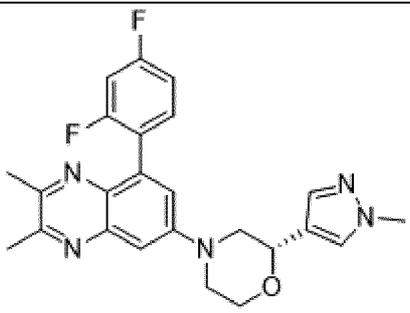
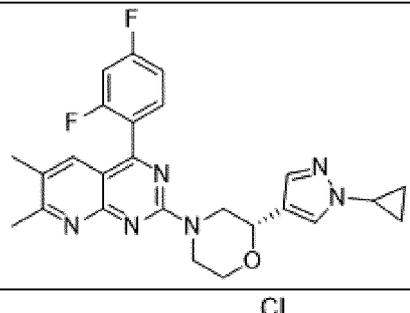
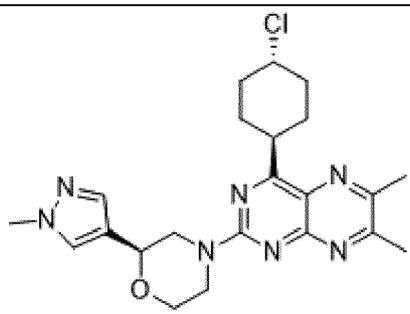
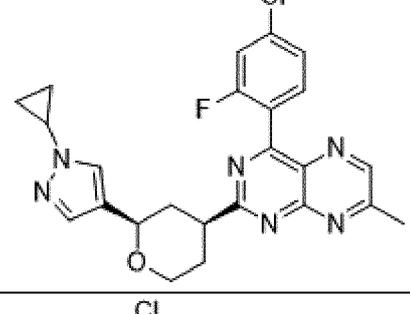
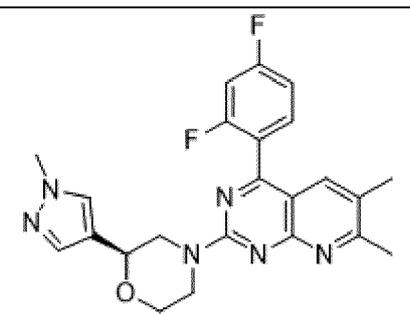
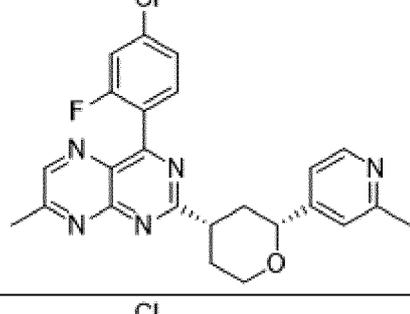
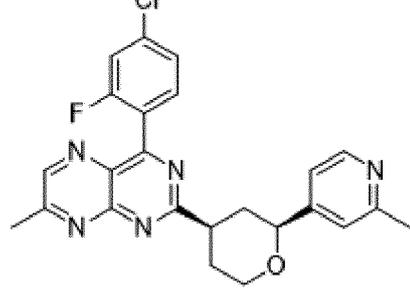
I-#	Структура	I-#	Структура
I-110		I-115	
I-111		I-116	
I-112		I-117	
I-113		I-118	
I-114		I-119	

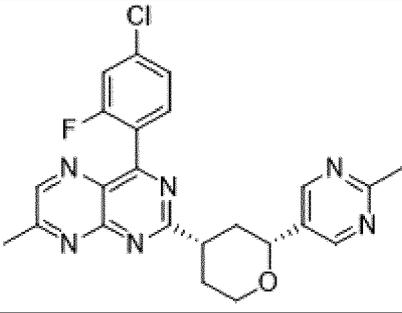
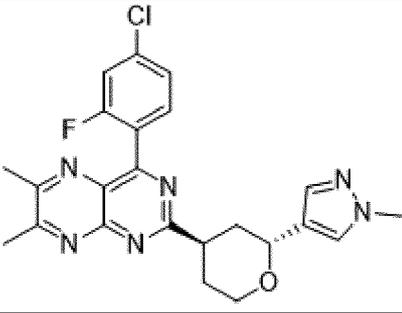
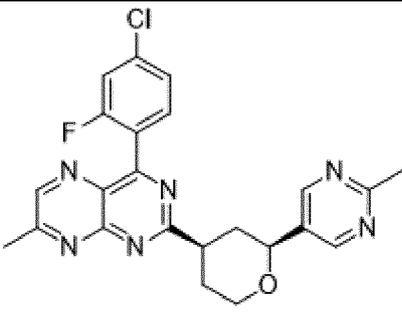
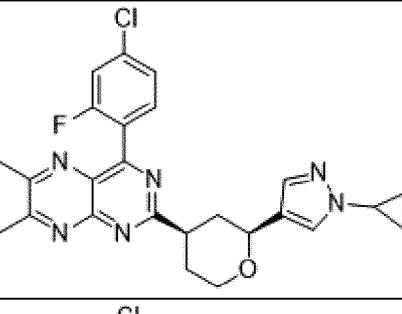
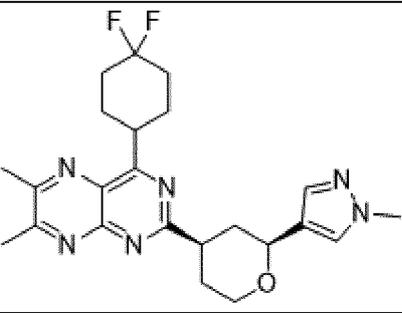
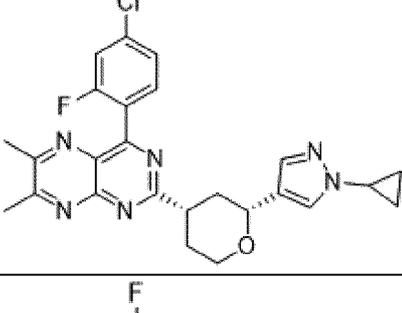
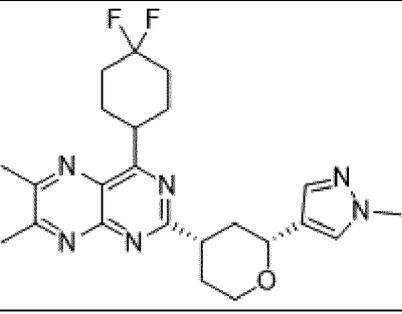
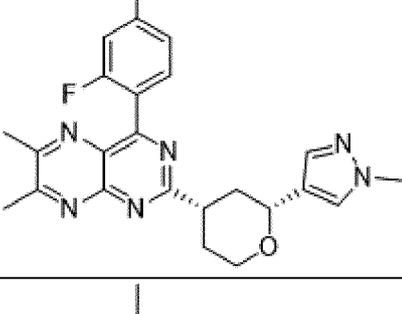
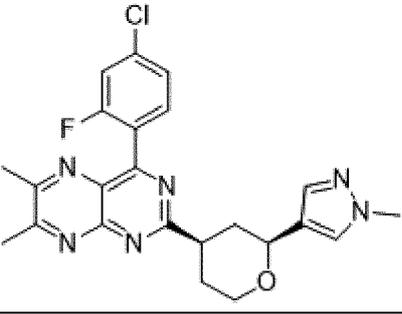
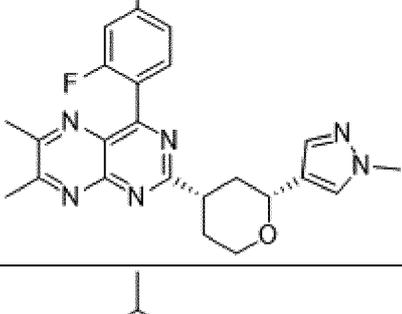
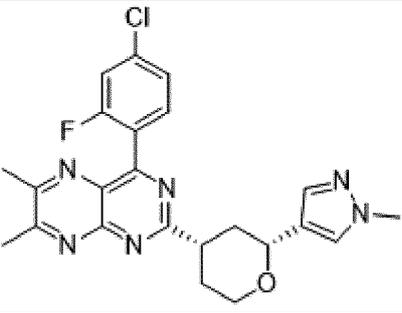
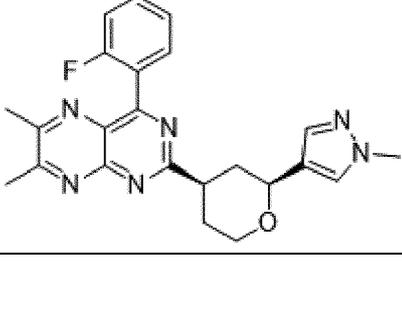
I-#	Структура	I-#	Структура
I-120		I-125	
I-121		I-126	
I-122		I-127	
I-123		I-128	
I-124		I-129	

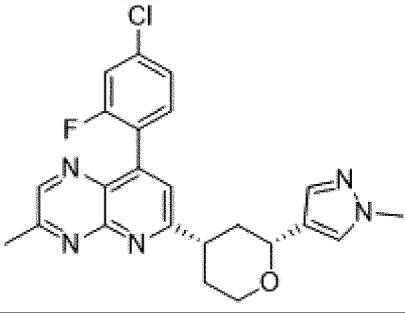
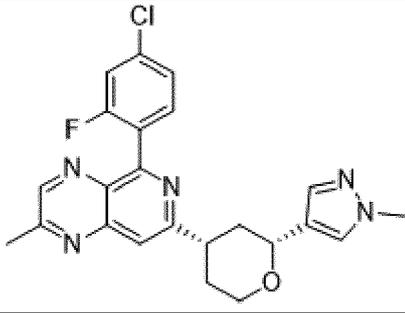
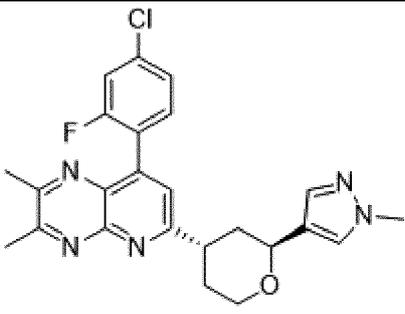
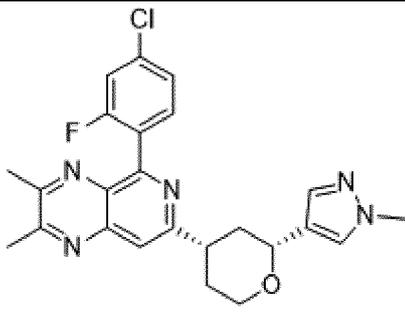
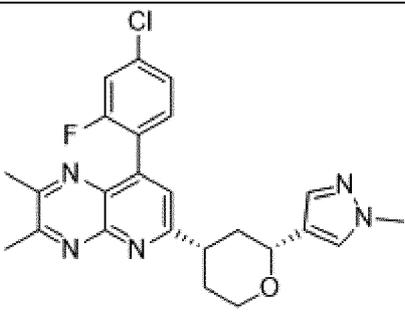
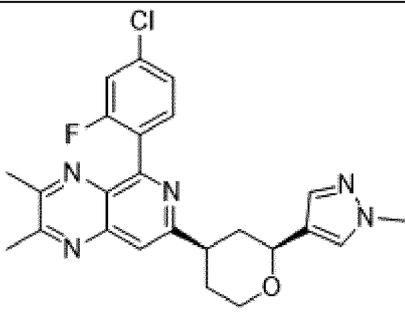
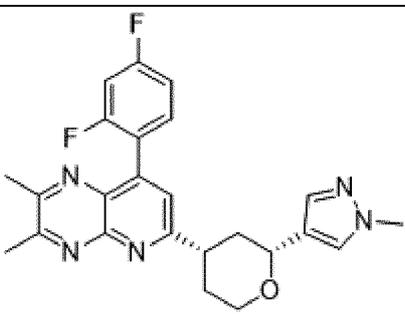
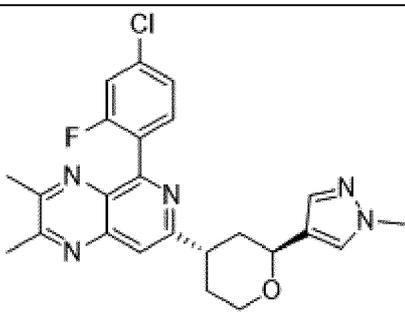
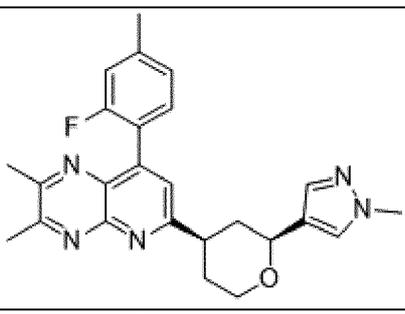
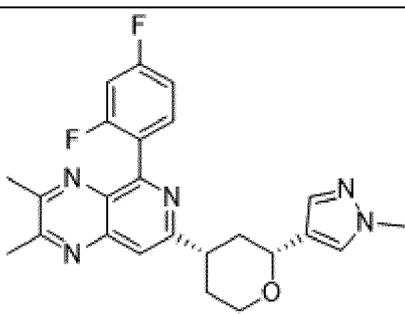
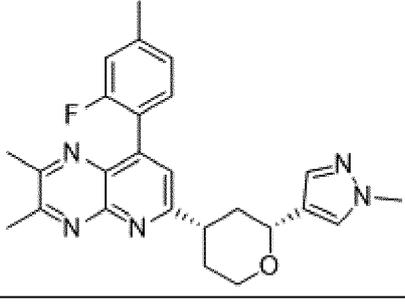
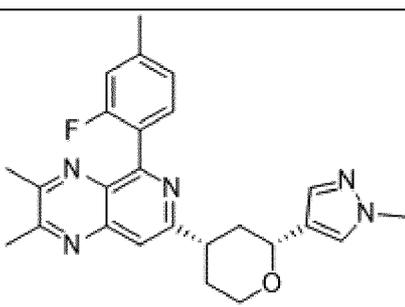
I-#	Структура	I-#	Структура
I-130		I-135	
I-131		I-136	
I-132		I-137	
I-133		I-138	
I-134		I-139	
		I-140	

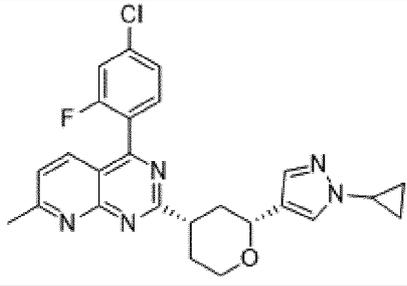
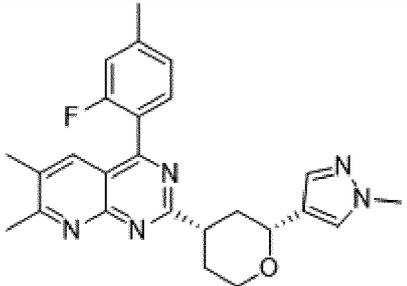
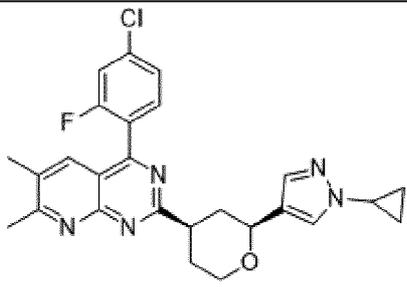
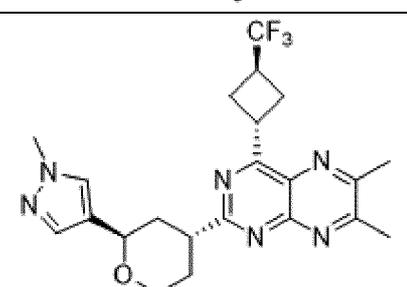
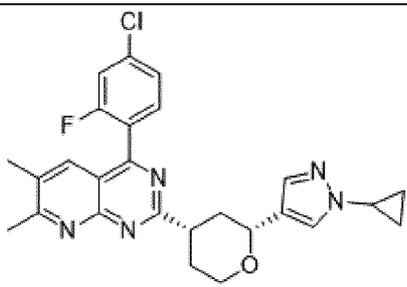
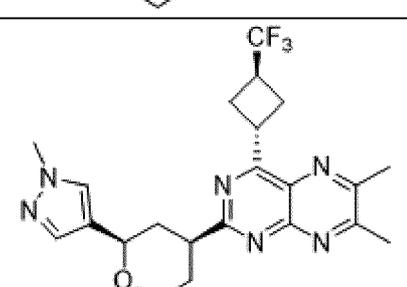
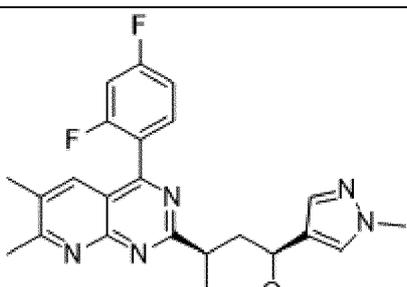
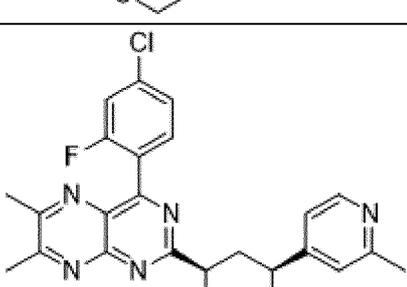
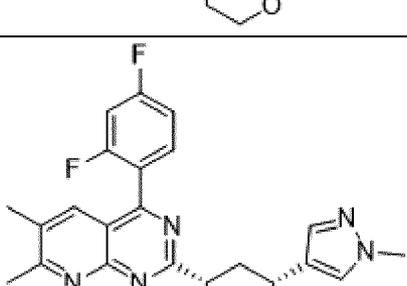
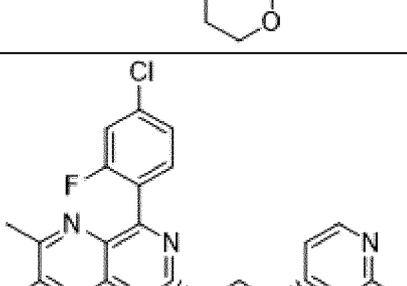
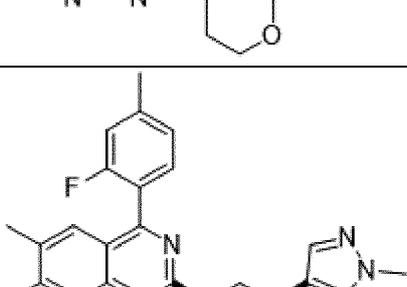
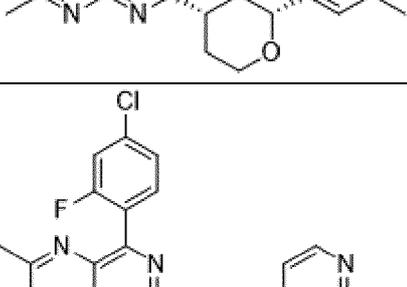
I-#	Структура	I-#	Структура
I-141		I-146	
I-142		I-147	
I-143		I-148	
I-144		I-149	
I-145		I-150	
		I-151	

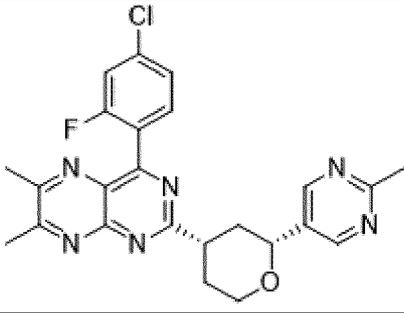
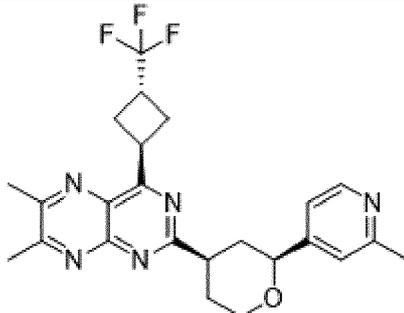
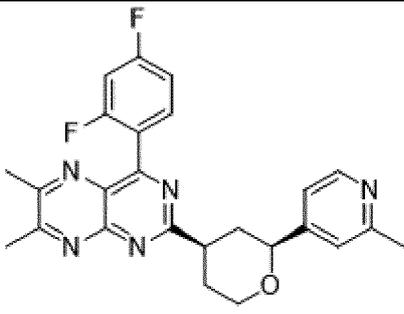
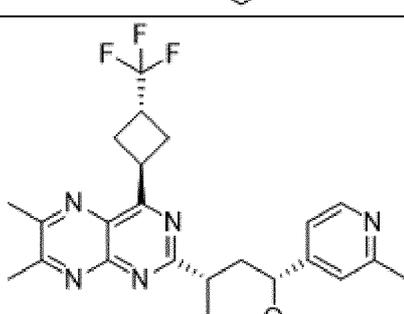
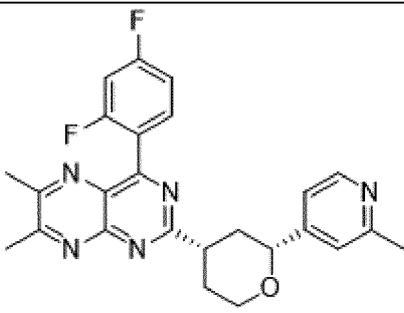
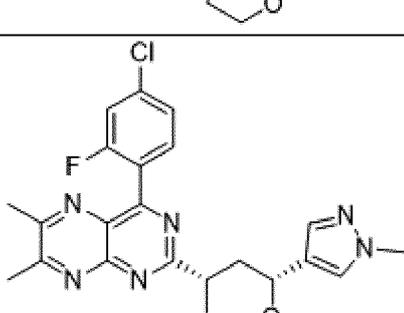
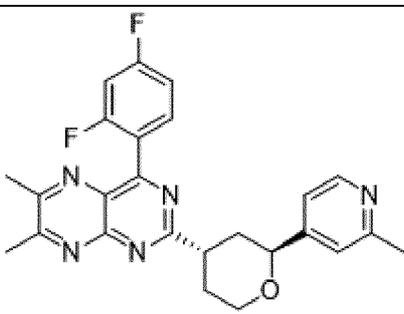
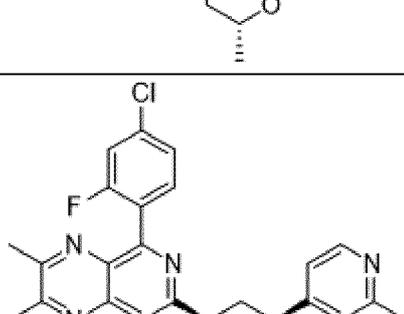
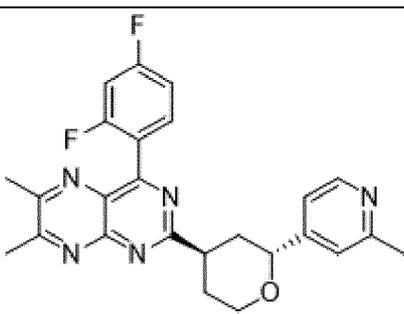
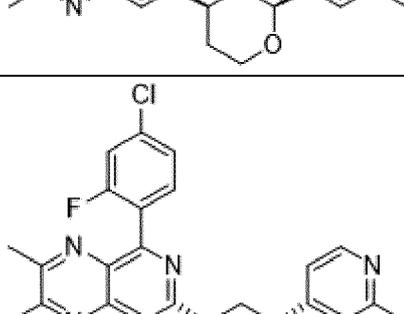
I-#	Структура	I-#	Структура
I-152		I-157	
I-153		I-158	
I-154		I-159	
I-155		I-160	
I-156		I-161	

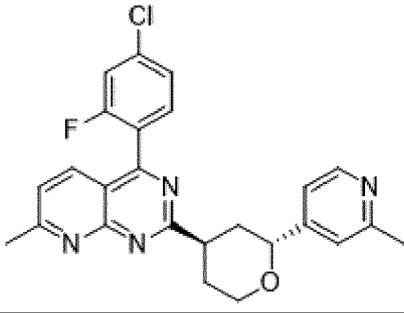
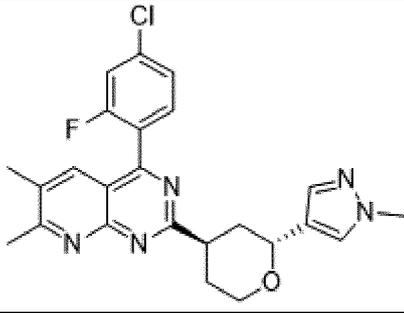
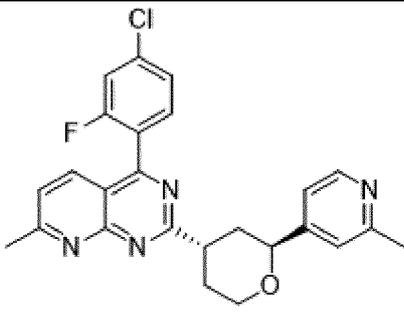
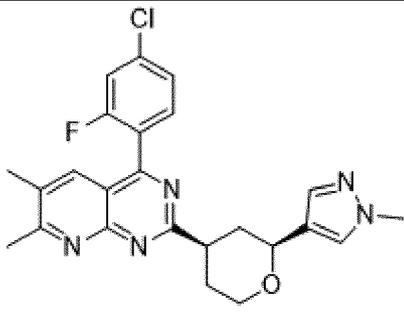
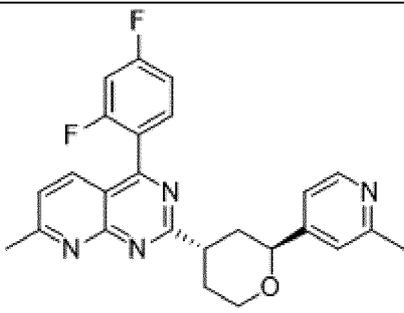
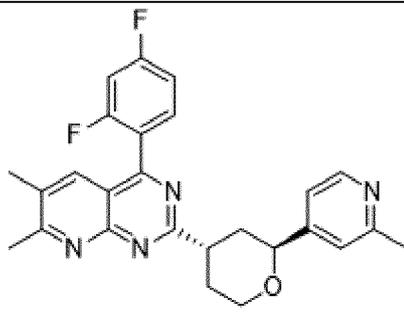
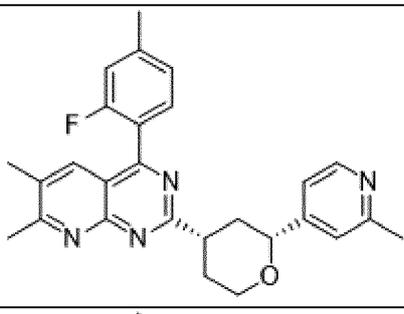
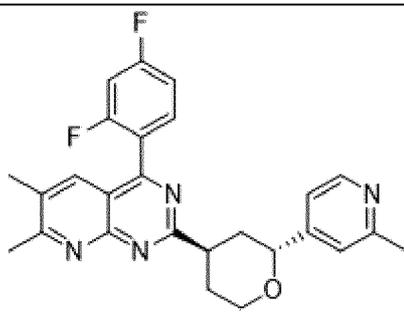
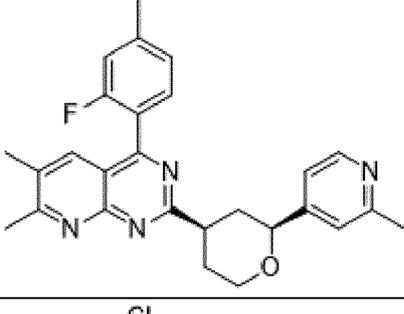
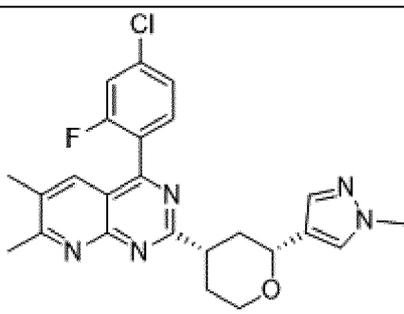
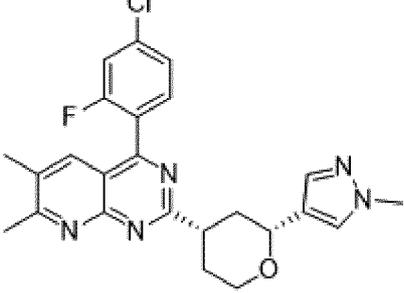
I-#	Структура	I-#	Структура
I-162		I-167	
I-163		I-168	
I-164		I-169	
I-165		I-170	
I-166		I-171	
		I-172	

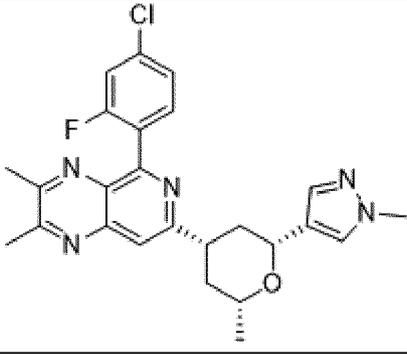
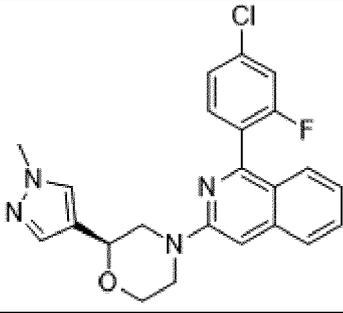
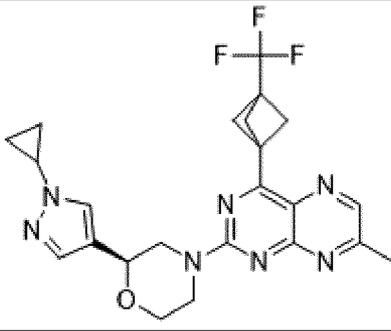
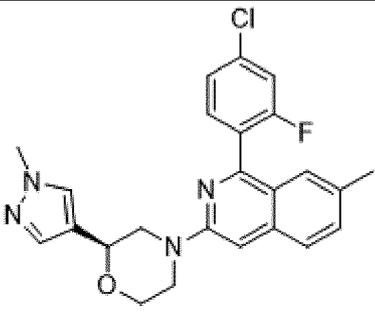
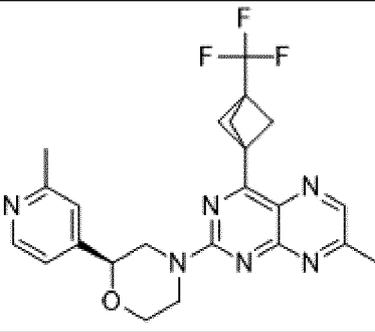
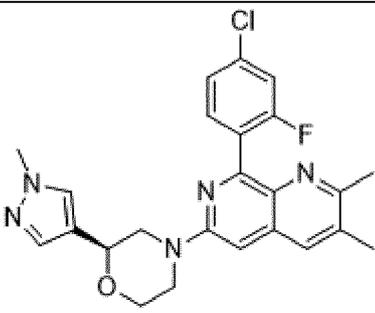
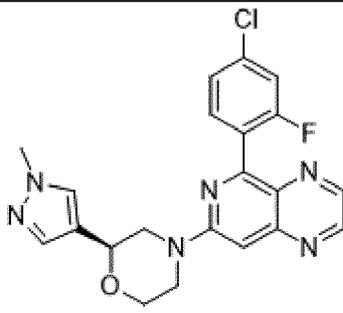
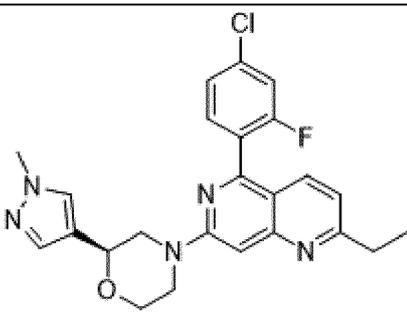
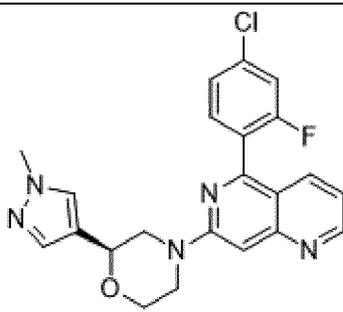
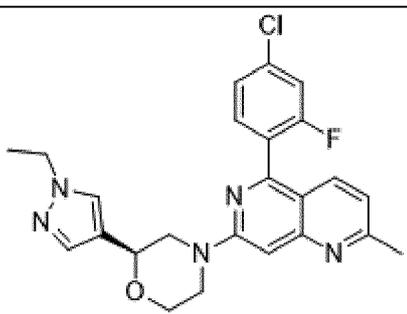
I-#	Структура	I-#	Структура
I-173		I-179	
I-174		I-180	
I-175		I-181	
I-176		I-182	
I-177		I-183	
I-178		I-184	

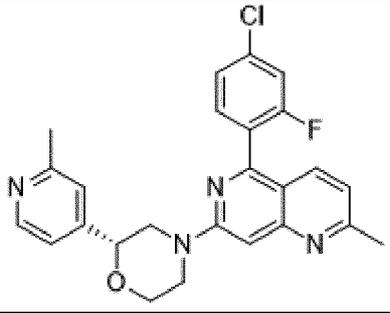
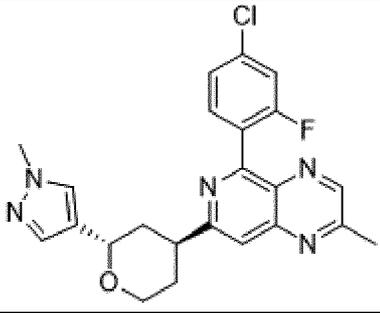
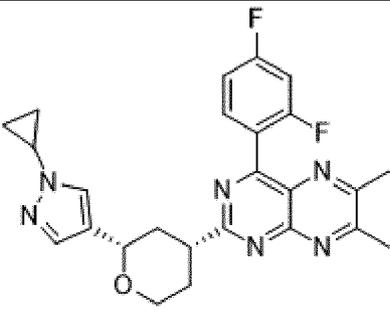
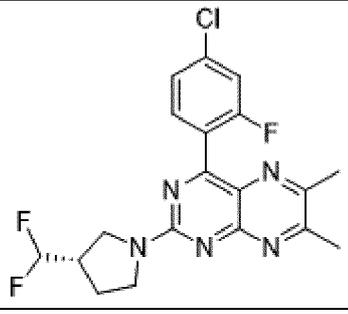
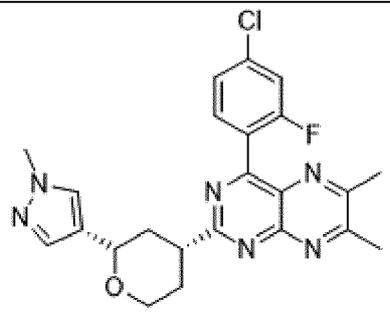
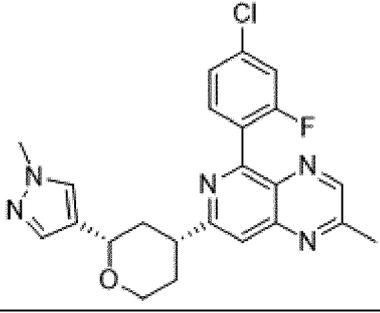
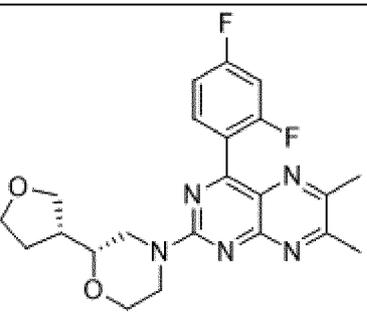
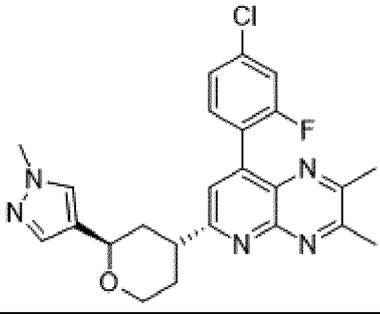
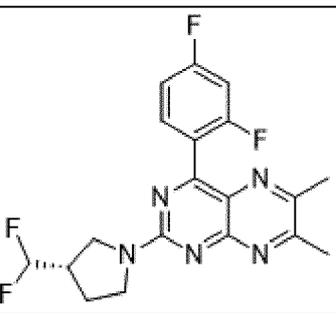
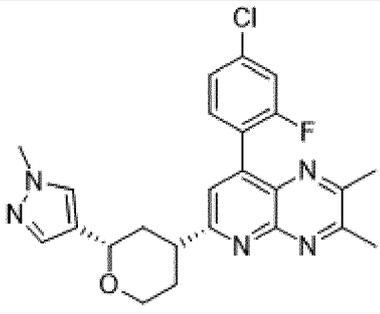
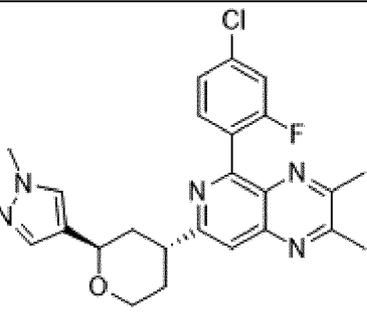
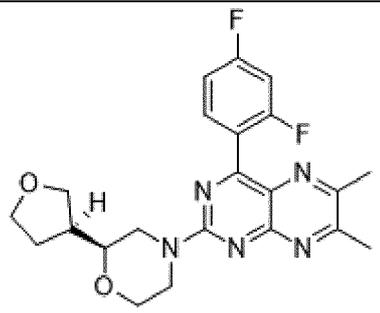
I-#	Структура	I-#	Структура
I-185		I-191	
I-186		I-192	
I-187		I-193	
I-188		I-194	
I-189		I-195	
I-190		I-196	

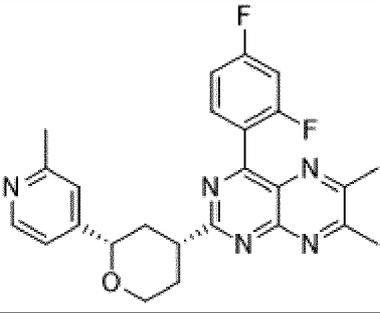
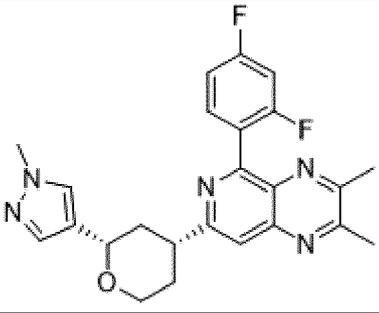
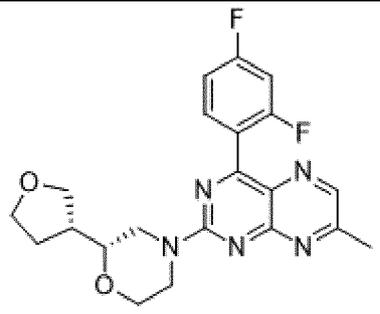
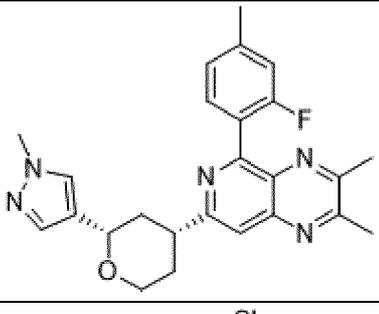
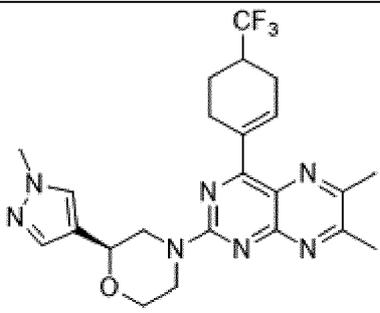
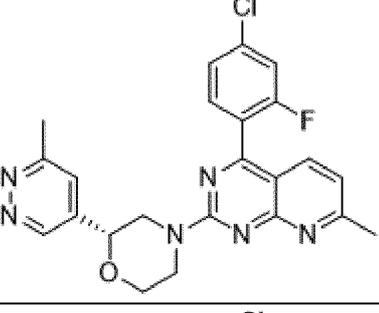
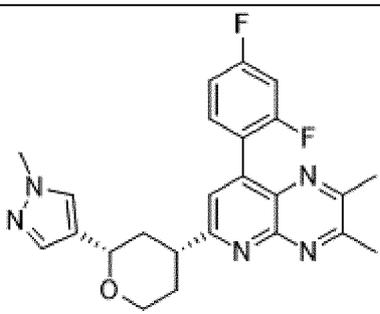
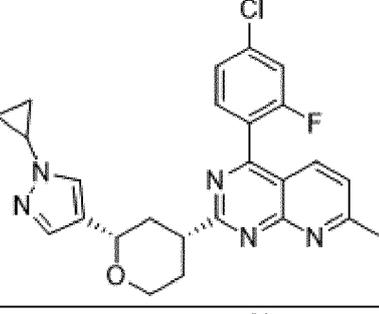
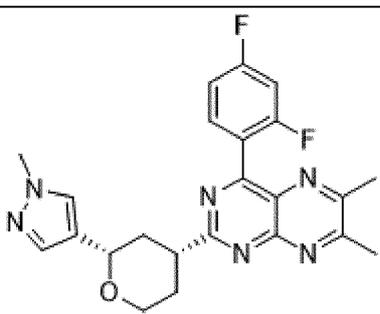
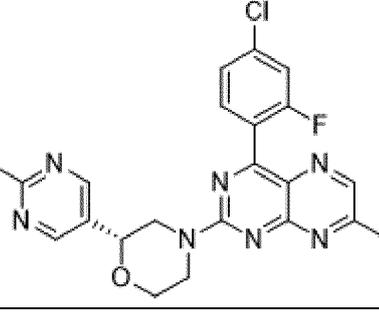
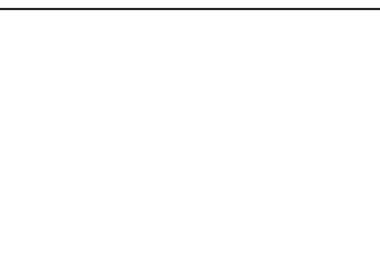
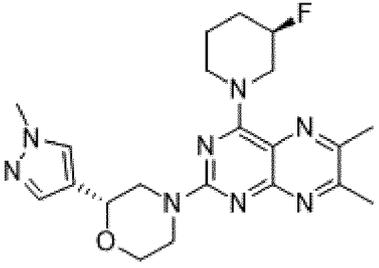
I-#	Структура	I-#	Структура
I-197		I-203	
I-198		I-204	
I-199		I-205	
I-200		I-206	
I-201		I-207	
I-202		I-208	

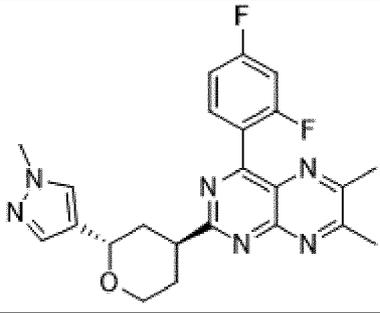
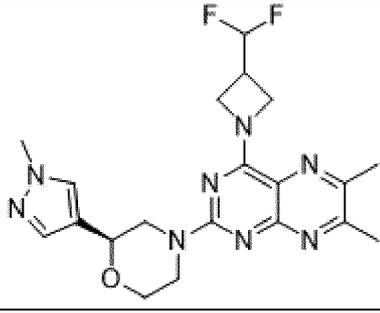
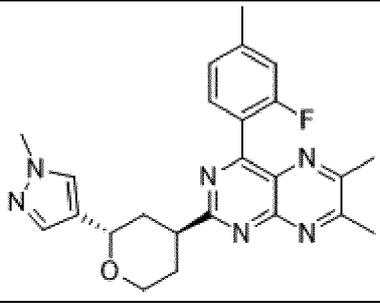
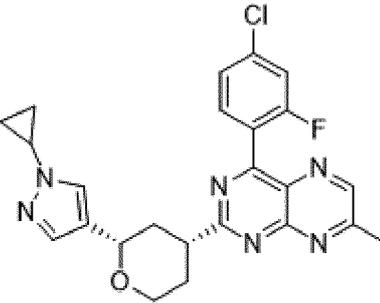
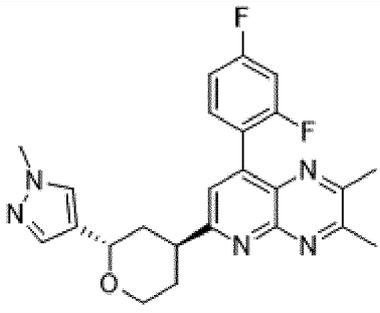
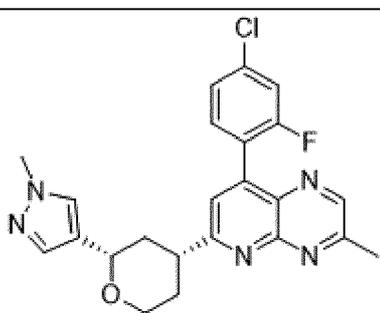
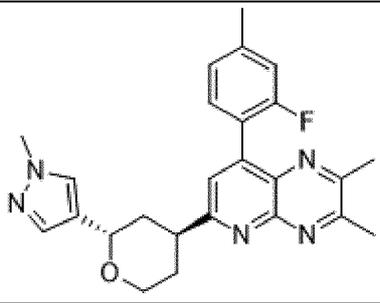
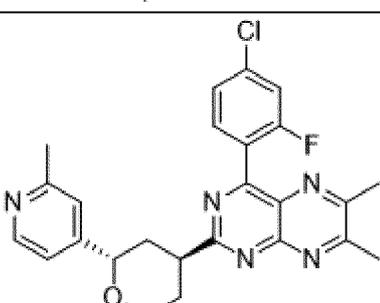
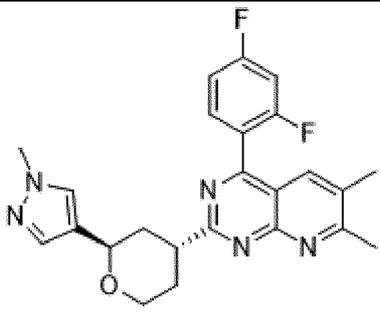
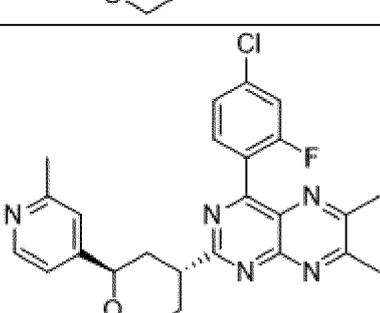
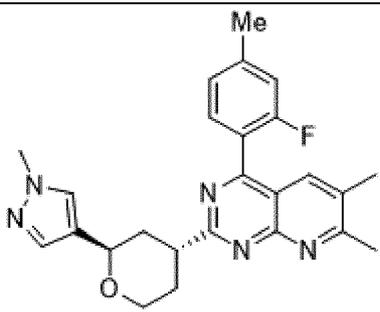
I-#	Структура	I-#	Структура
I-209		I-214	
I-210		I-215	
I-211		I-216	
I-212		I-217	
I-213		I-218	

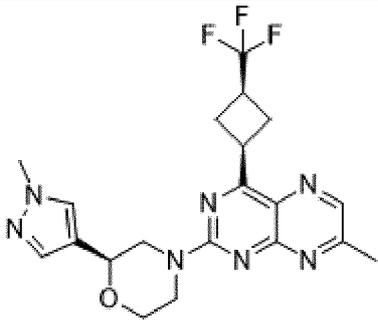
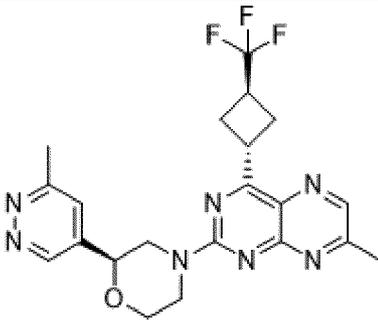
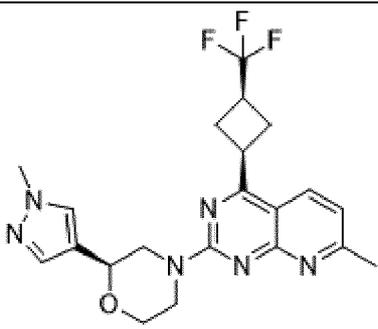
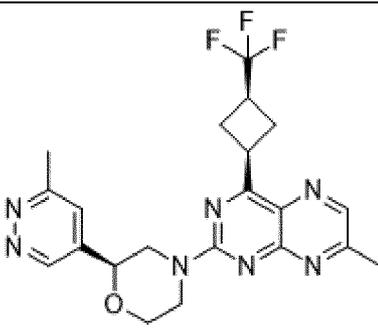
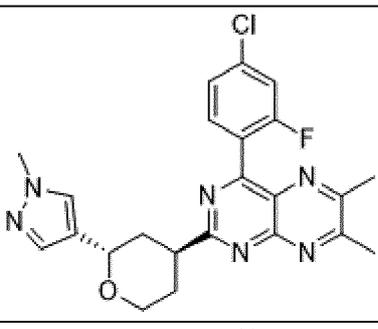
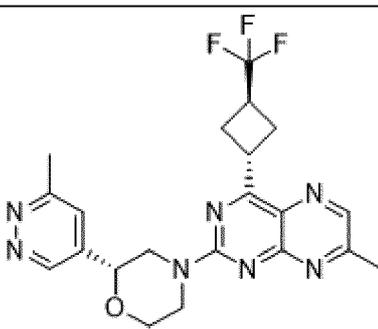
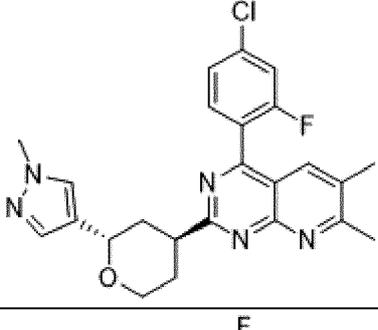
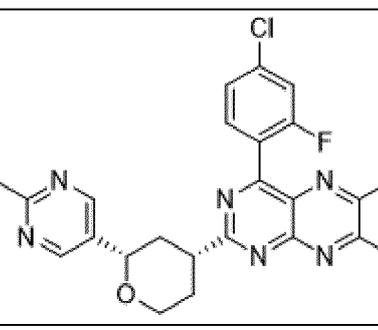
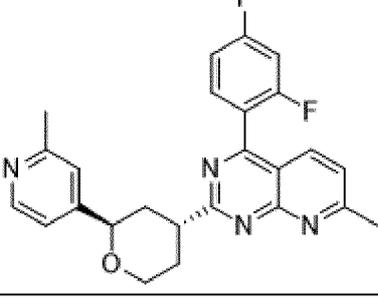
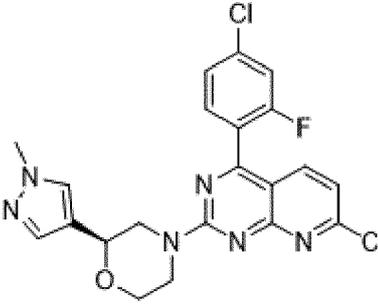
I-#	Структура	I-#	Структура
I-219		I-225	
I-220		I-226	
I-221		I-227	
I-222		I-228	
I-223		I-229	
I-224			

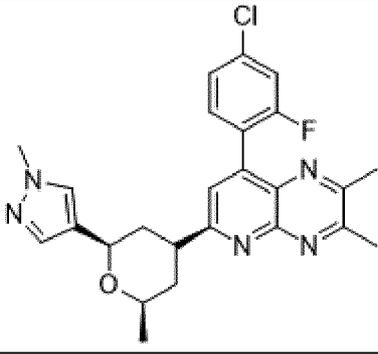
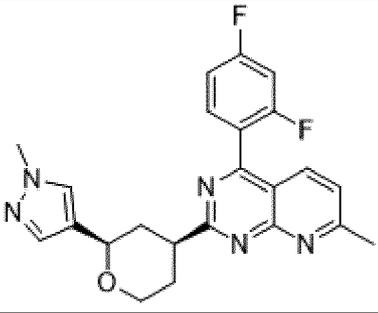
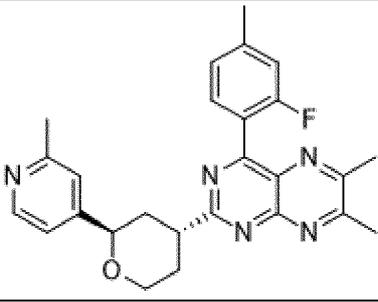
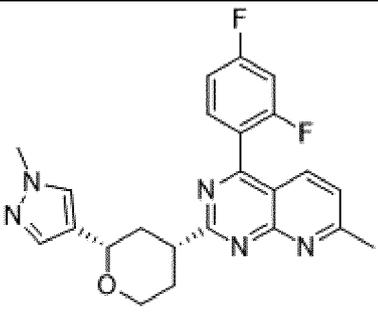
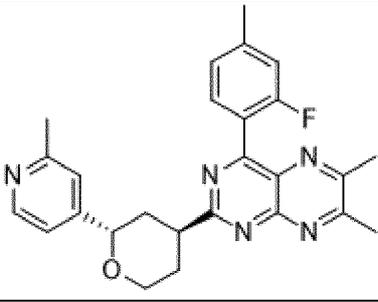
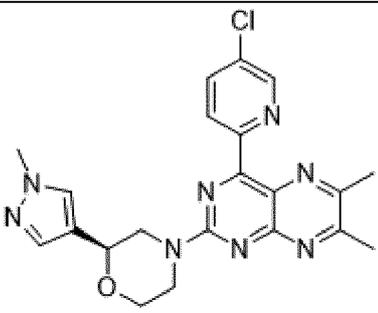
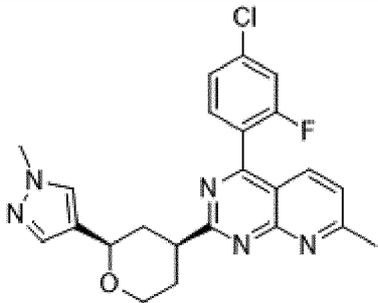
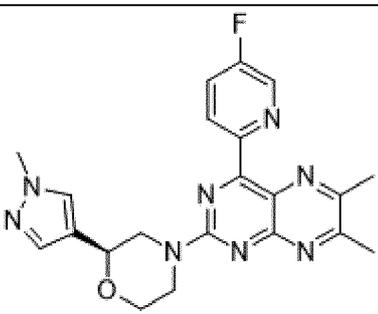
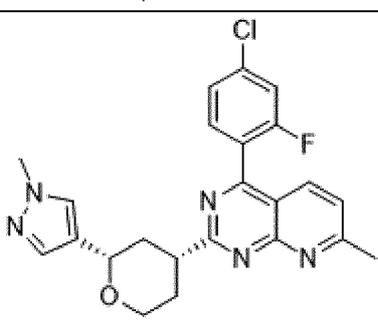
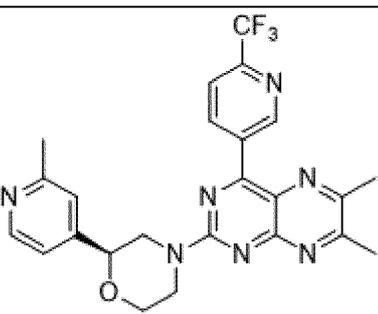
I-#	Структура	I-#	Структура
I-230		I-235	
I-231		I-236	
I-232		I-237	
I-233		I-238	
I-234		I-239	

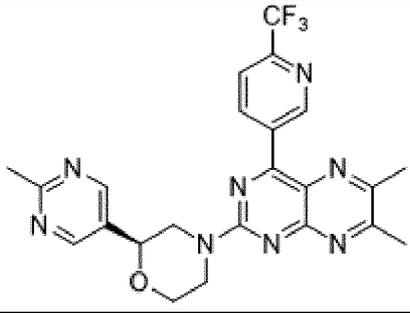
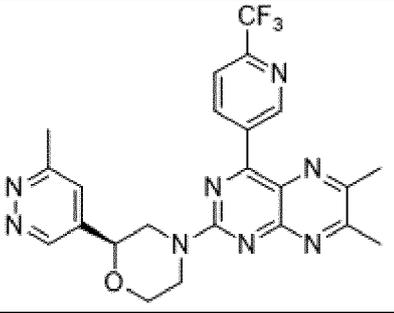
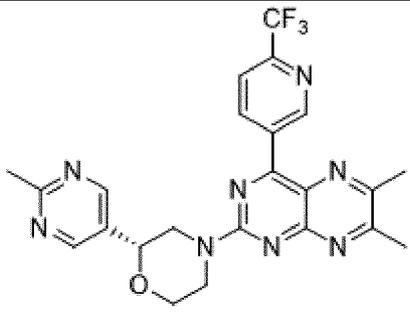
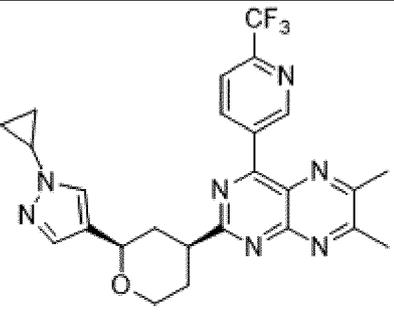
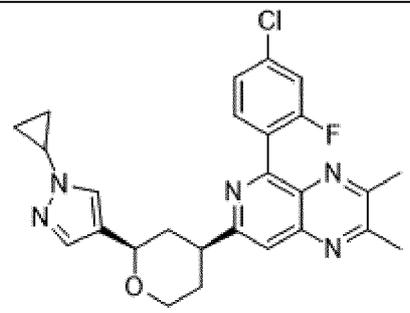
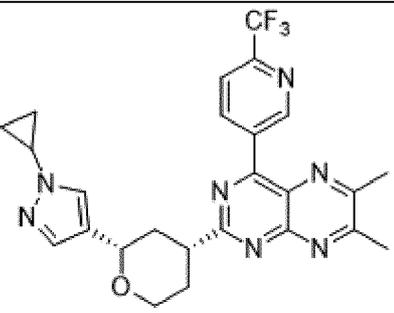
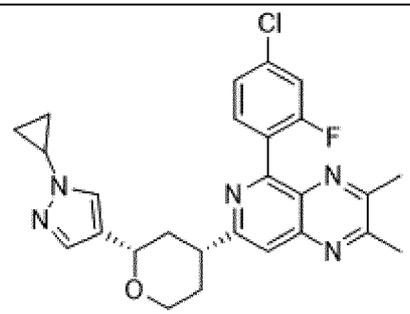
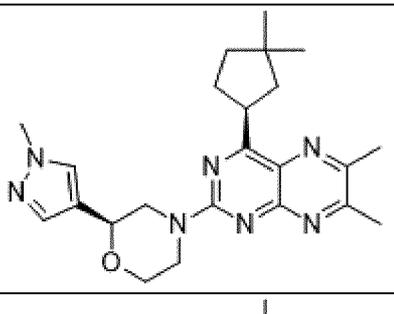
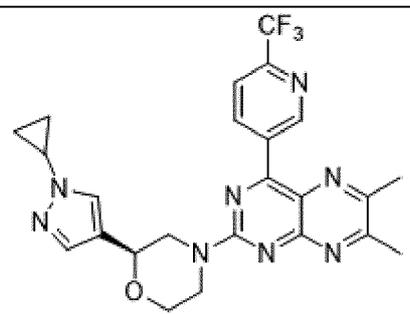
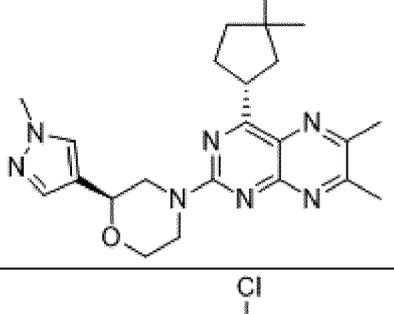
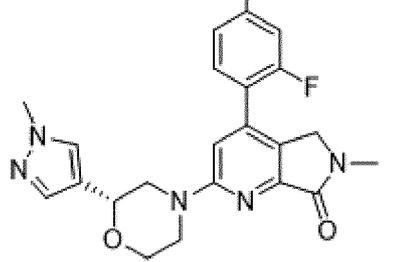
I-#	Структура	I-#	Структура
I-240		I-246	
I-241		I-247	
I-242		I-248	
I-243		I-249	
I-244		I-250	
I-245		I-251	

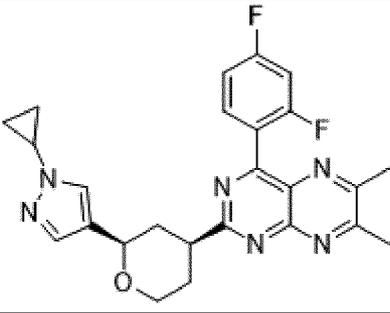
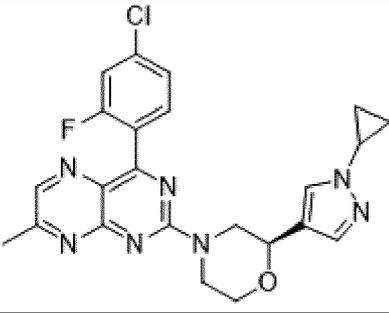
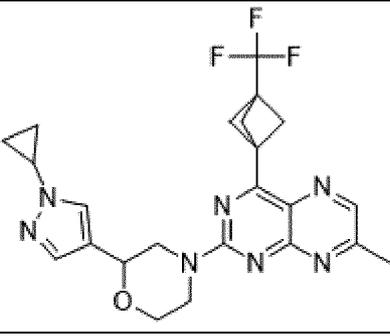
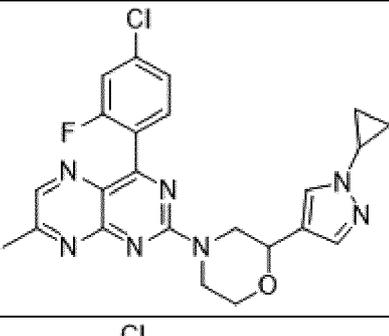
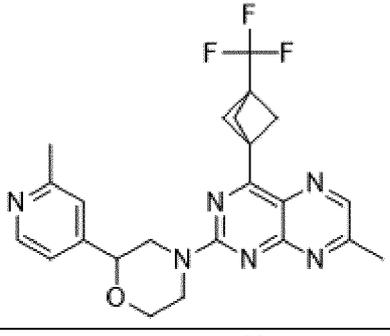
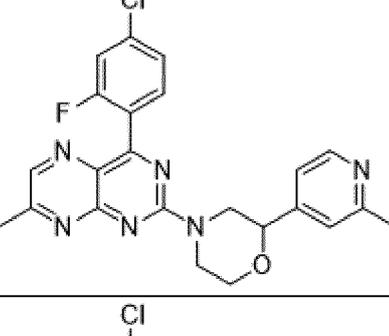
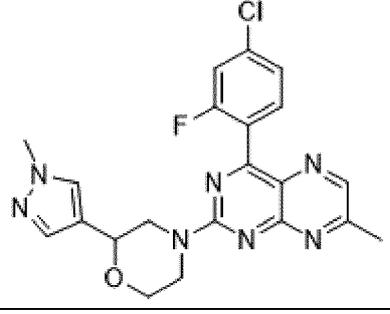
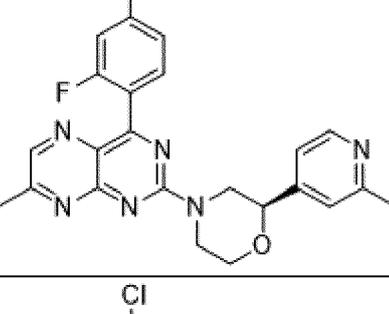
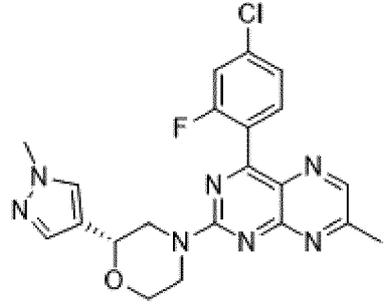
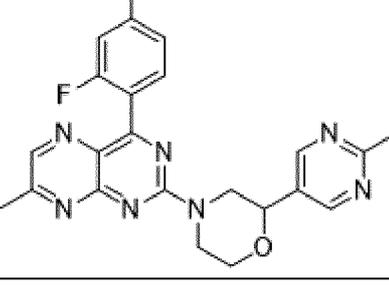
I-#	Структура	I-#	Структура
I-252		I-257	
I-253		I-258	
I-254		I-259	
I-255		I-260	
I-256		I-261	
I-262		I-262	

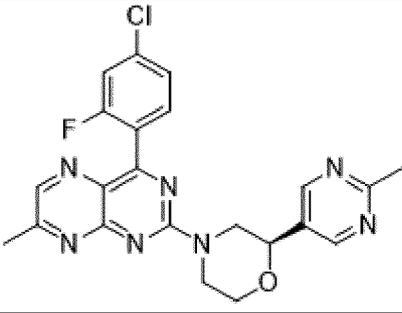
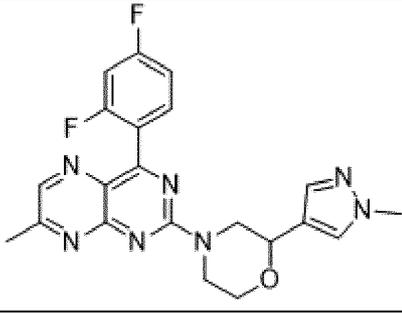
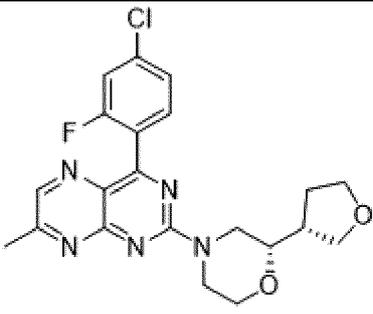
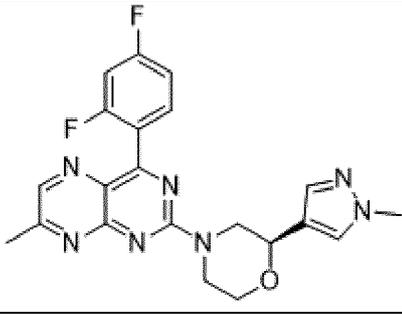
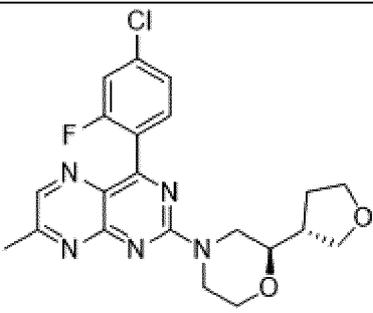
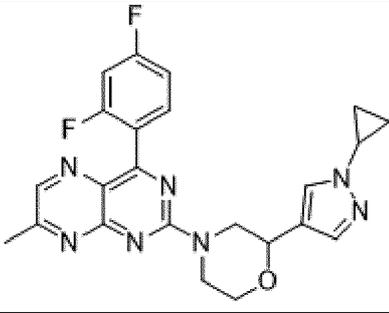
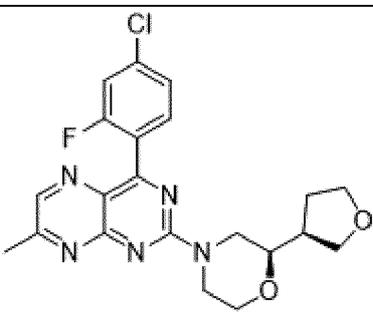
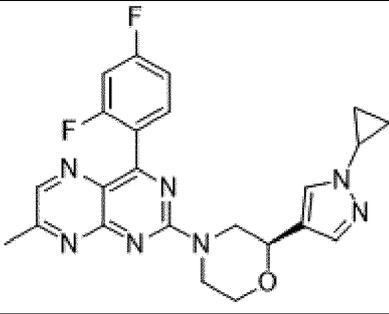
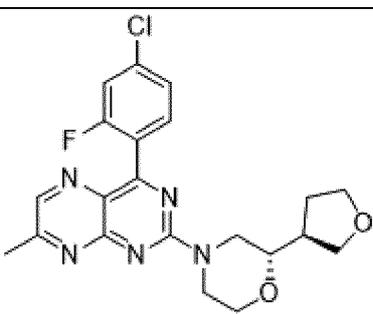
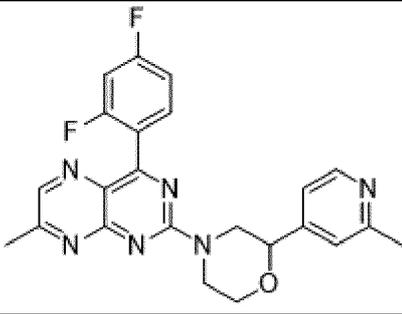
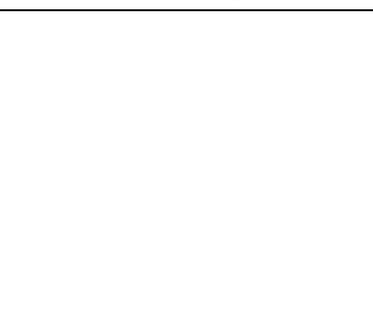
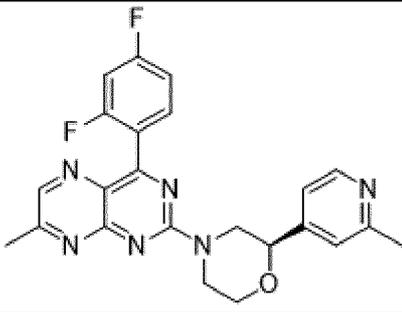
I-#	Структура	I-#	Структура
I-263		I-269	
I-264		I-270	
I-265		I-271	
I-266		I-272	
I-267		I-273	
I-268			

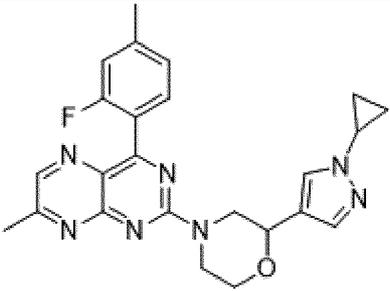
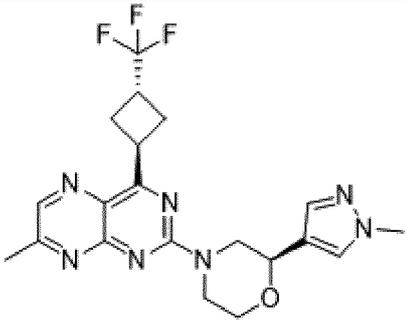
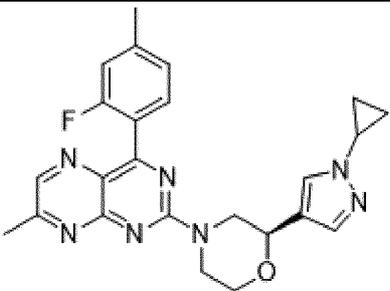
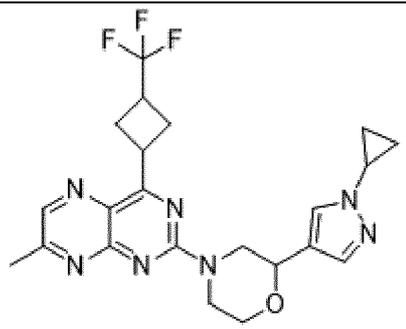
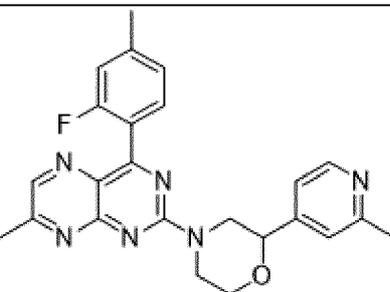
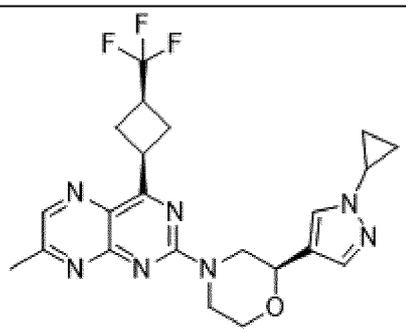
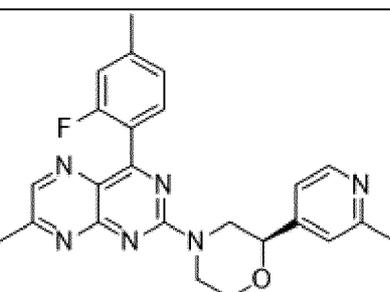
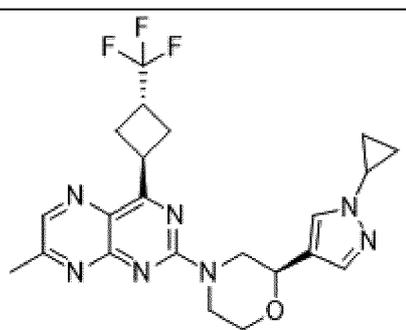
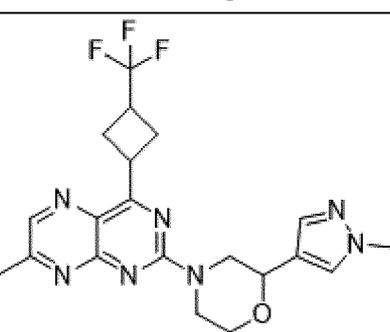
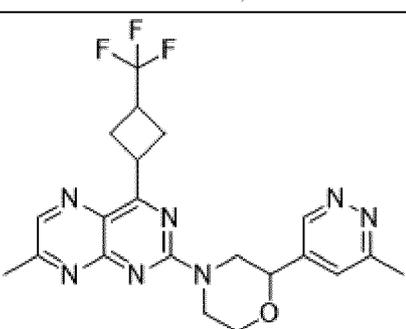
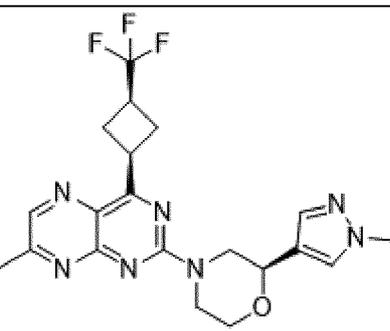
I-#	Структура	I-#	Структура
I-274		I-279	
I-275		I-280	
I-276		I-281	
I-277		I-282	
I-278		I-283	

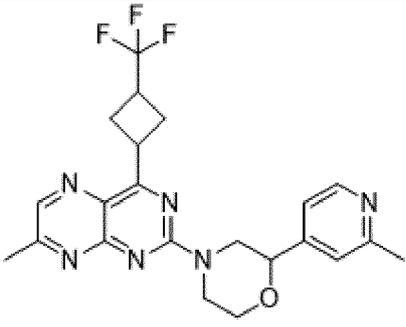
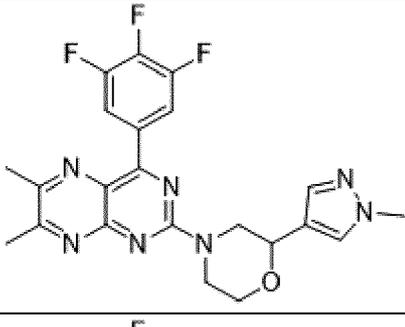
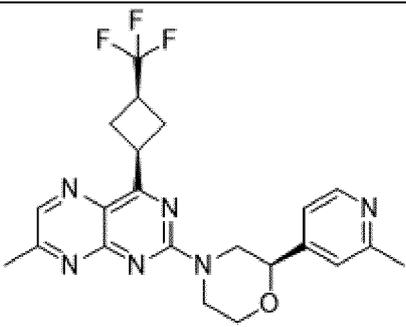
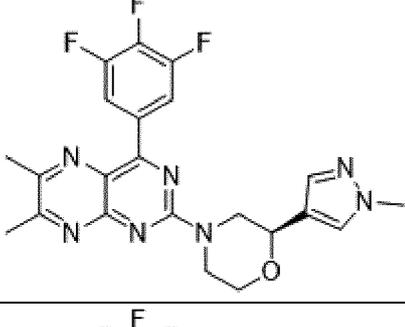
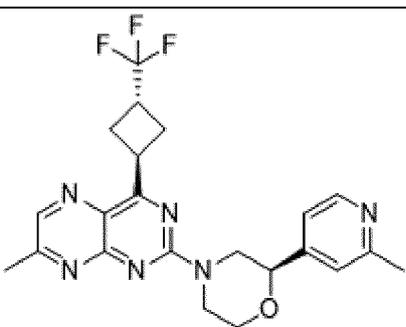
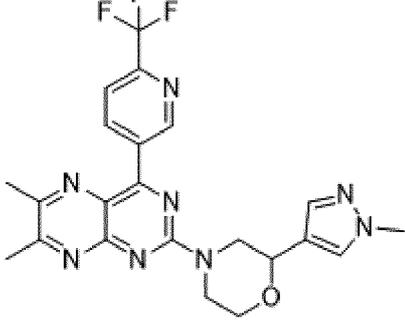
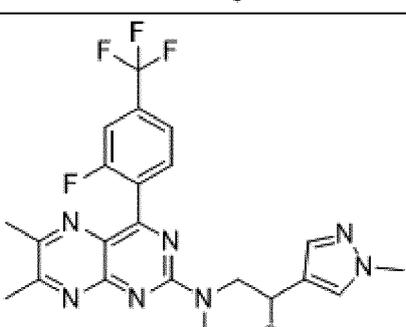
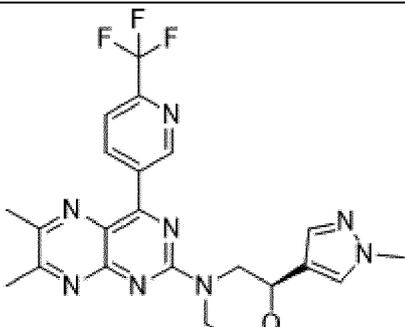
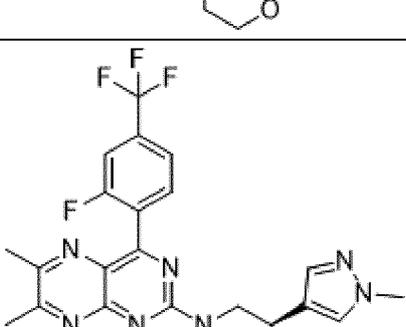
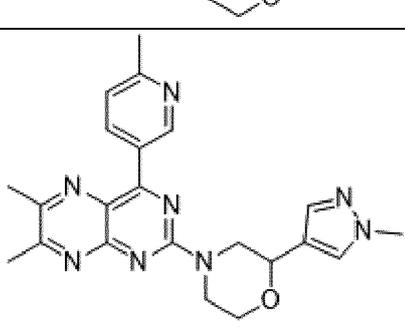
I-#	Структура	I-#	Структура
I-284		I-289	
I-285		I-290	
I-286		I-291	
I-287		I-292	
I-288		I-293	

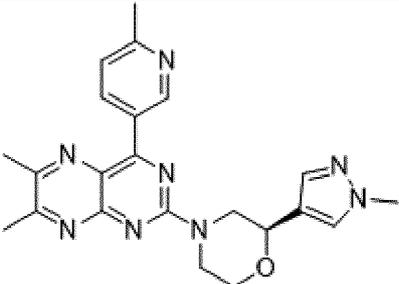
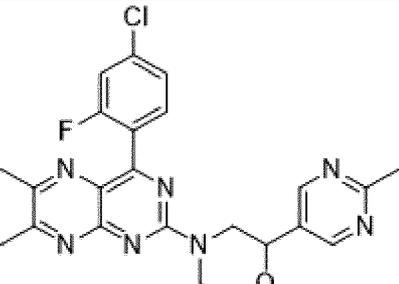
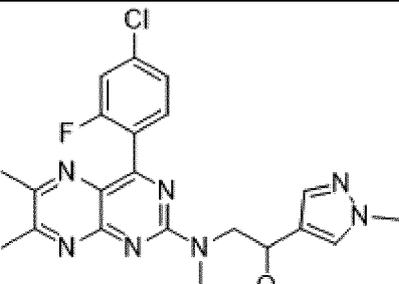
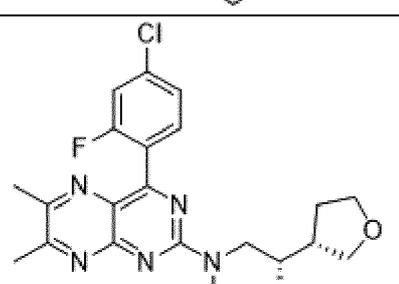
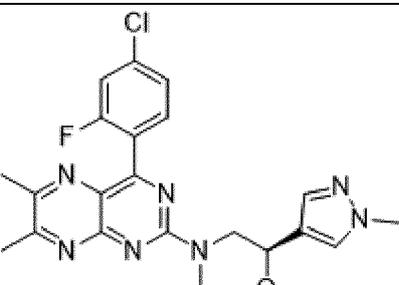
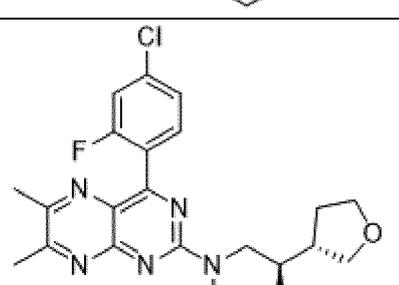
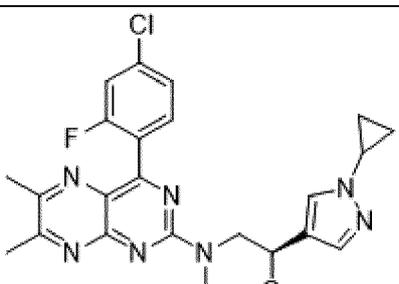
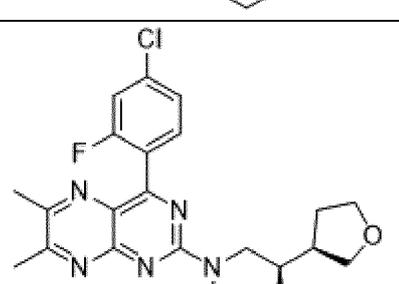
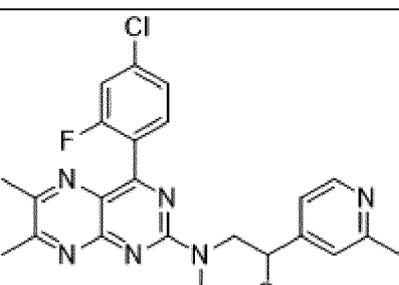
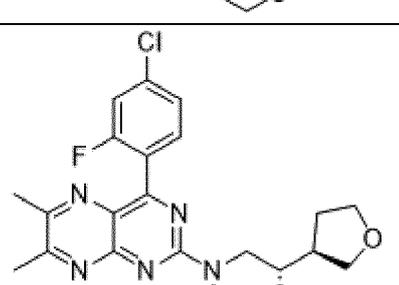
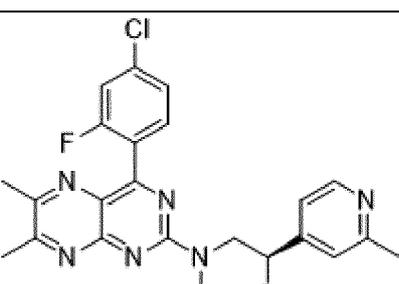
I-#	Структура	I-#	Структура
I-294		I-299	
I-295		I-300	
I-296		I-301	
I-297		I-302	
I-298		I-303	
		I-304	

I-#	Структура	I-#	Структура
I-305		I-310	
I-306		I-311	
I-307		I-312	
I-308		I-313	
I-309		I-314	

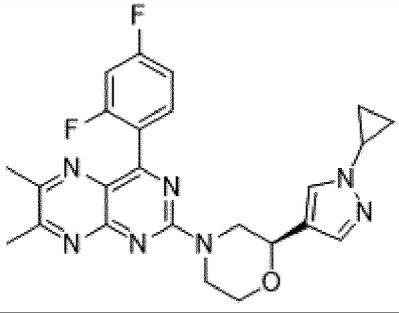
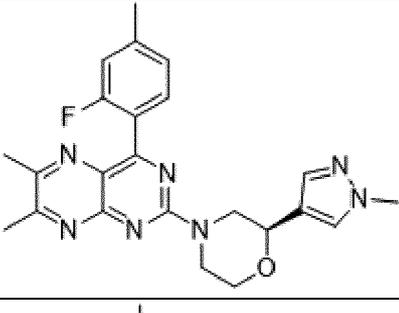
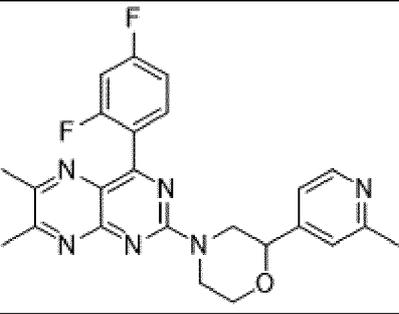
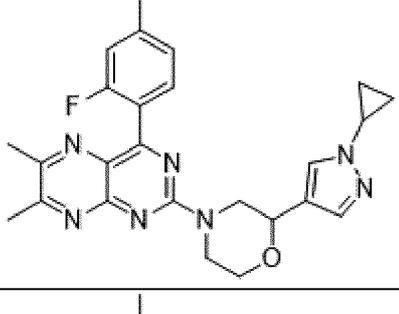
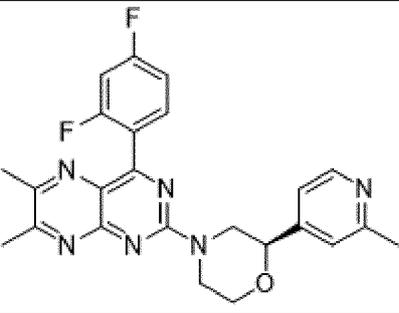
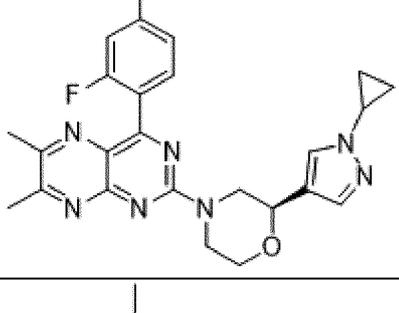
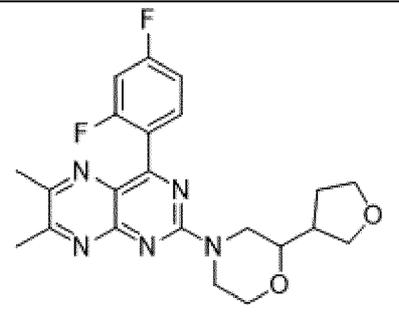
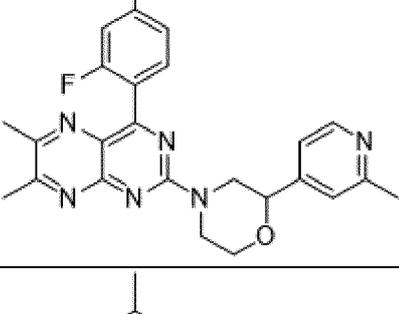
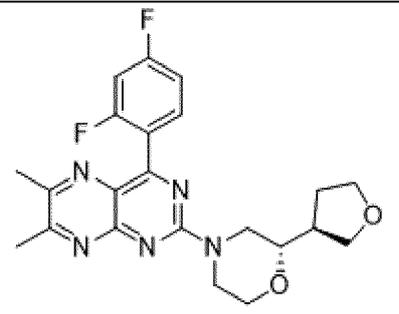
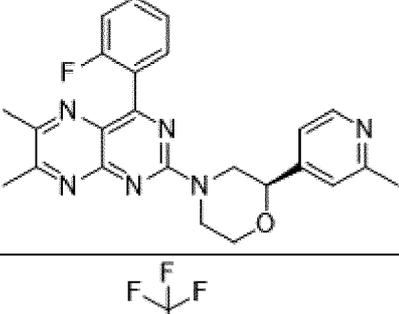
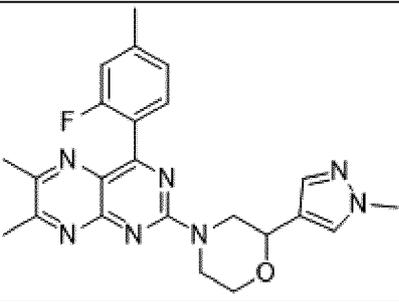
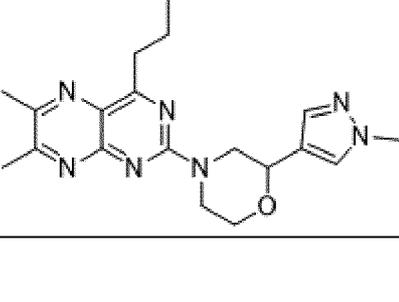
I-#	Структура	I-#	Структура
I-315		I-320	
I-316		I-321	
I-317		I-322	
I-318		I-323	
I-319		I-324	
I-319		I-325	

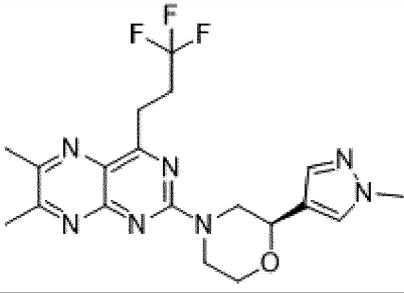
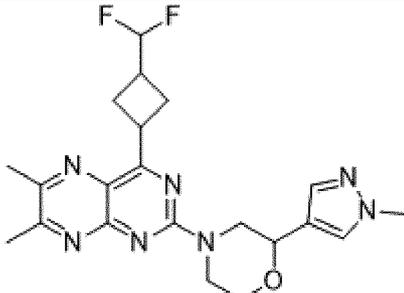
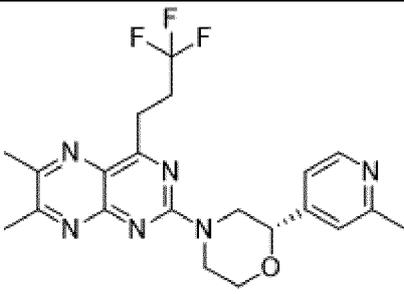
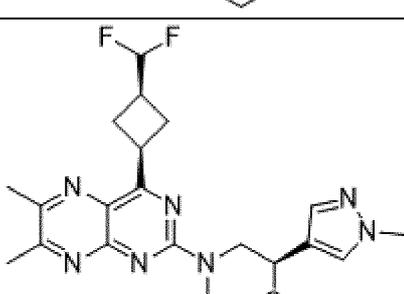
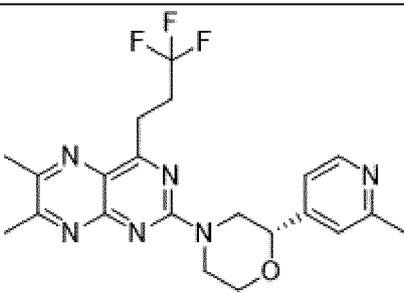
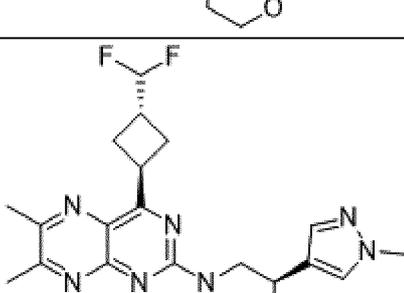
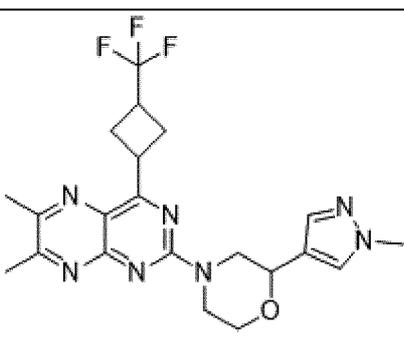
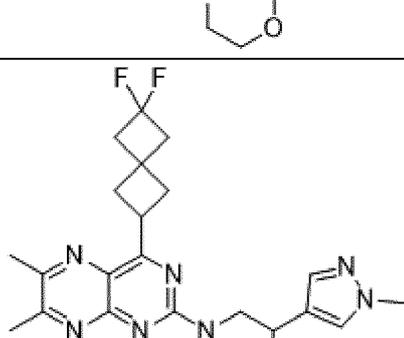
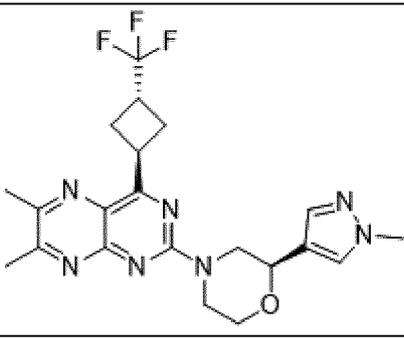
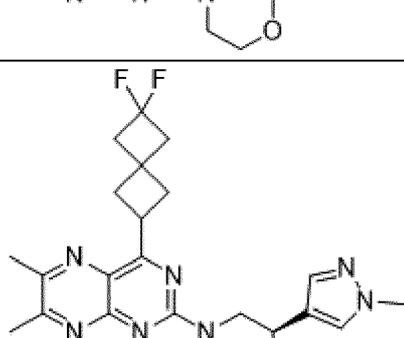
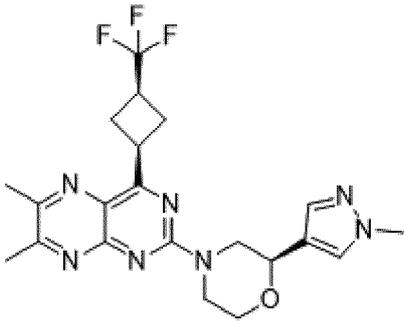
I-#	Структура	I-#	Структура
I-326		I-332	
I-327		I-333	
I-328		I-334	
I-329		I-335	
I-330		I-336	
I-331			

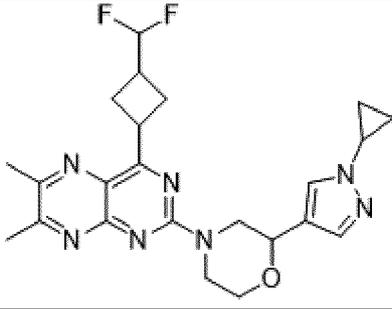
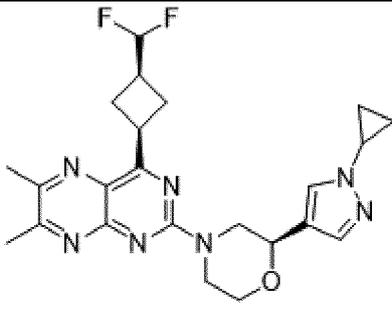
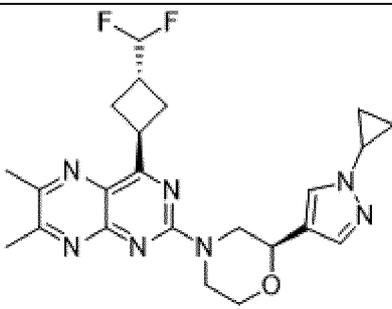
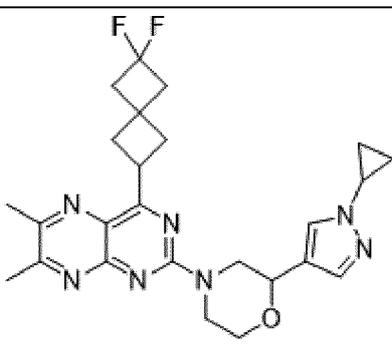
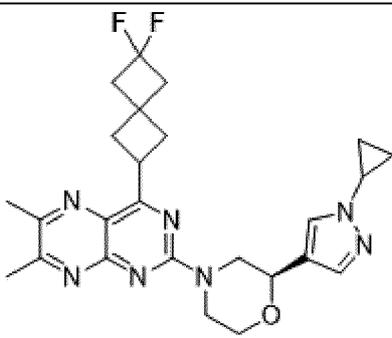
I-#	Структура	I-#	Структура
I-337		I-342	
I-338		I-343	
I-339		I-344	
I-340		I-345	
I-341		I-346	

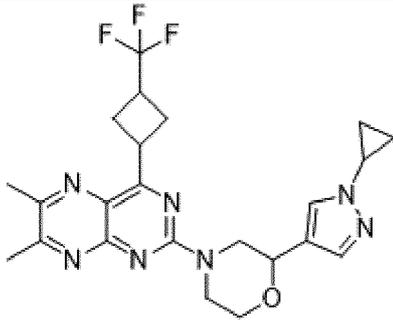
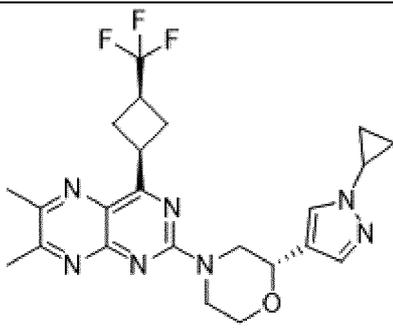
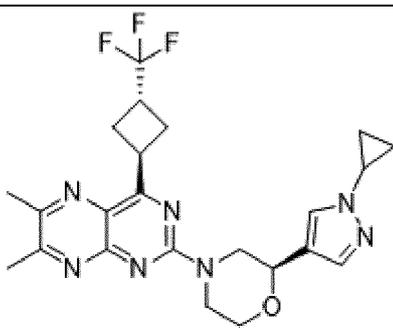
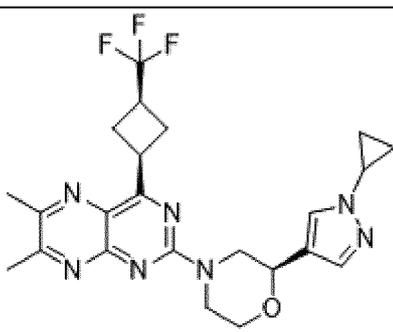
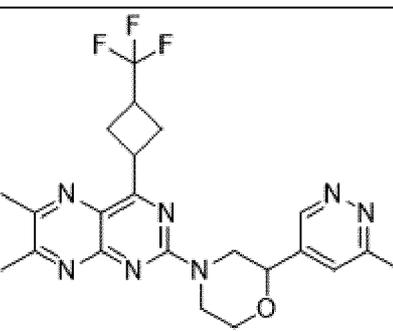
I-#	Структура	I-#	Структура
I-347		I-353	
I-348		I-354	
I-349		I-355	
I-350		I-356	
I-351		I-357	
I-352			

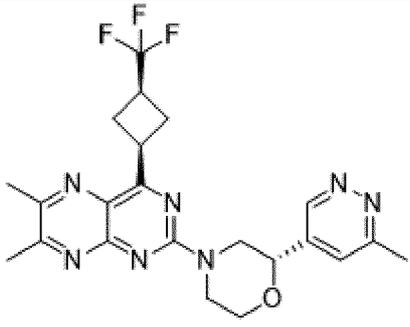
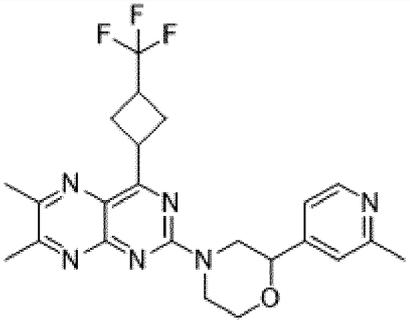
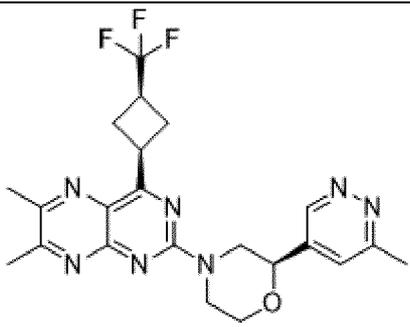
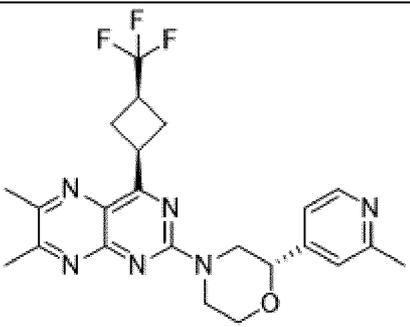
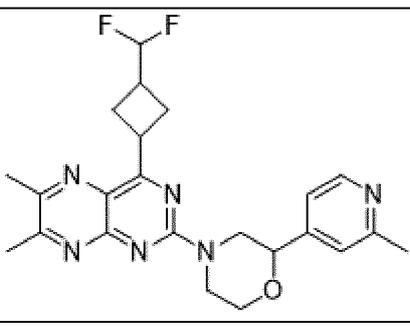
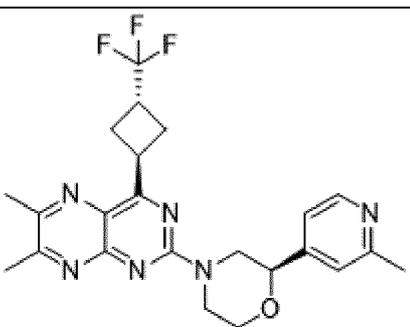
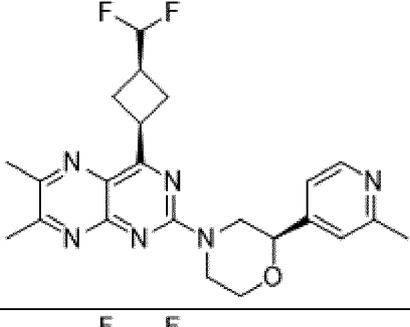
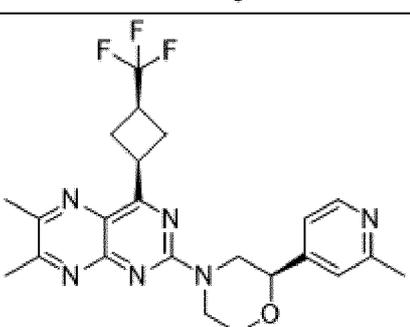
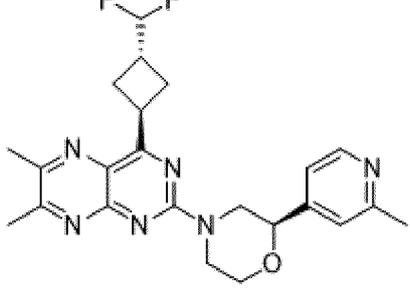
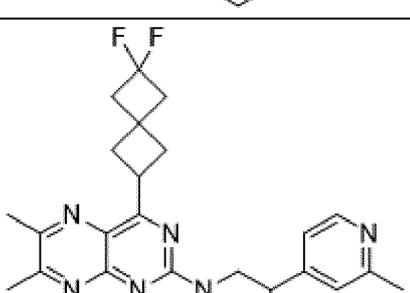
I-#	Структура	I-#	Структура
I-358		I-364	
I-359		I-365	
I-360		I-366	
I-361		I-367	
I-362		I-368	
I-363			

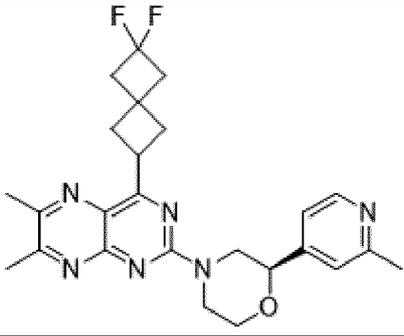
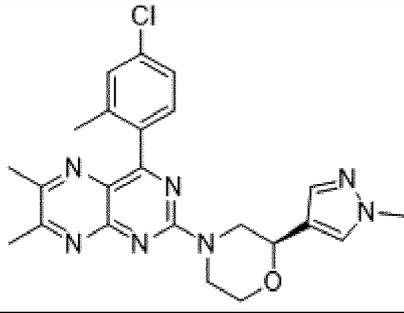
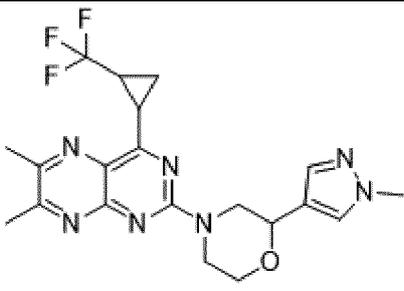
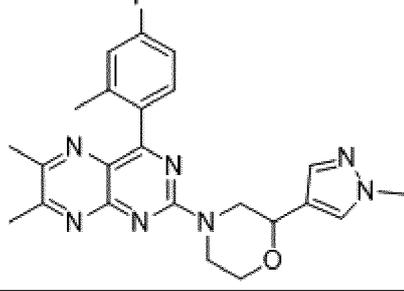
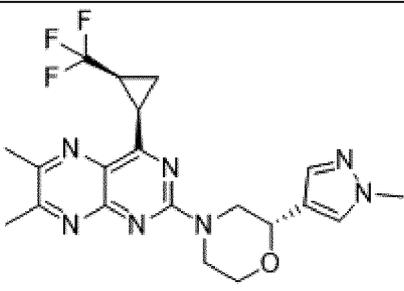
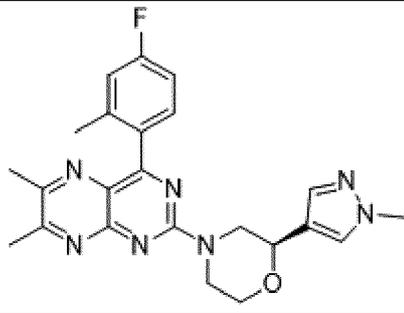
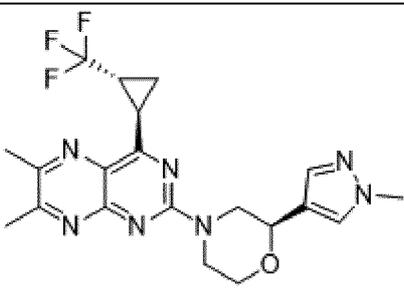
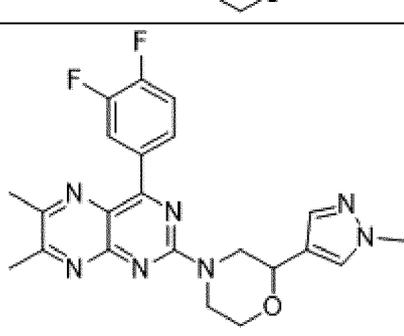
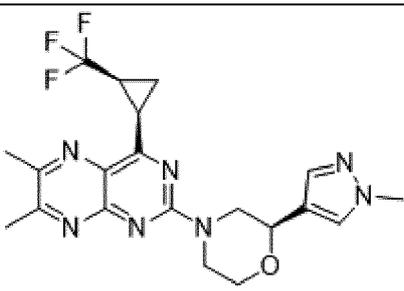
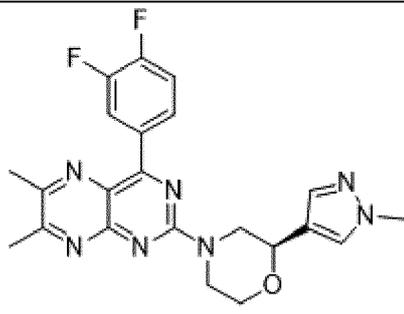
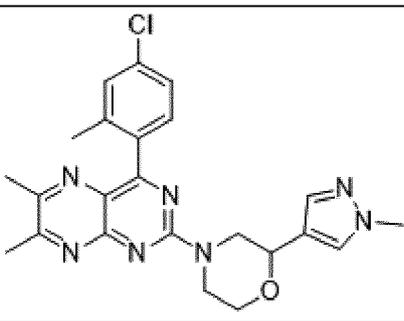
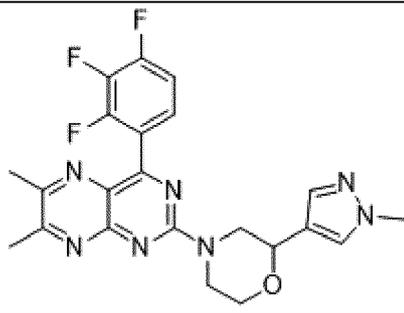
I-#	Структура	I-#	Структура
I-369		I-375	
I-370		I-376	
I-371		I-377	
I-372		I-378	
I-373		I-379	
I-374		I-380	

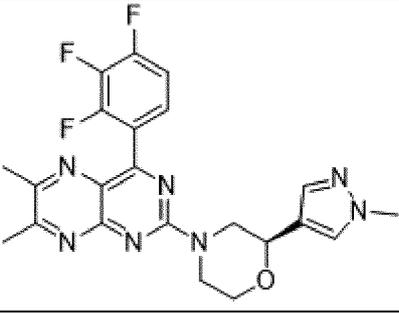
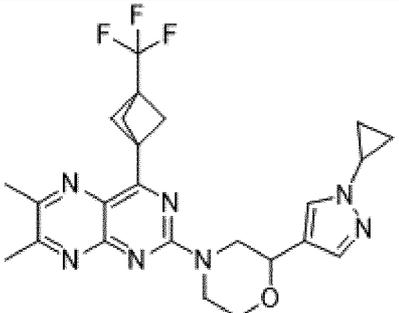
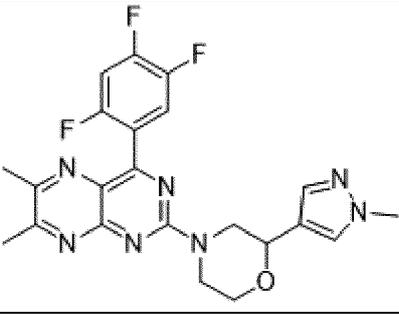
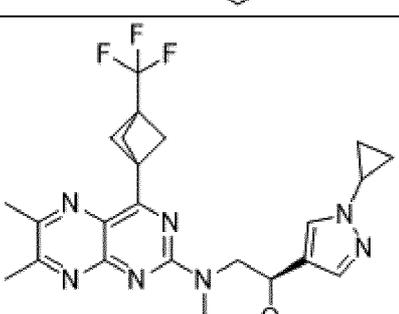
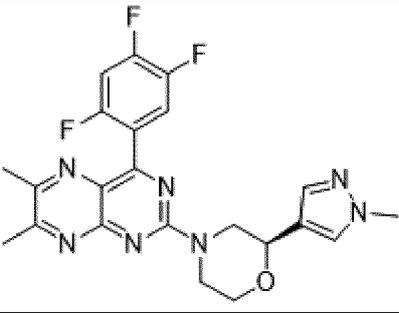
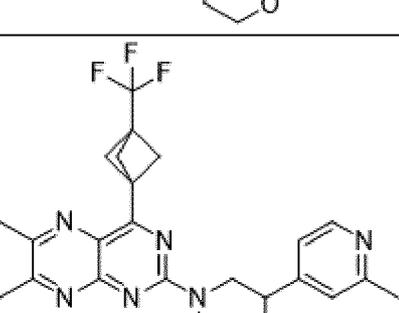
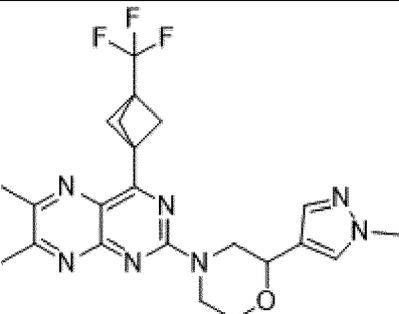
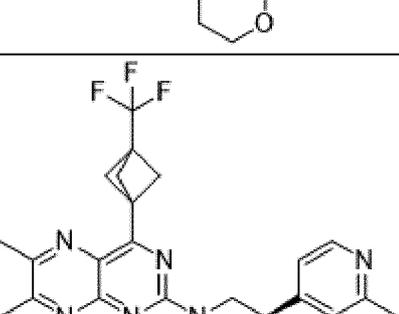
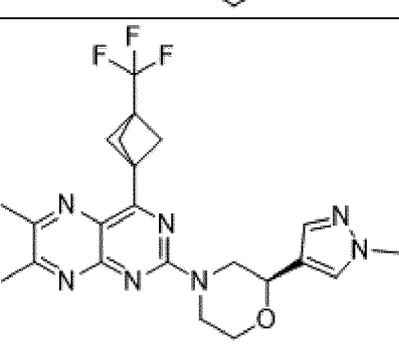
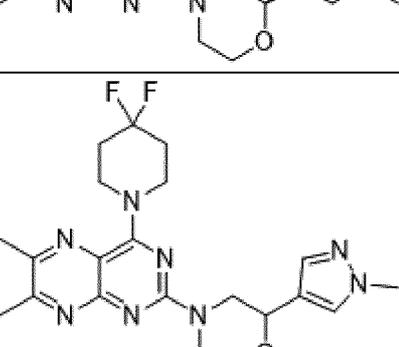
I-#	Структура	I-#	Структура
I-381		I-387	
I-382		I-388	
I-383		I-389	
I-384		I-390	
I-385		I-391	
I-386			

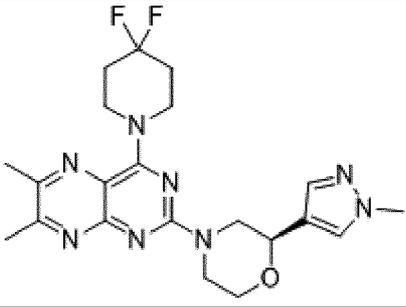
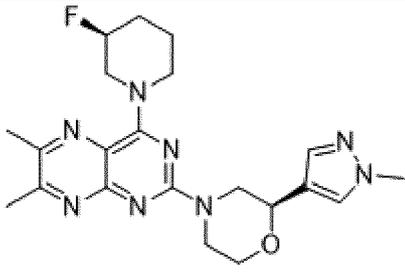
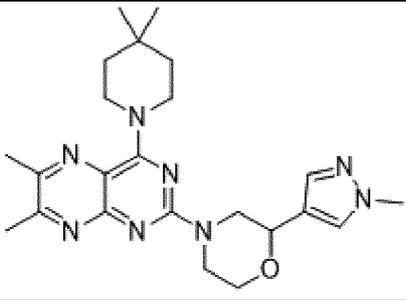
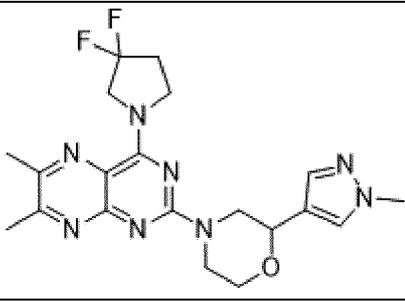
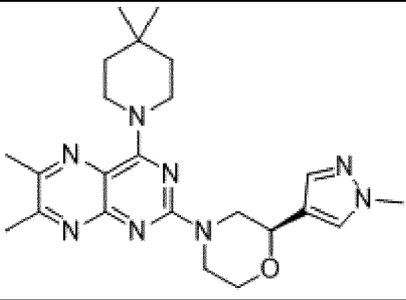
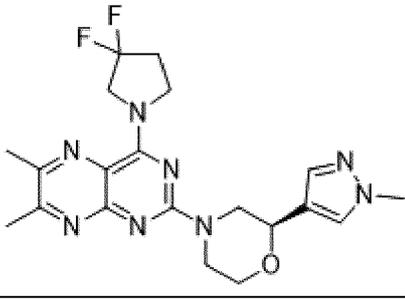
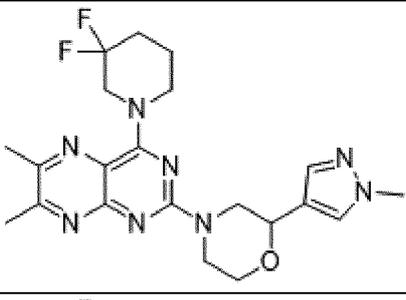
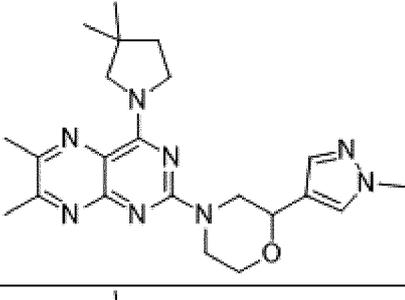
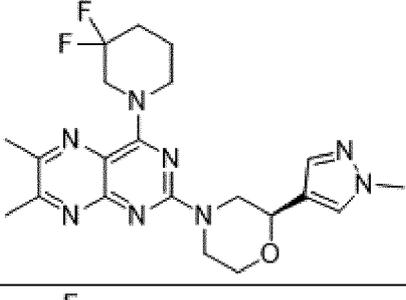
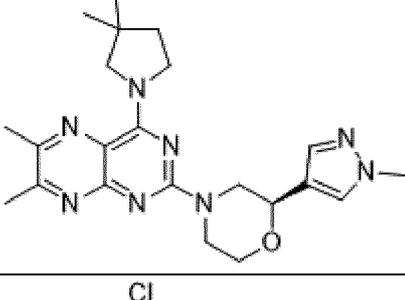
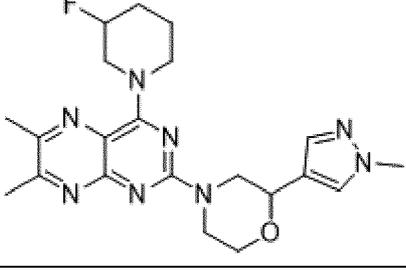
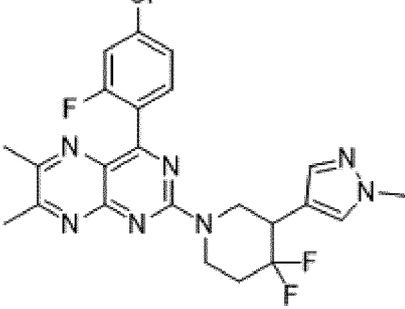
I-#	Структура
I-392	
I-393	
I-394	
I-395	
I-396	

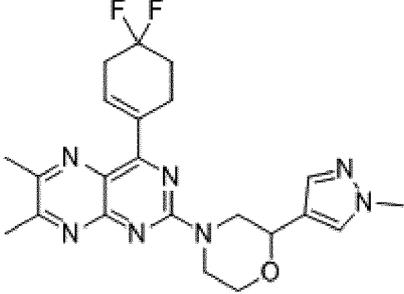
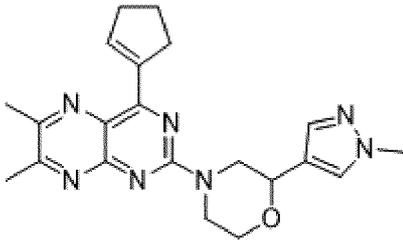
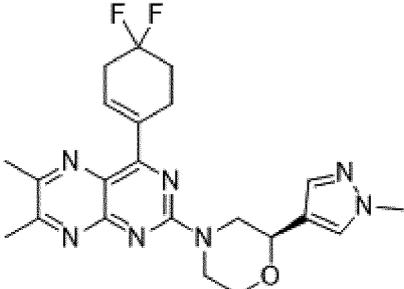
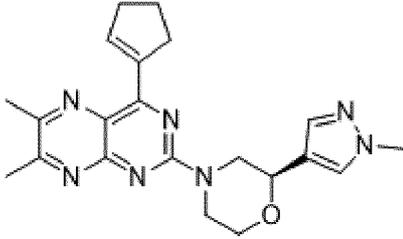
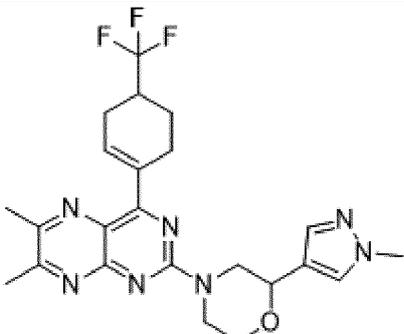
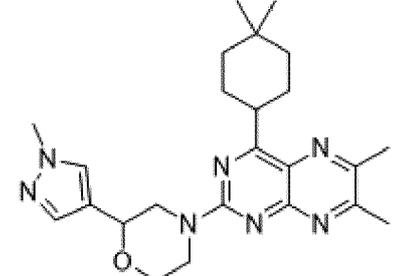
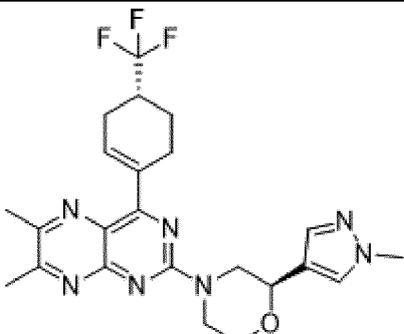
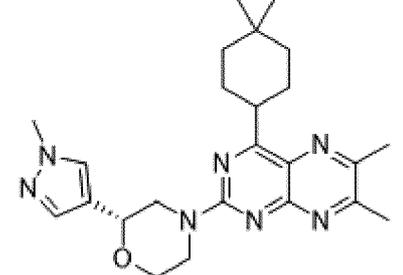
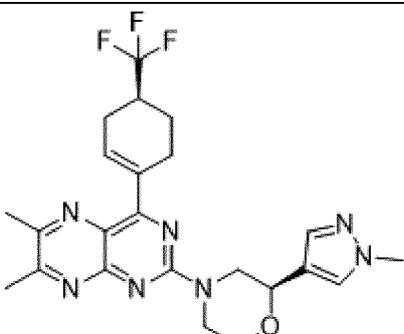
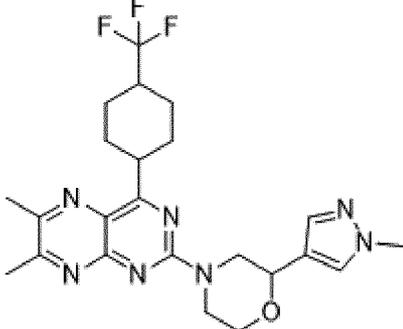
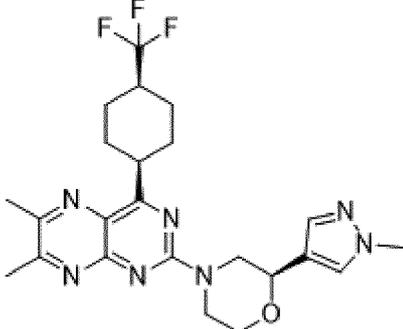
I-#	Структура
I-397	
I-398	
I-399	
I-400	
I-401	

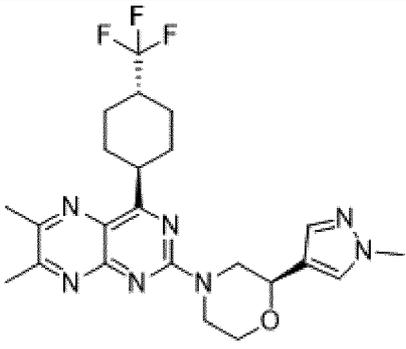
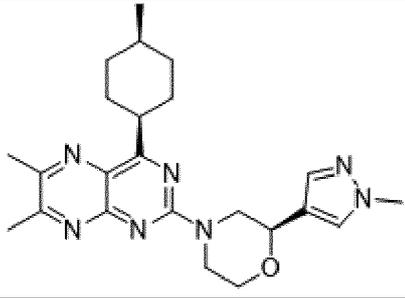
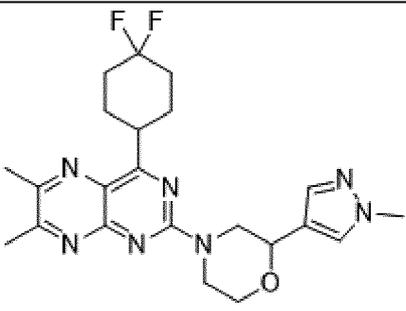
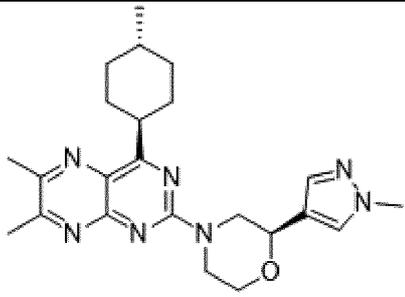
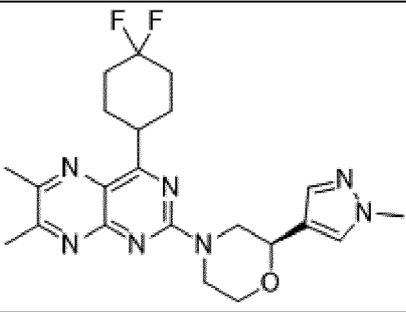
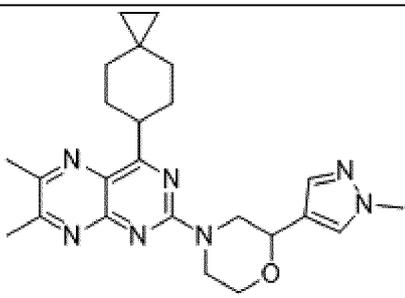
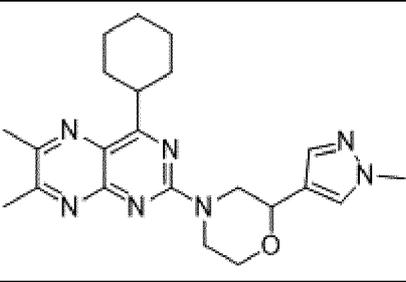
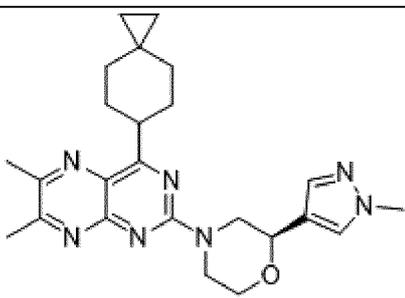
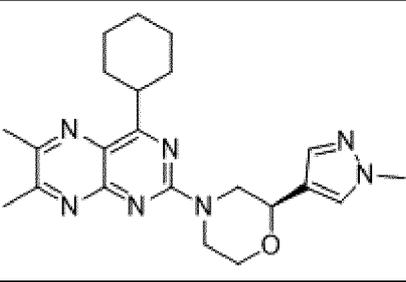
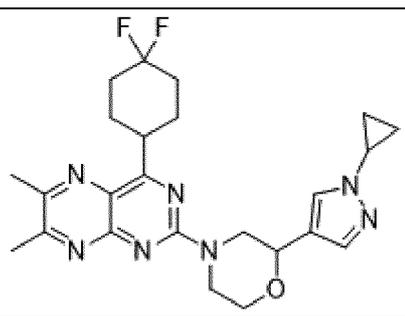
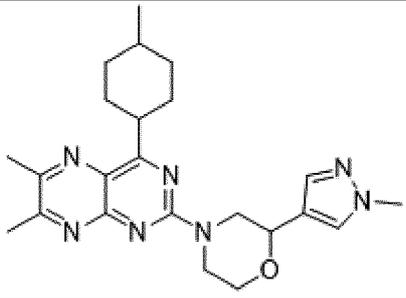
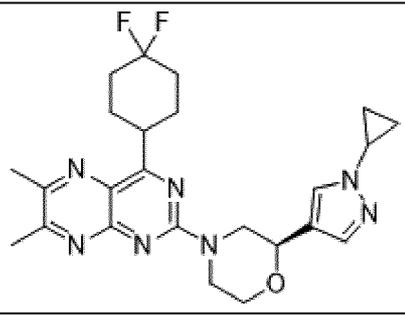
I-#	Структура	I-#	Структура
I-402		I-407	
I-403		I-408	
I-404		I-409	
I-405		I-410	
I-406		I-411	

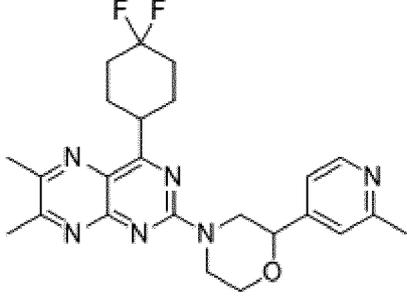
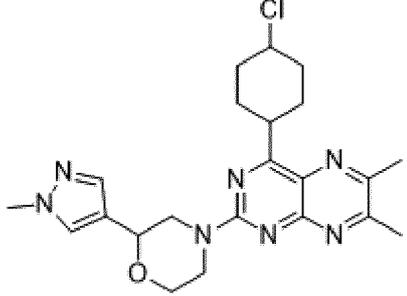
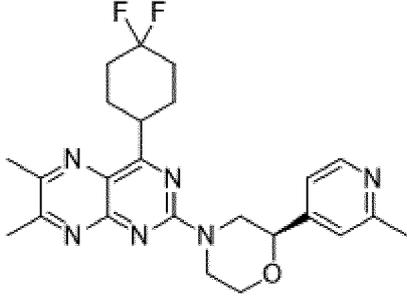
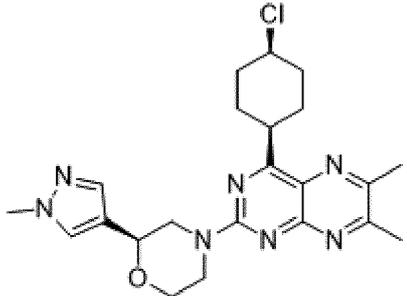
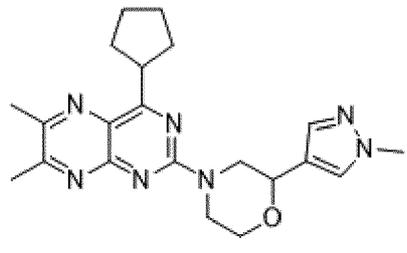
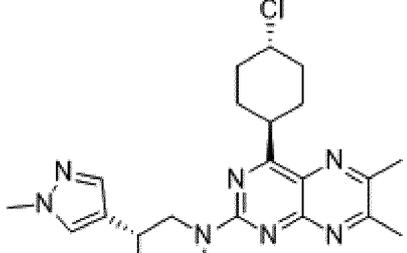
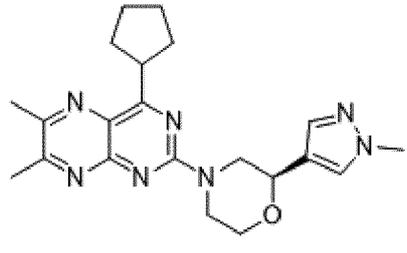
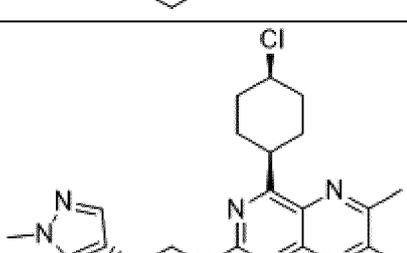
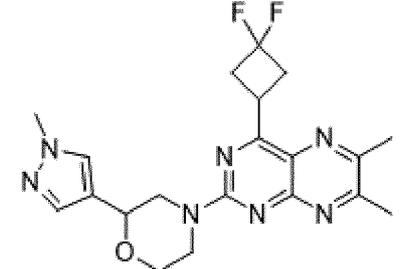
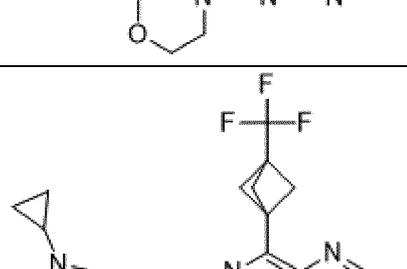
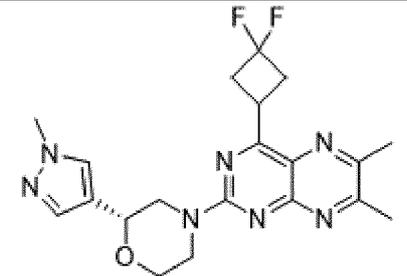
I-#	Структура	I-#	Структура
I-412		I-418	
I-413		I-419	
I-414		I-420	
I-415		I-421	
I-416		I-422	
I-417		I-423	

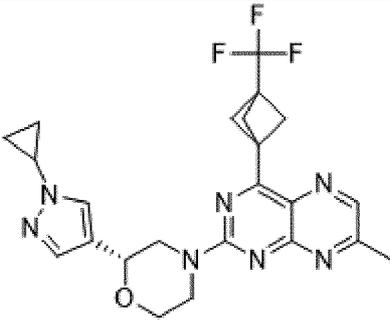
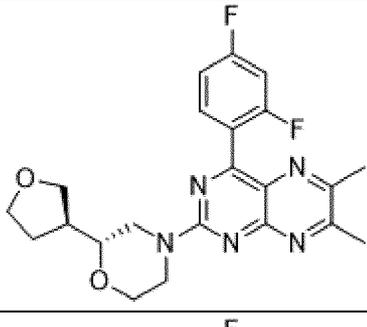
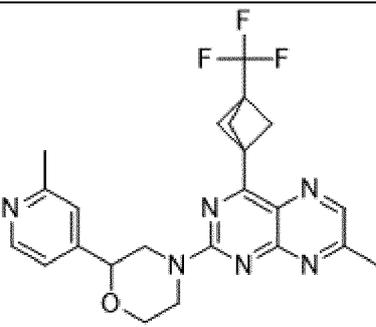
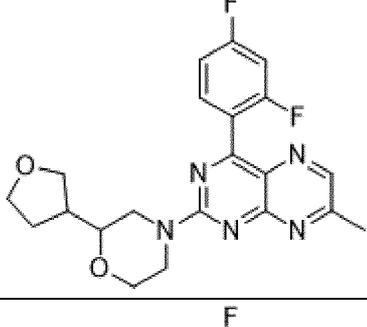
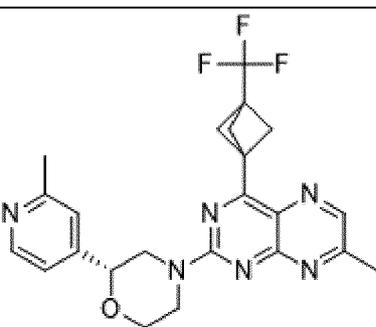
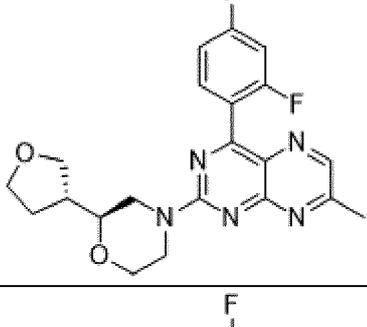
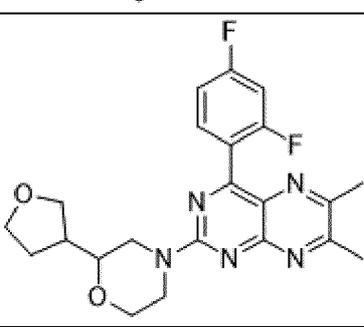
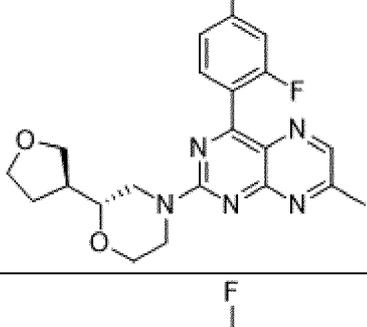
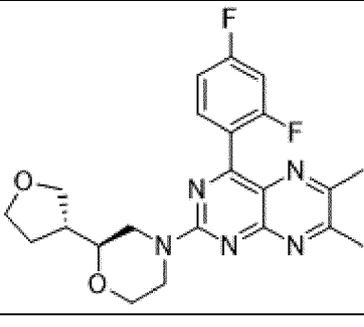
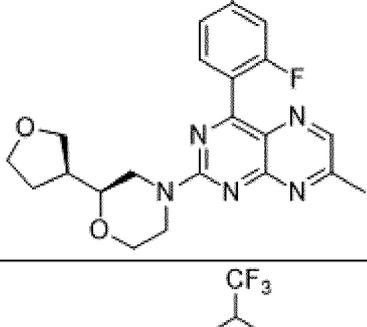
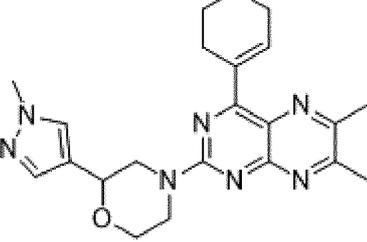
I-#	Структура	I-#	Структура
I-424		I-429	
I-425		I-430	
I-426		I-431	
I-427		I-432	
I-428		I-433	

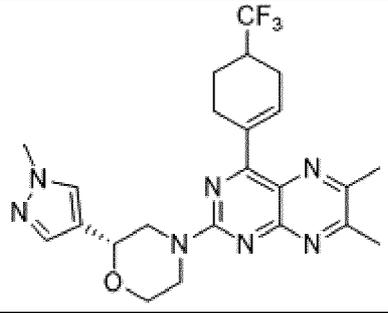
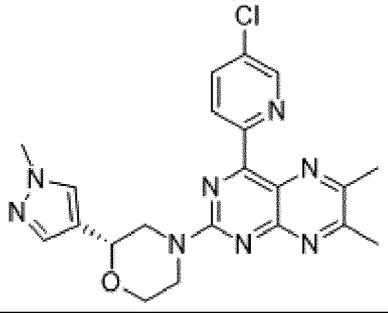
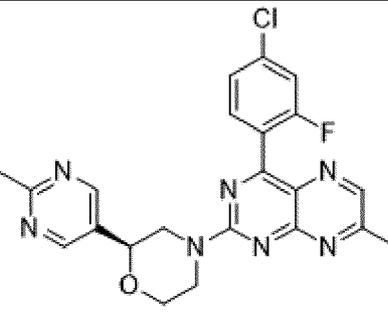
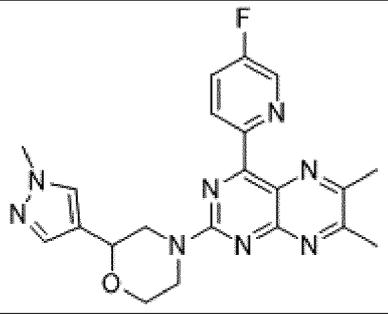
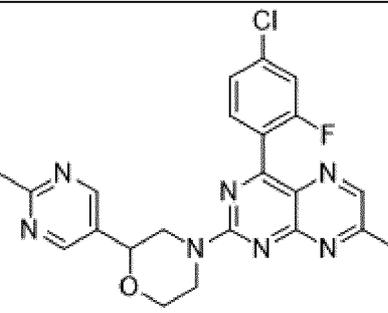
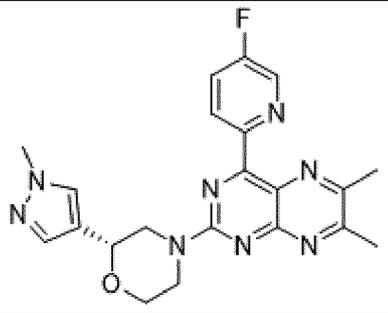
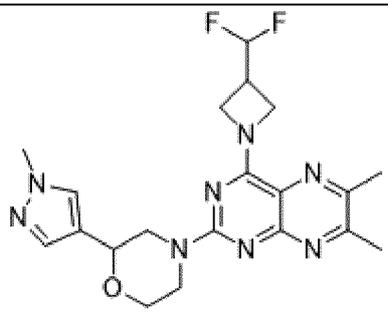
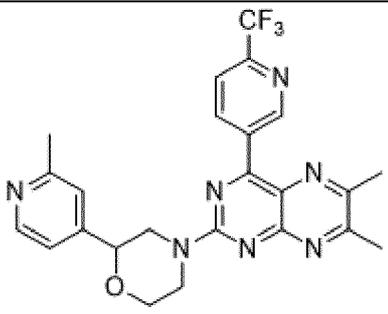
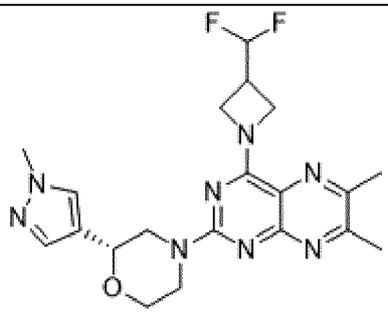
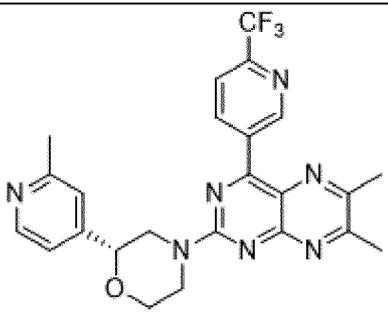
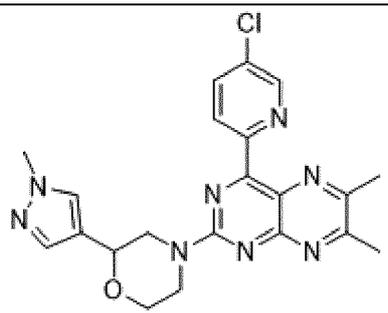
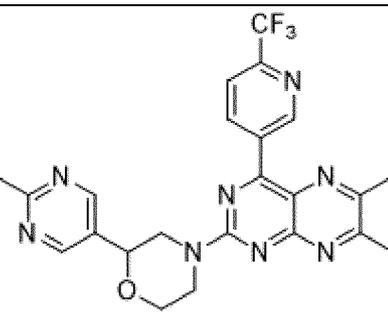
I-#	Структура	I-#	Структура
I-434		I-440	
I-435		I-441	
I-436		I-442	
I-437		I-443	
I-438		I-444	
I-439		I-445	

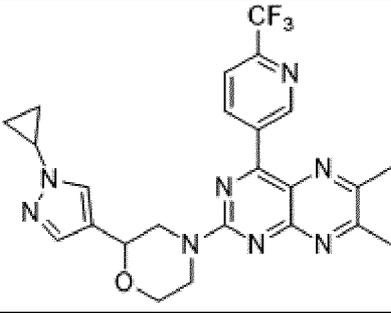
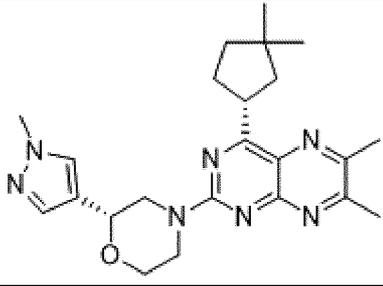
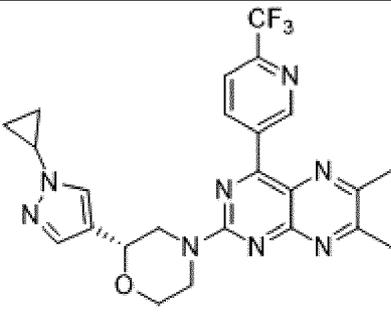
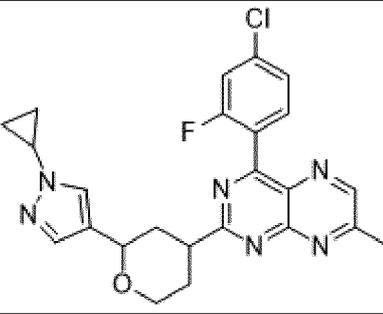
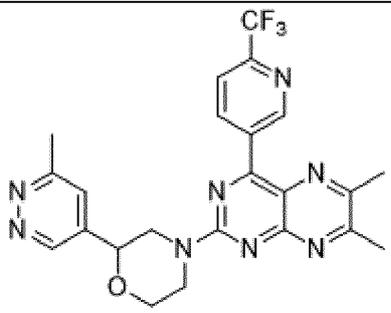
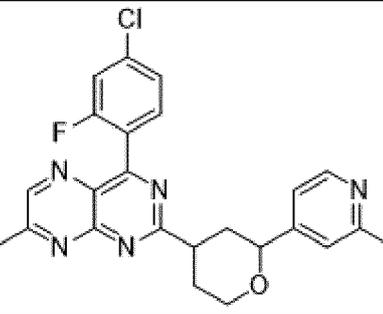
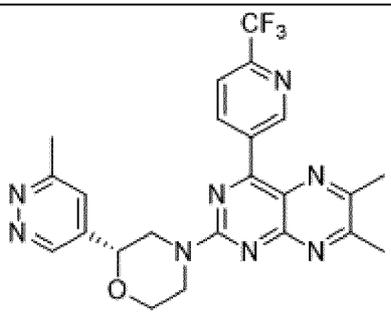
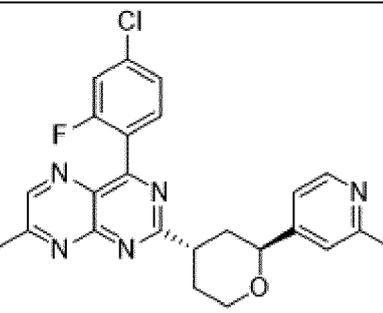
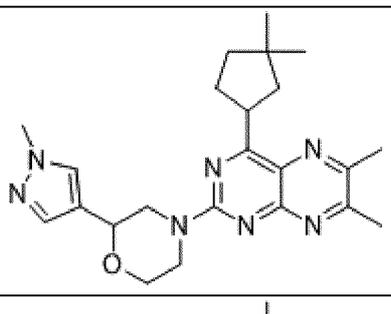
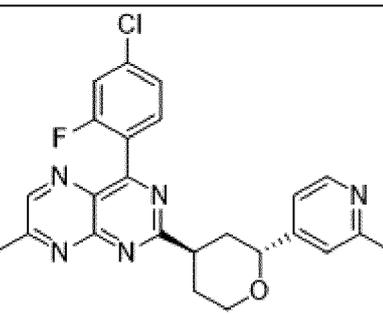
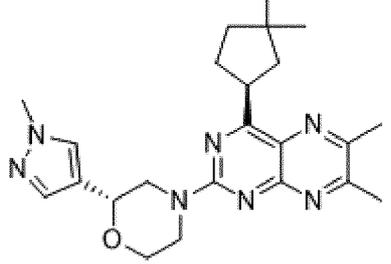
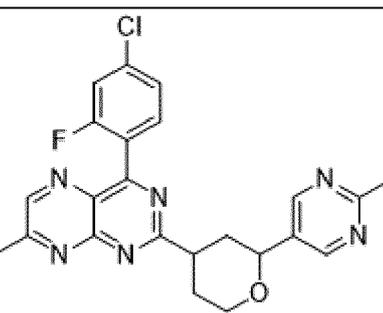
I-#	Структура	I-#	Структура
I-446		I-451	
I-447		I-452	
I-448		I-453	
I-449		I-454	
I-450		I-455	
I-456		I-456	

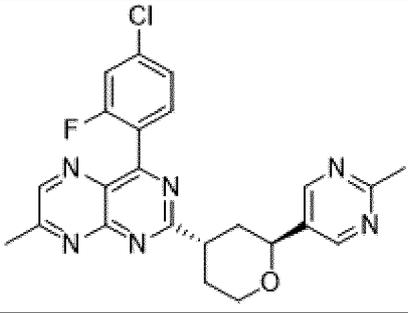
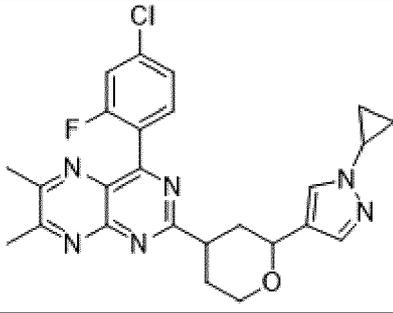
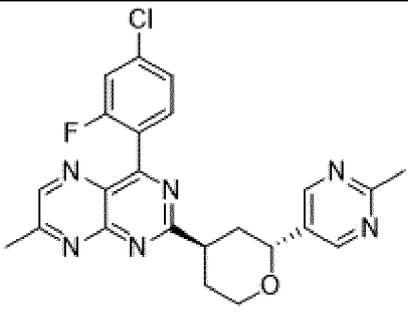
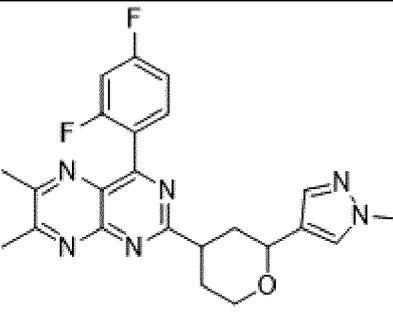
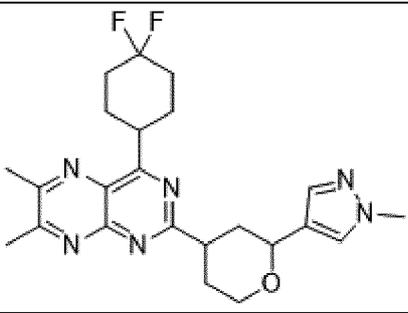
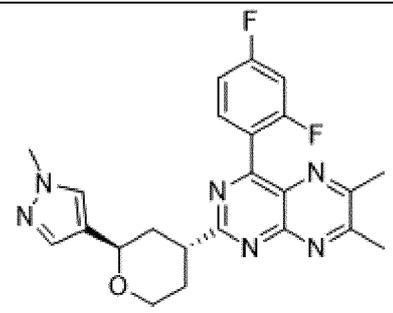
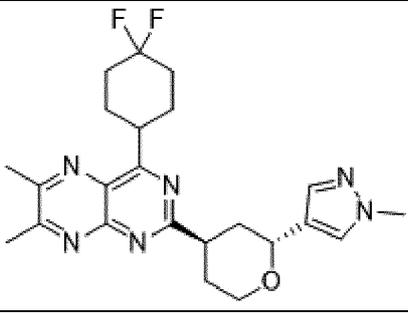
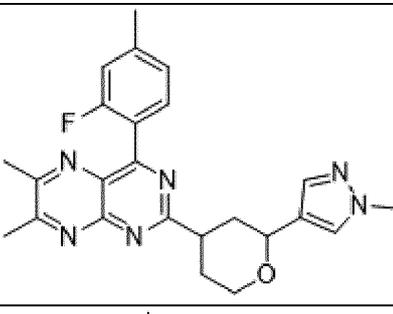
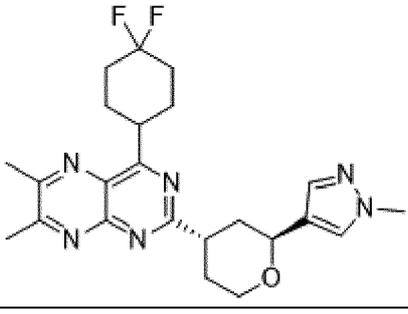
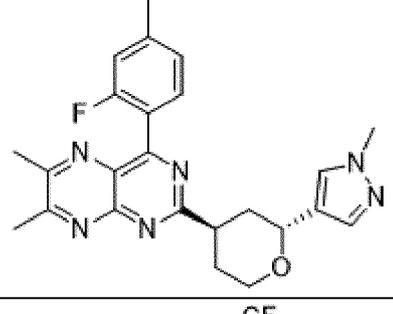
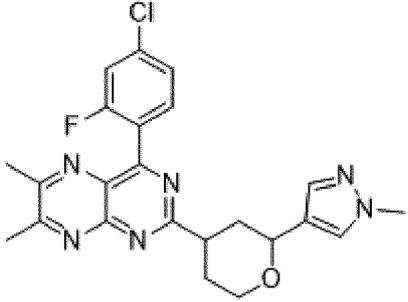
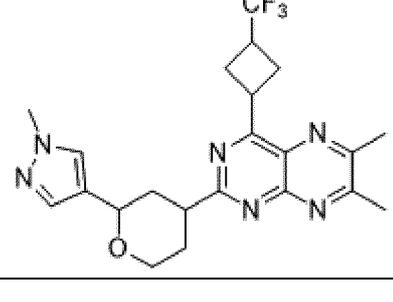
I-#	Структура	I-#	Структура
I-457		I-463	
I-458		I-464	
I-459		I-465	
I-460		I-466	
I-461		I-467	
I-462		I-468	

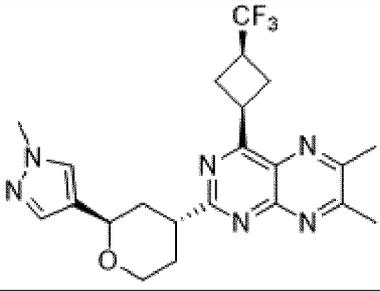
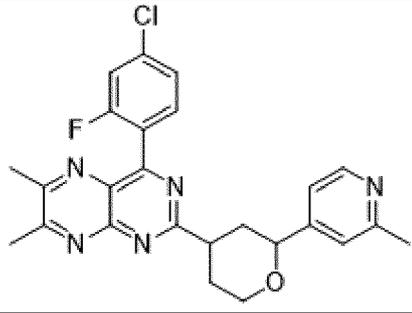
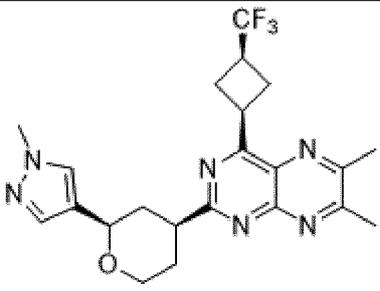
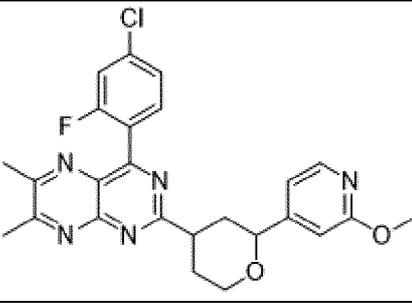
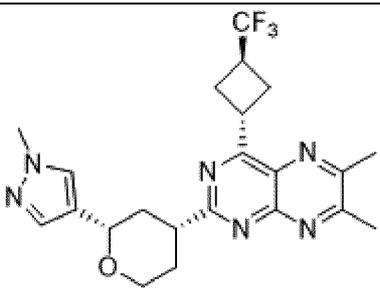
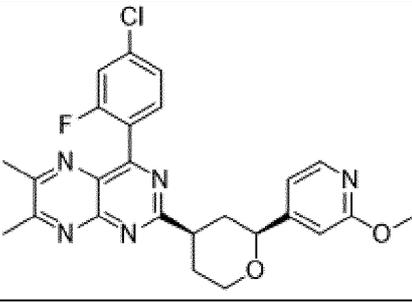
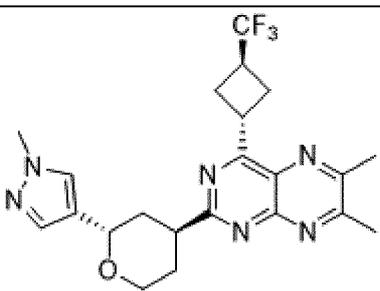
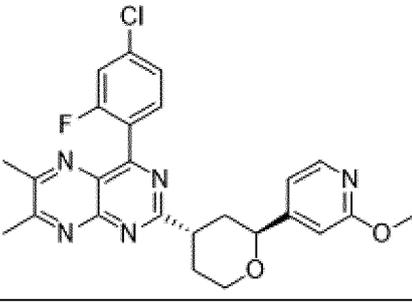
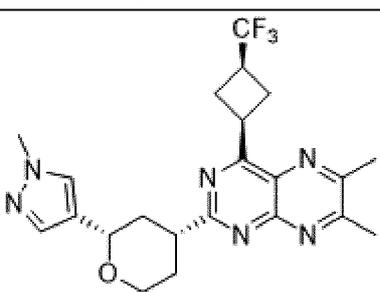
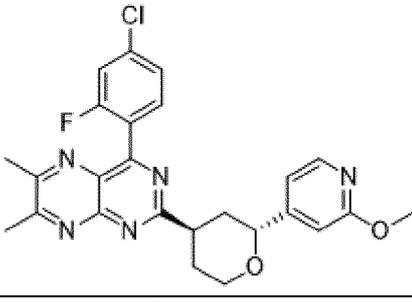
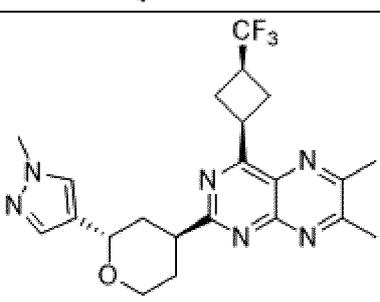
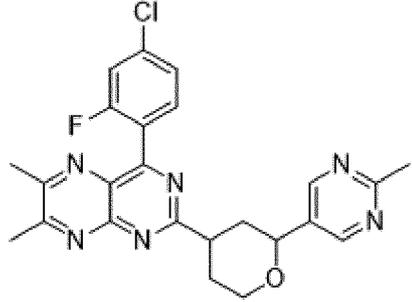
I-#	Структура	I-#	Структура
I-469		I-475	
I-470		I-476	
I-471		I-477	
I-472		I-478	
I-473		I-479	
I-474			

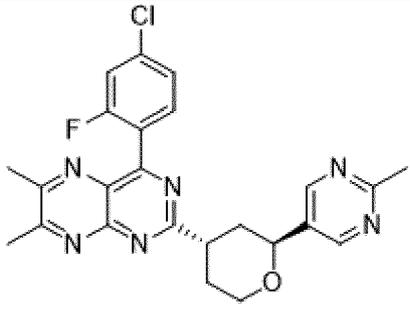
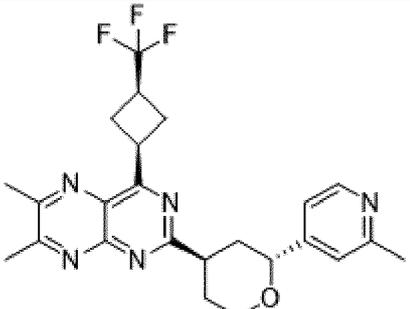
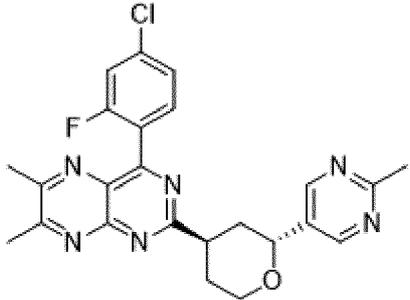
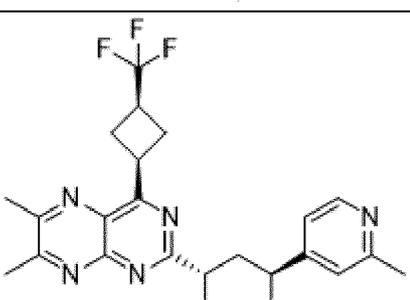
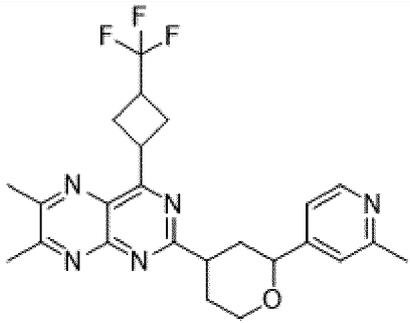
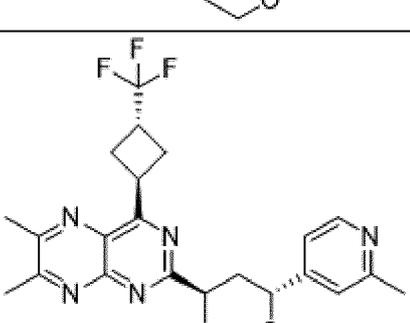
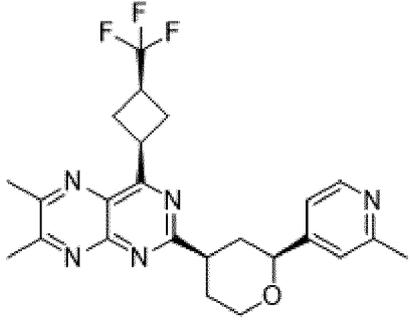
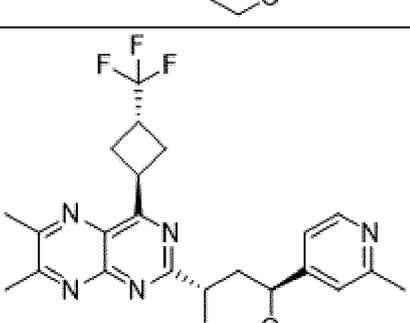
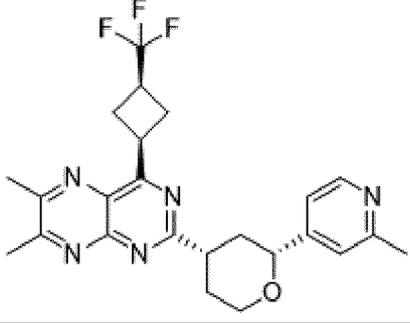
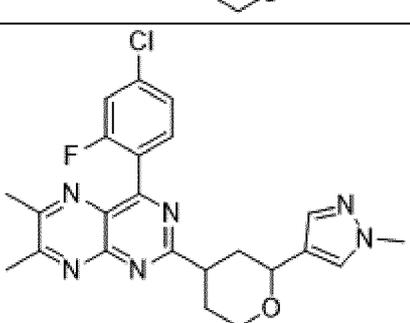
I-#	Структура	I-#	Структура
I-480		I-485	
I-481		I-486	
I-482		I-487	
I-483		I-488	
I-484		I-489	
		I-490	

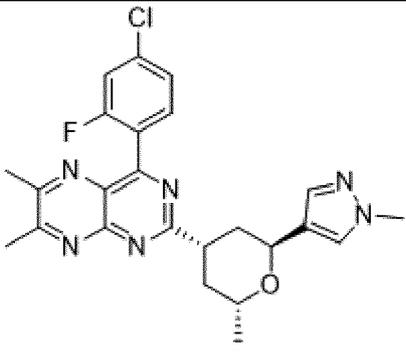
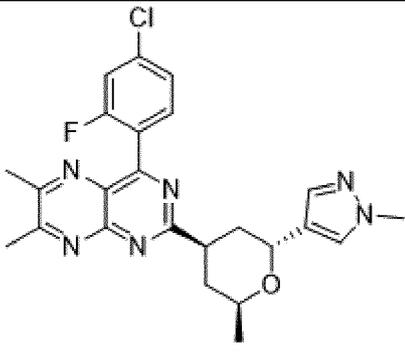
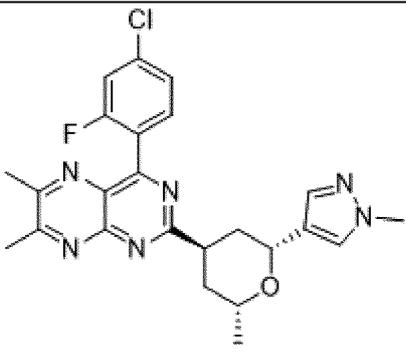
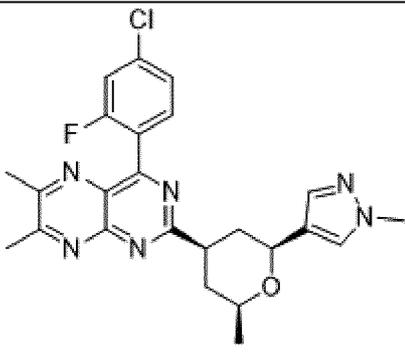
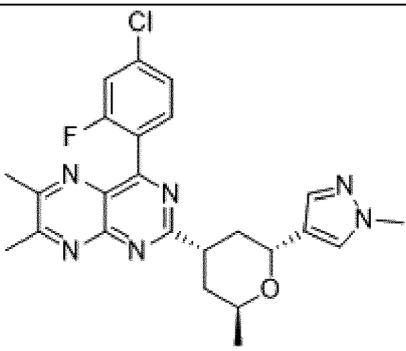
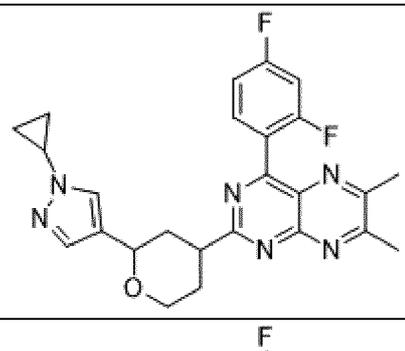
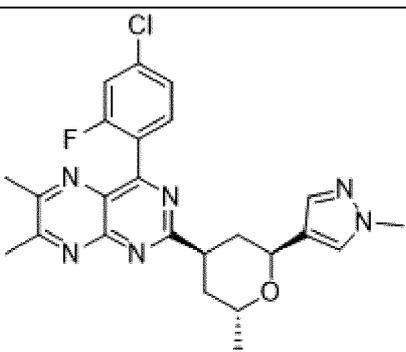
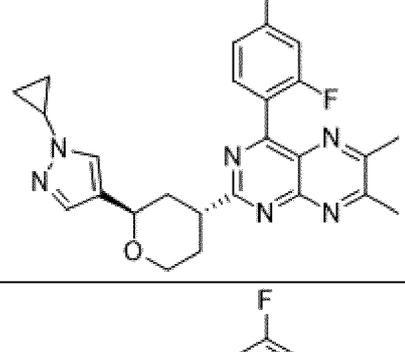
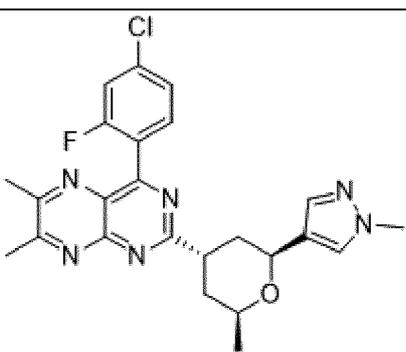
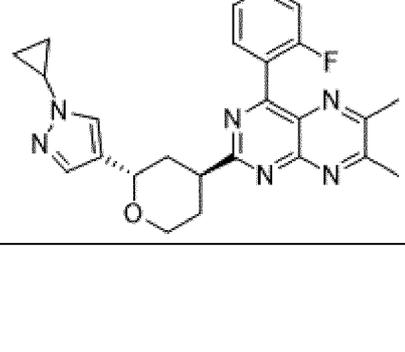
I-#	Структура	I-#	Структура
I-491		I-497	
I-492		I-498	
I-493		I-499	
I-494		I-500	
I-495		I-501	
I-496		I-502	

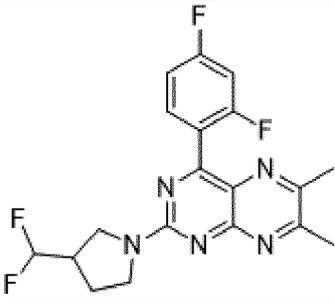
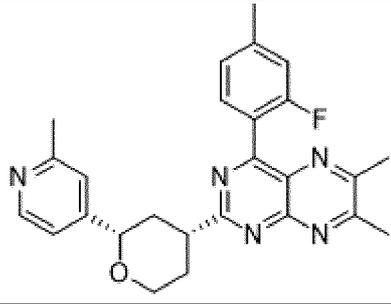
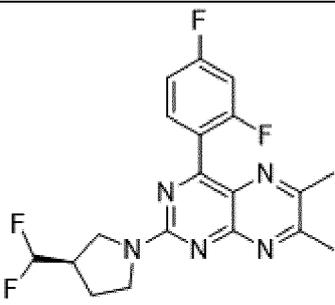
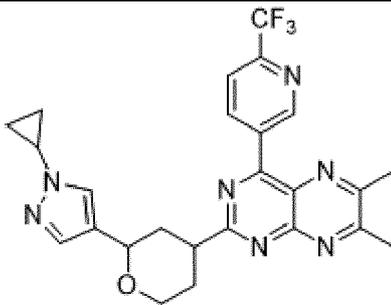
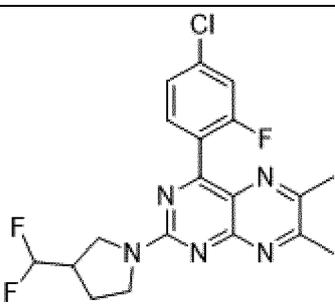
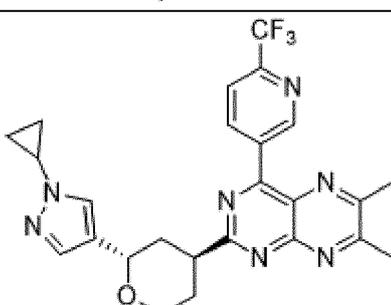
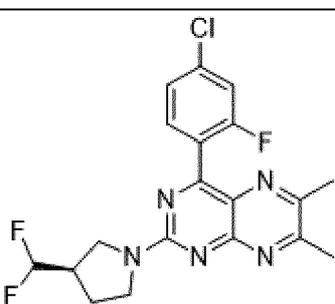
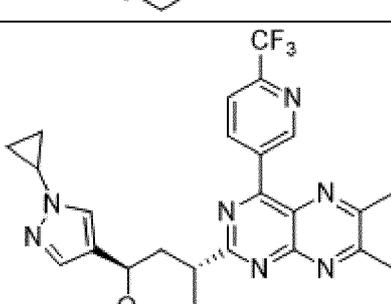
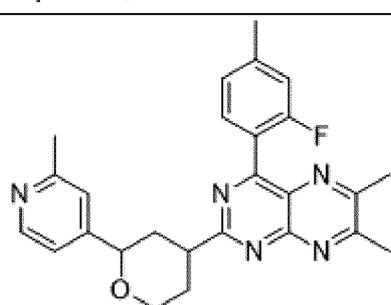
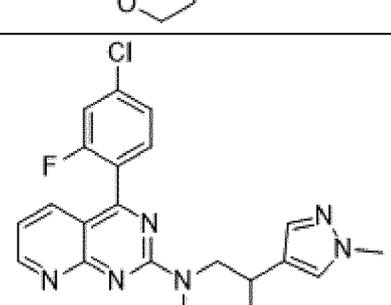
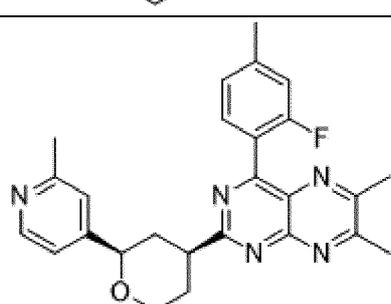
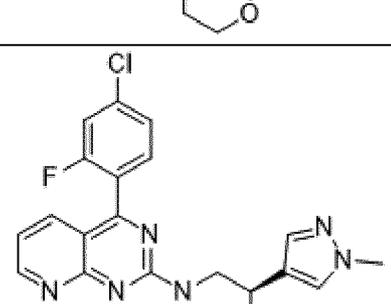
I-#	Структура	I-#	Структура
I-503		I-509	
I-504		I-510	
I-505		I-511	
I-506		I-512	
I-507		I-513	
I-508		I-514	

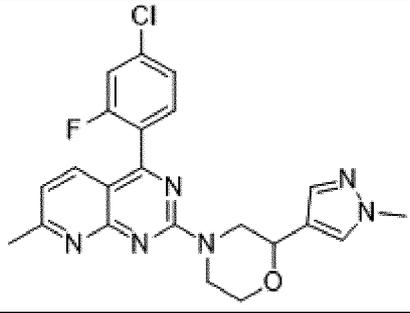
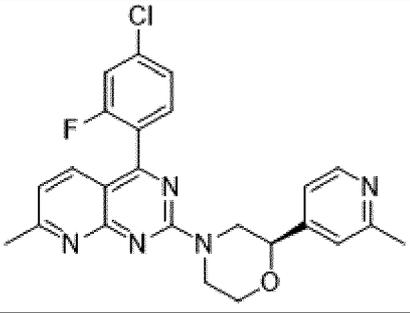
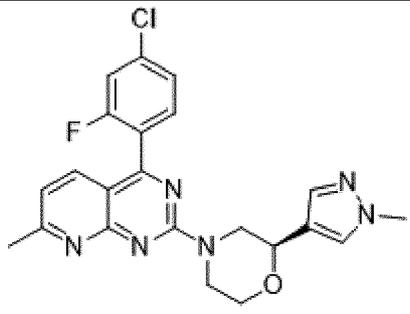
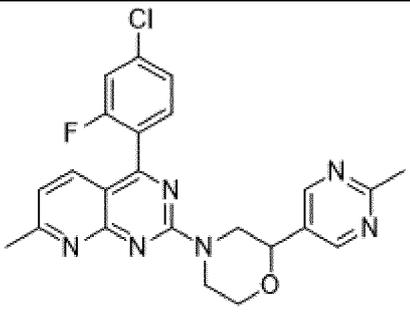
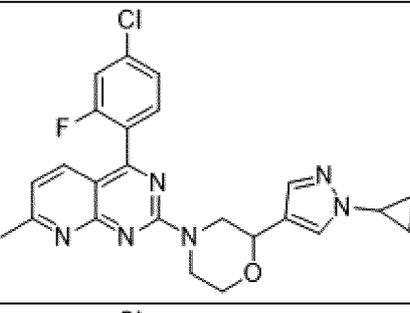
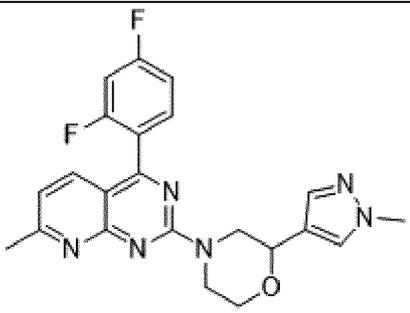
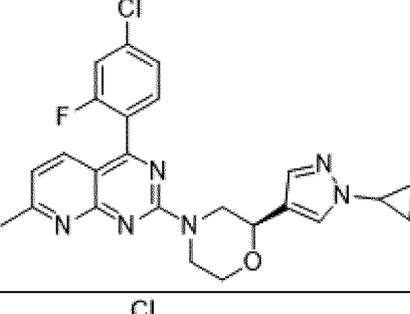
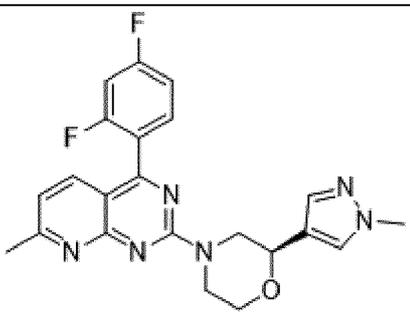
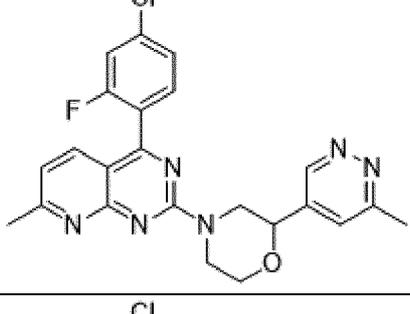
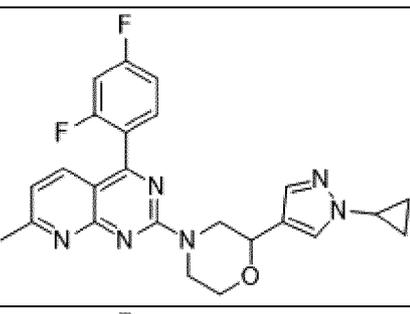
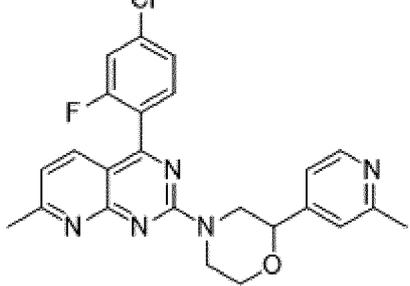
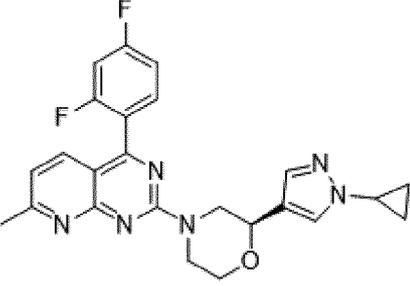
I-#	Структура	I-#	Структура
I-515		I-521	
I-516		I-522	
I-517		I-523	
I-518		I-524	
I-519		I-525	
I-520		I-526	

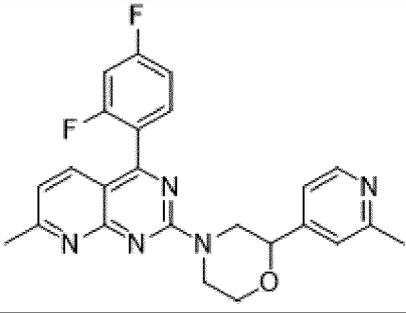
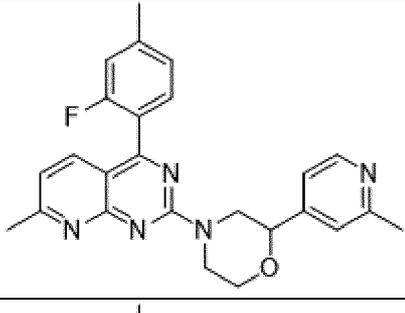
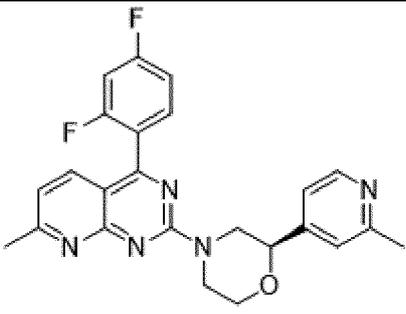
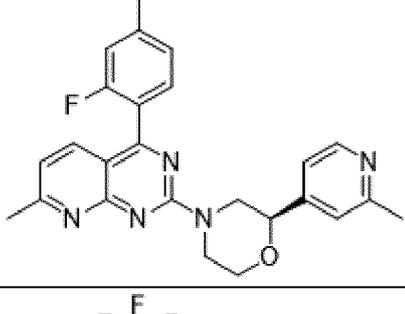
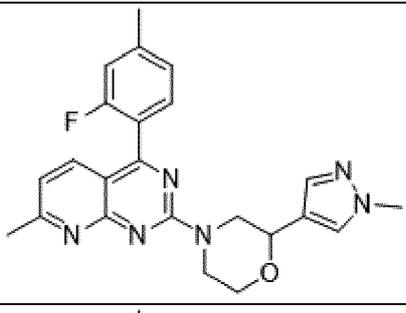
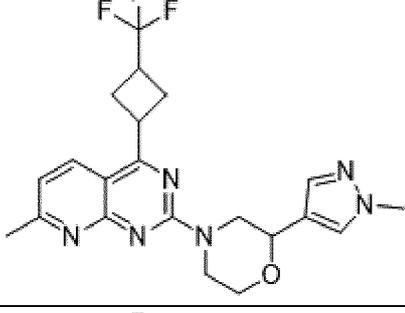
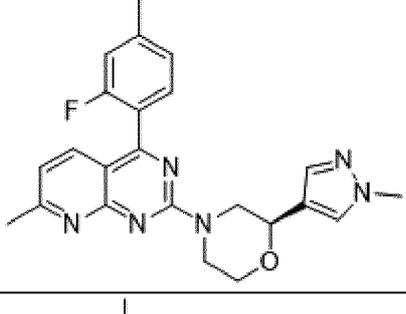
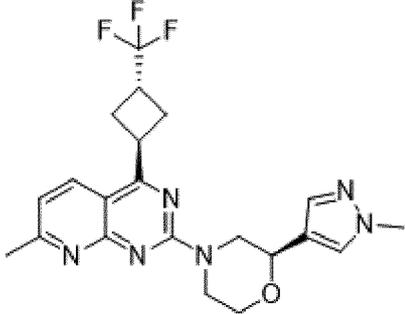
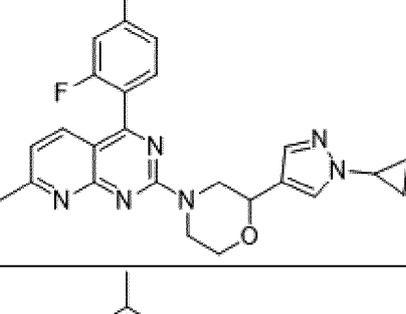
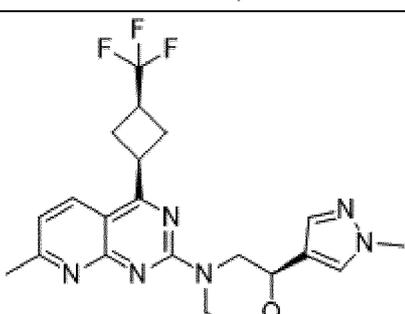
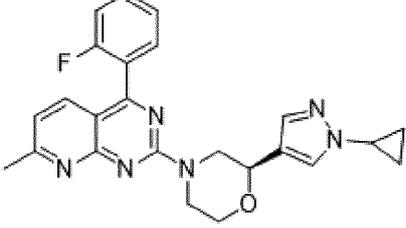
I-#	Структура	I-#	Структура
I-527		I-533	
I-528		I-534	
I-529		I-535	
I-530		I-536	
I-531		I-537	
I-532		I-538	

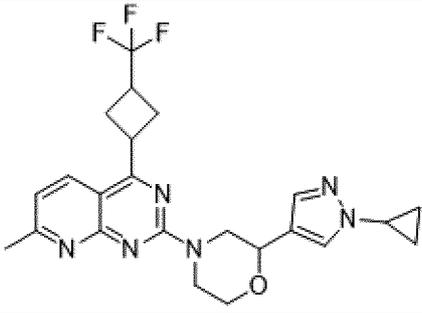
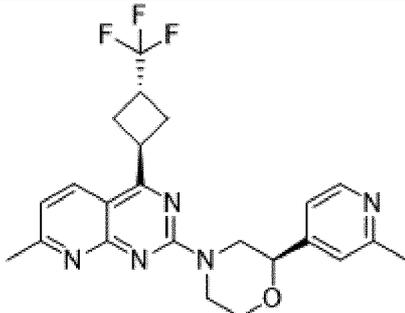
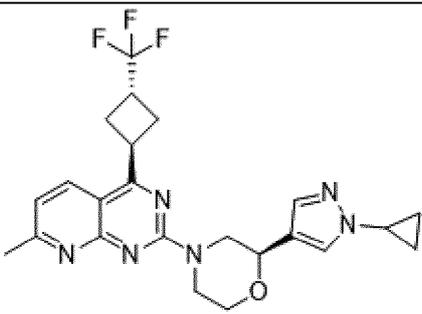
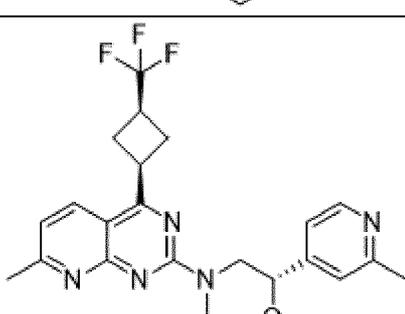
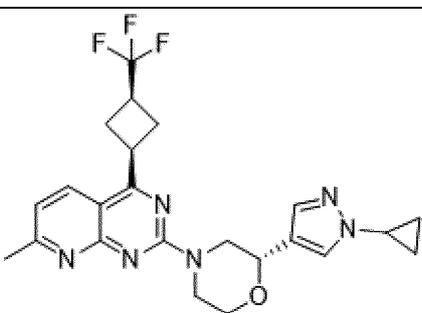
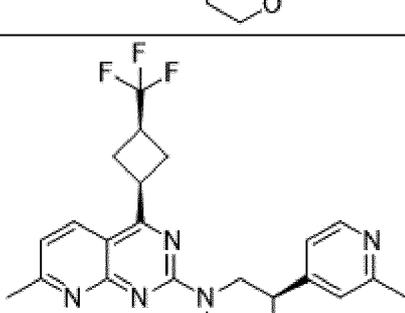
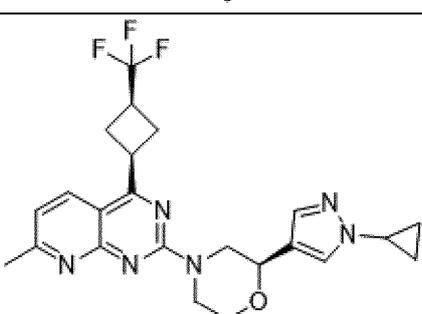
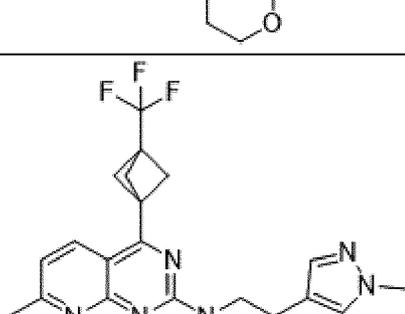
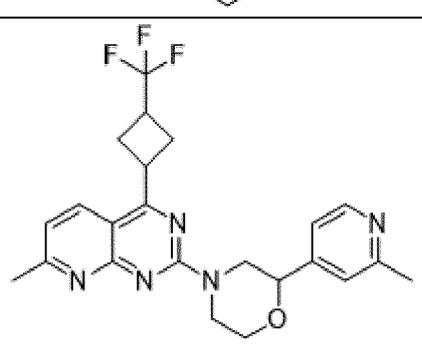
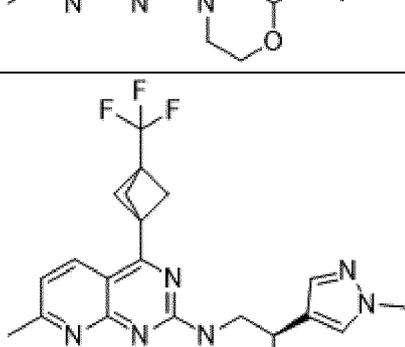
I-#	Структура	I-#	Структура
I-539		I-544	
I-540		I-545	
I-541		I-546	
I-542		I-547	
I-543		I-548	

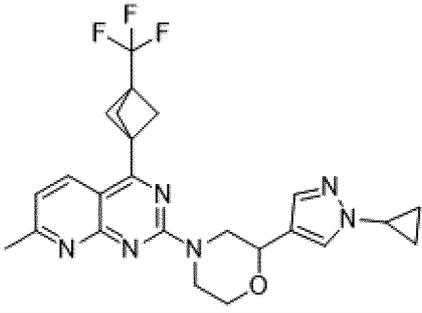
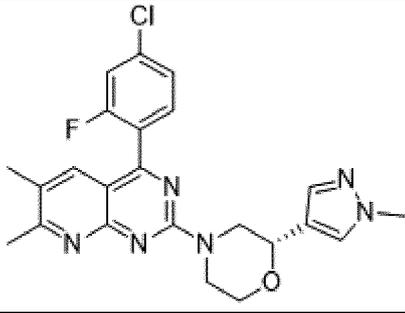
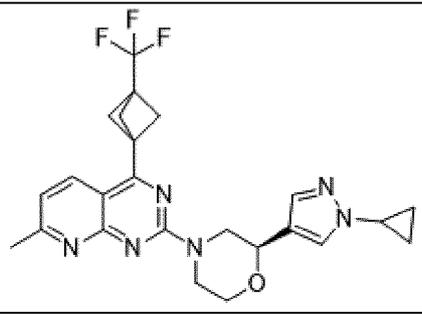
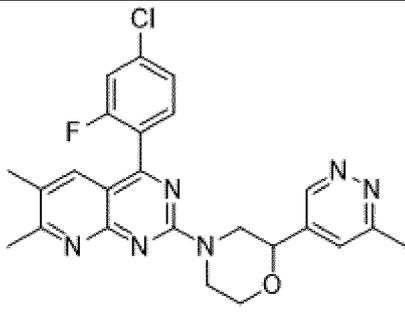
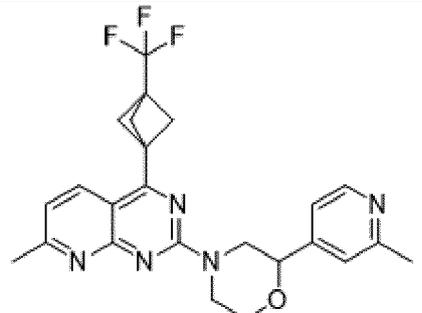
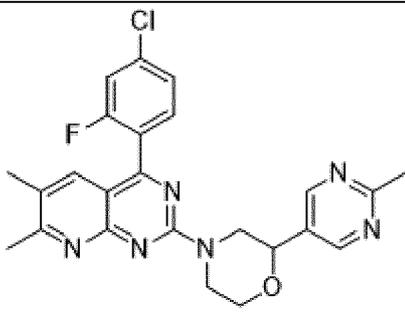
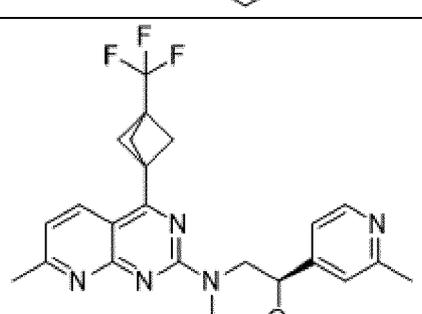
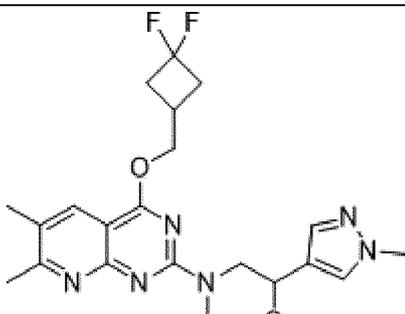
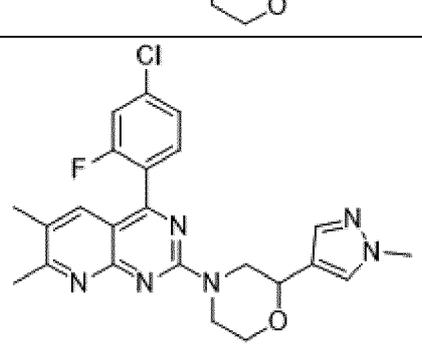
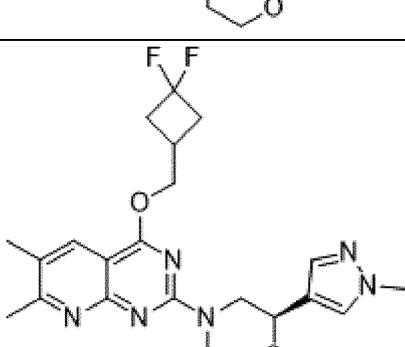
I-#	Структура	I-#	Структура
I-549		I-554	
I-550		I-555	
I-551		I-556	
I-552		I-557	
I-553		I-558	

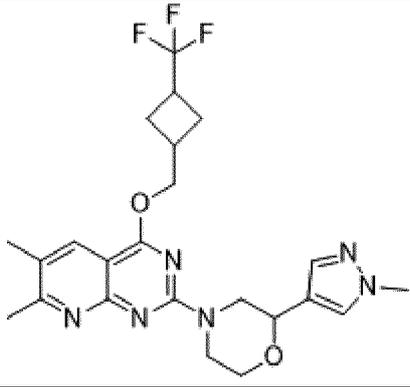
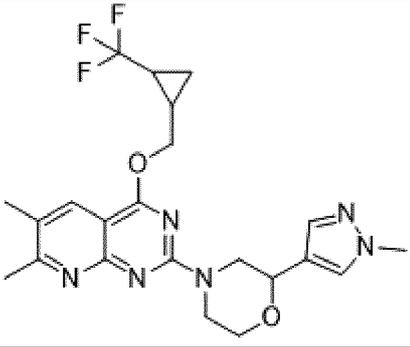
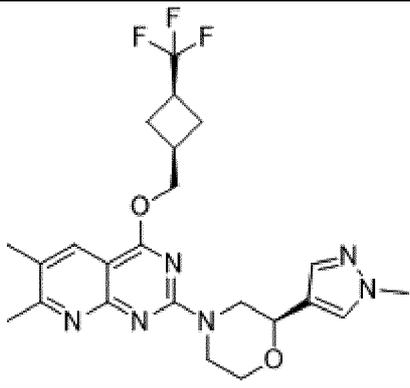
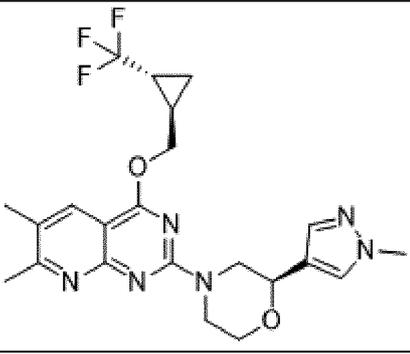
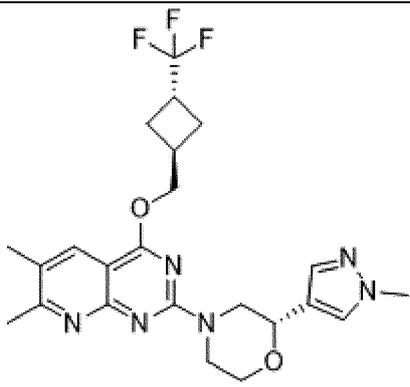
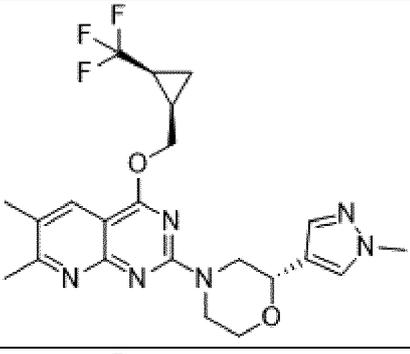
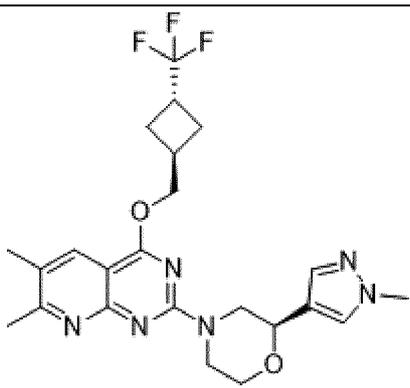
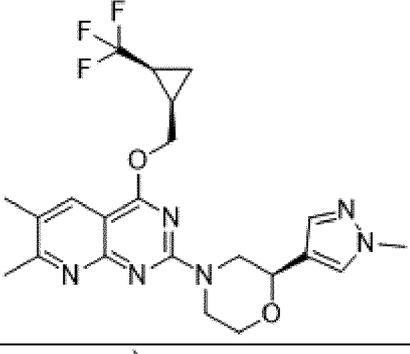
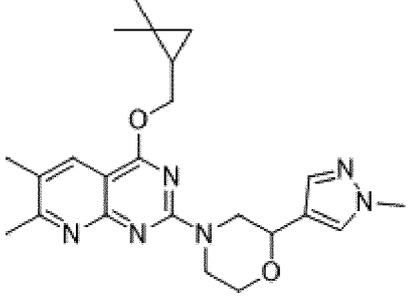
I-#	Структура	I-#	Структура
I-559		I-565	
I-560		I-566	
I-561		I-567	
I-562		I-568	
I-563		I-569	
I-564		I-570	

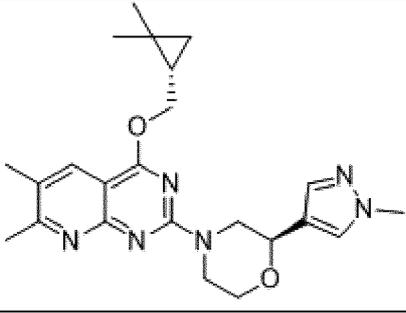
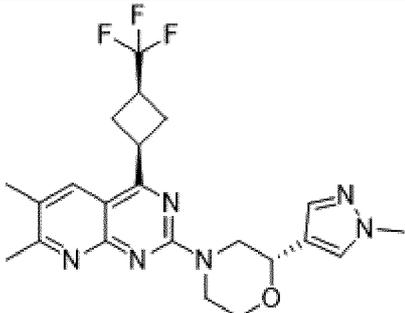
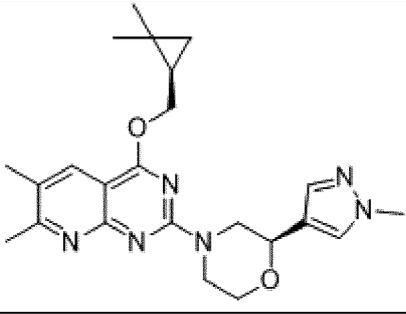
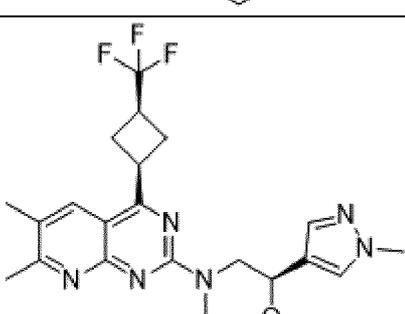
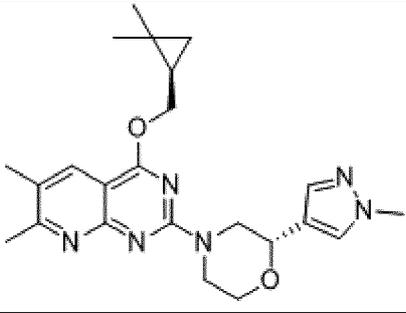
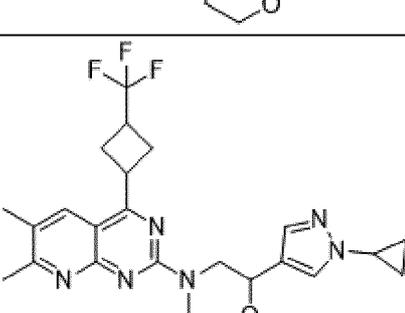
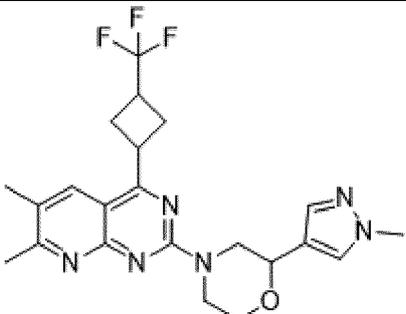
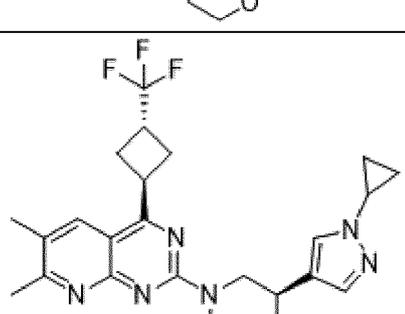
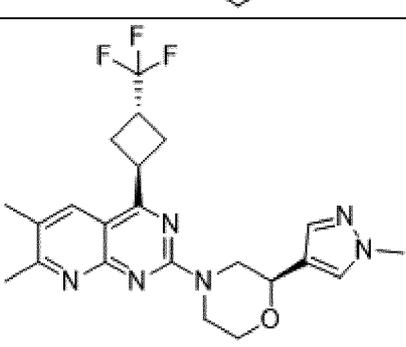
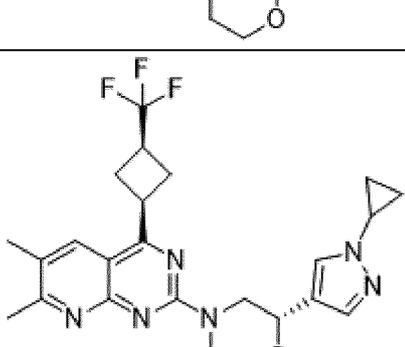
I-#	Структура	I-#	Структура
I-571		I-577	
I-572		I-578	
I-573		I-579	
I-574		I-580	
I-575		I-581	
I-576		I-582	

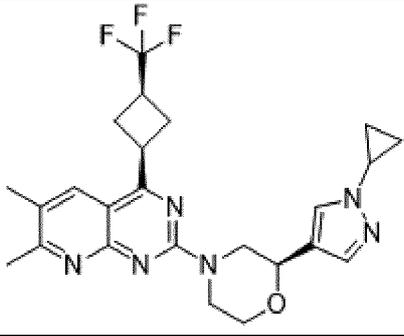
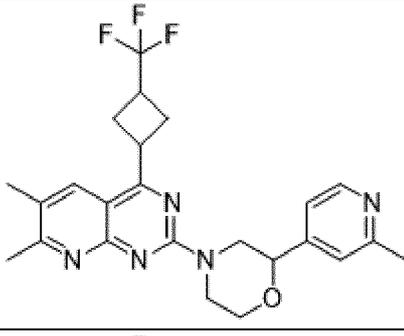
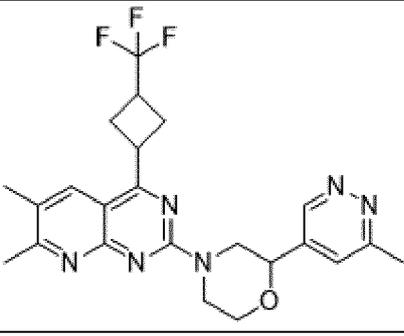
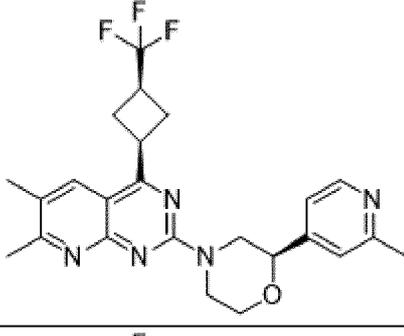
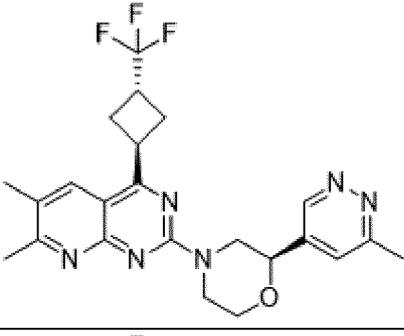
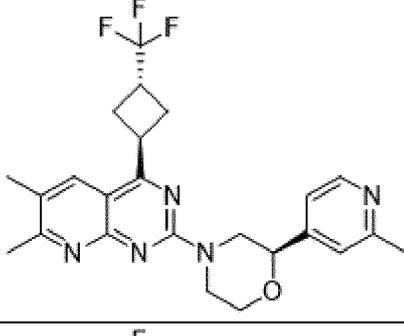
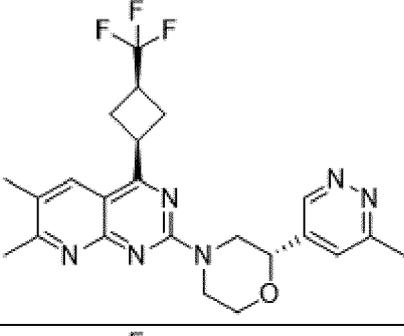
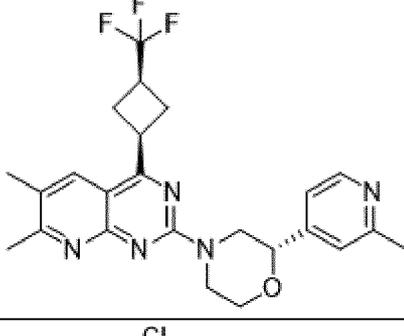
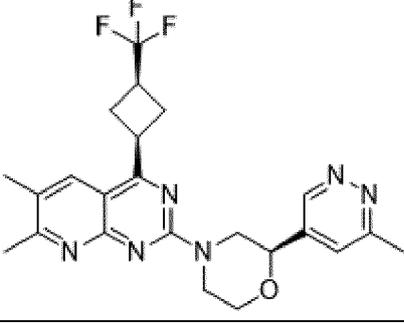
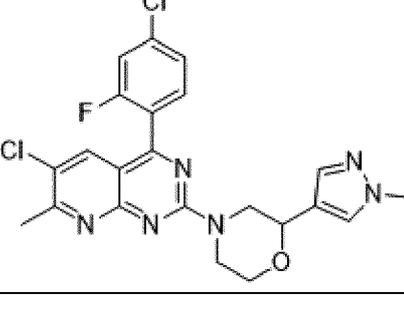
I-#	Структура	I-#	Структура
I-583		I-589	
I-584		I-590	
I-585		I-591	
I-586		I-592	
I-587		I-593	
I-588			

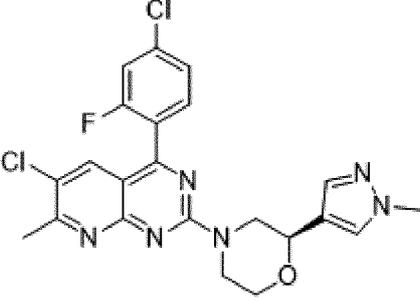
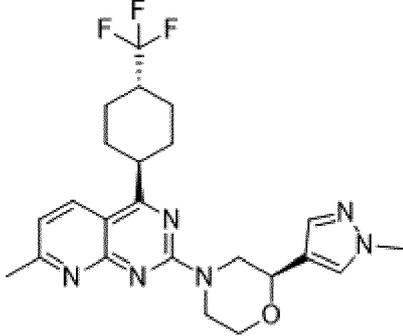
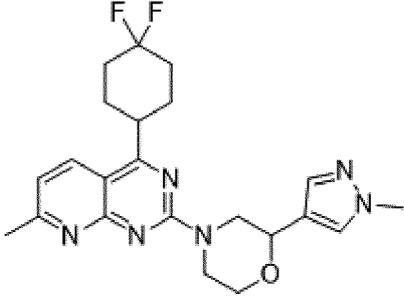
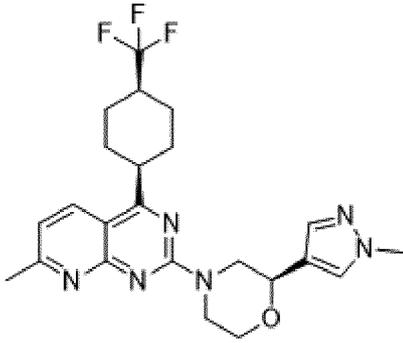
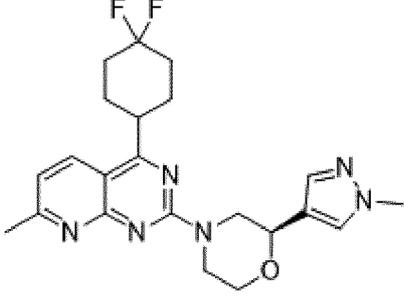
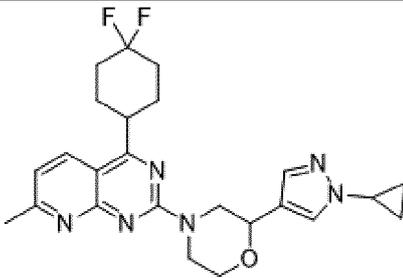
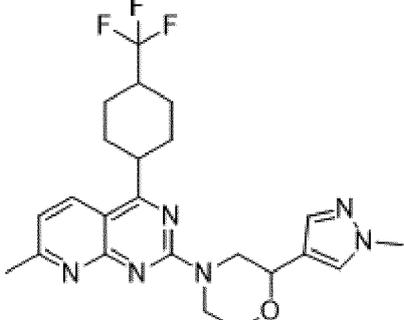
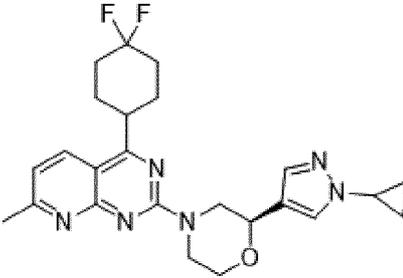
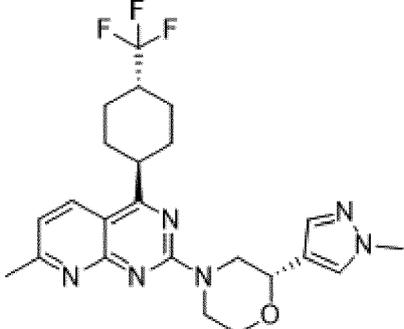
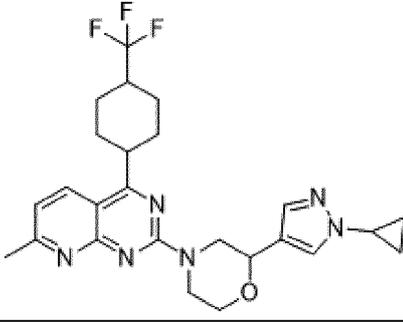
I-#	Структура	I-#	Структура
I-594		I-599	
I-595		I-600	
I-596		I-601	
I-597		I-602	
I-598		I-603	

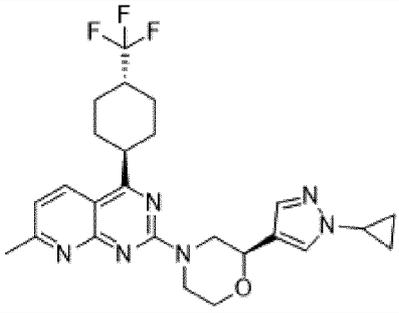
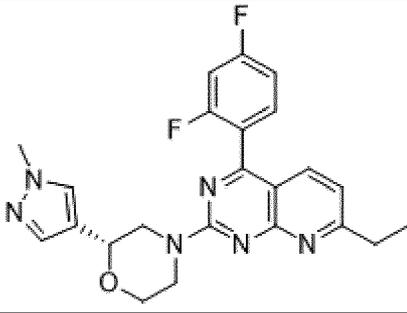
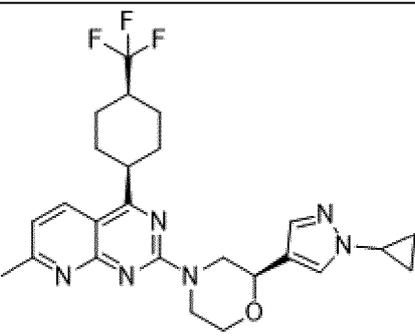
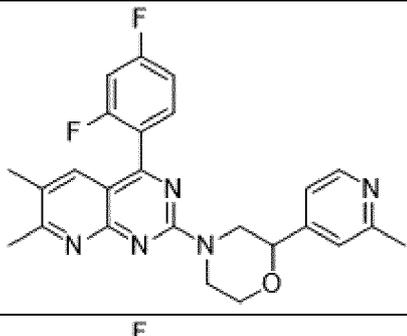
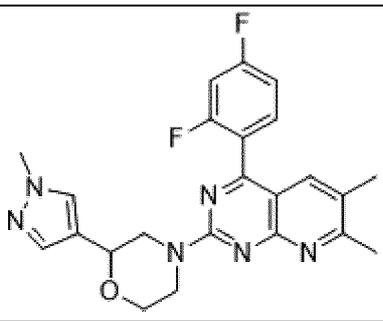
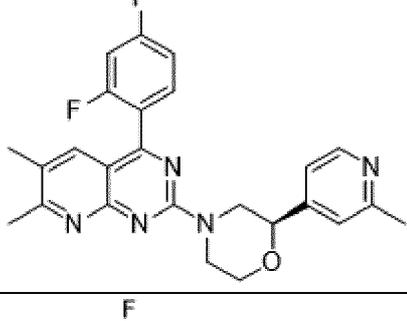
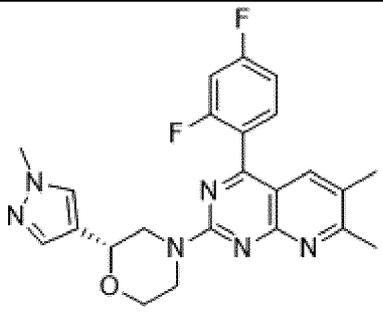
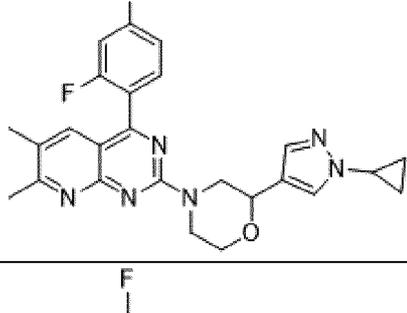
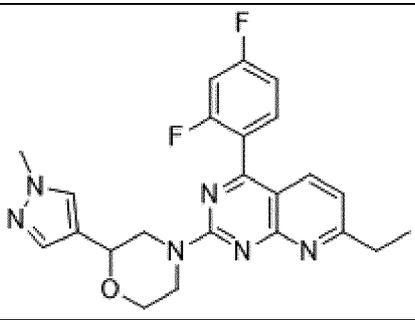
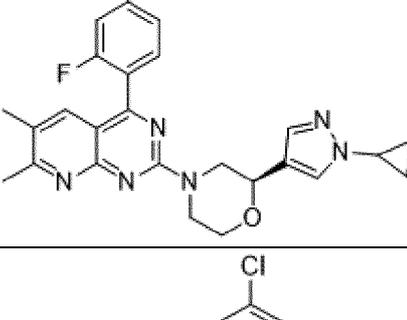
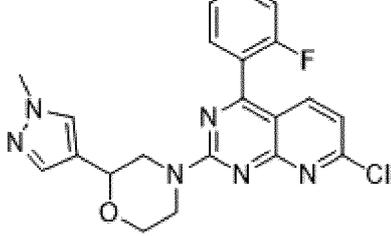
I-#	Структура	I-#	Структура
I-604		I-609	
I-605		I-610	
I-606		I-611	
I-607		I-612	
I-608		I-613	

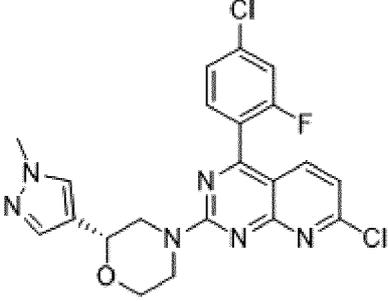
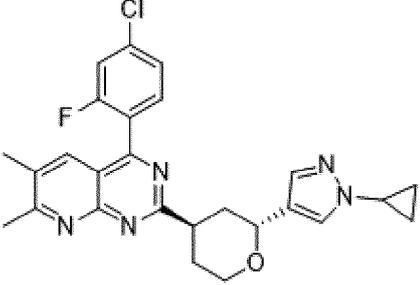
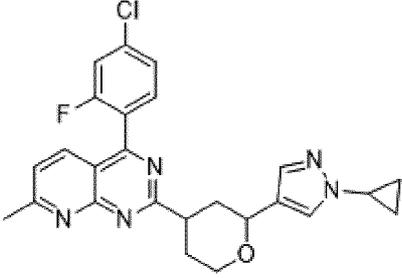
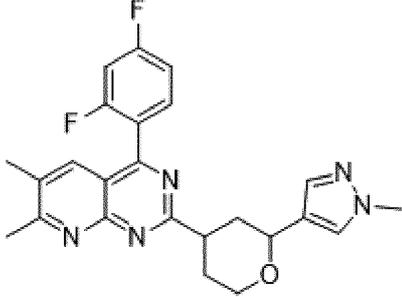
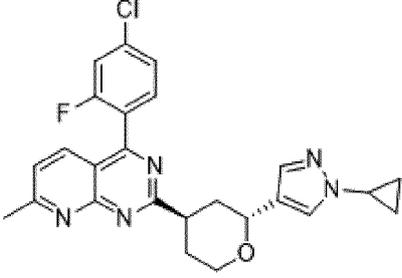
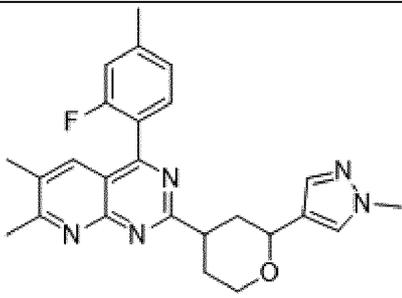
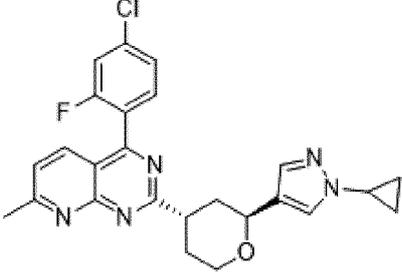
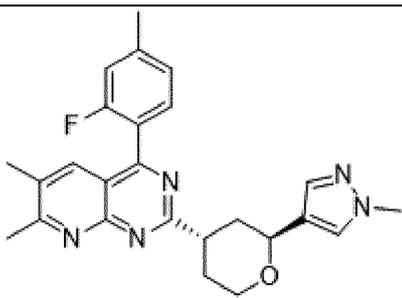
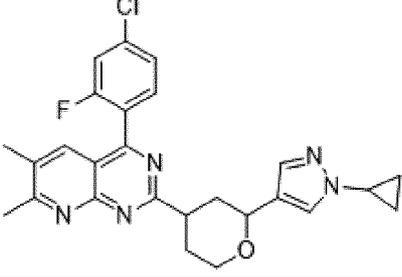
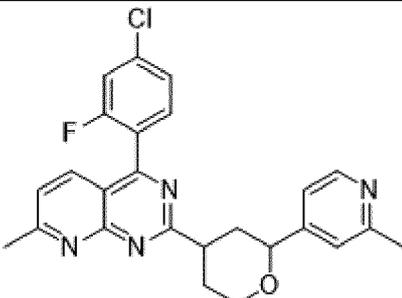
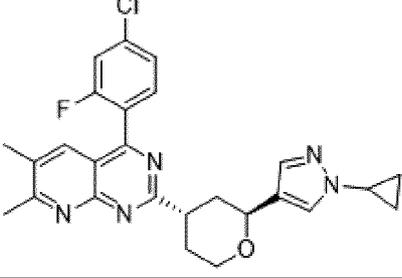
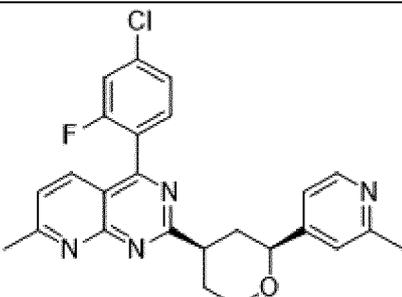
I-#	Структура	I-#	Структура
I-614		I-618	
I-615		I-619	
I-616		I-620	
I-617		I-621	
		I-622	

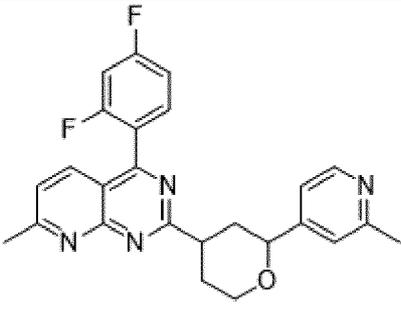
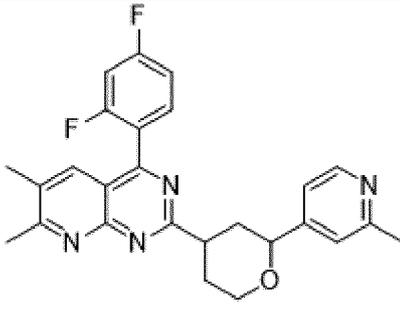
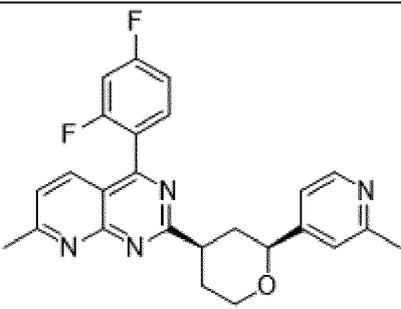
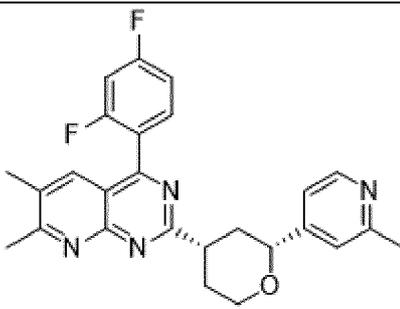
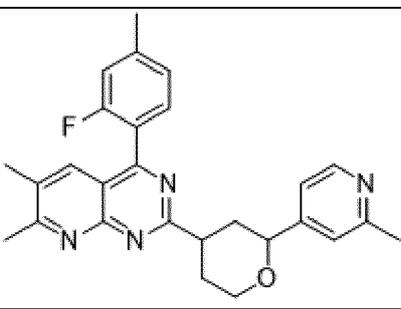
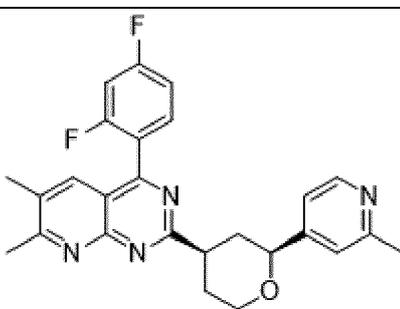
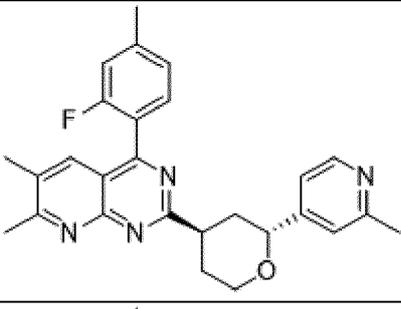
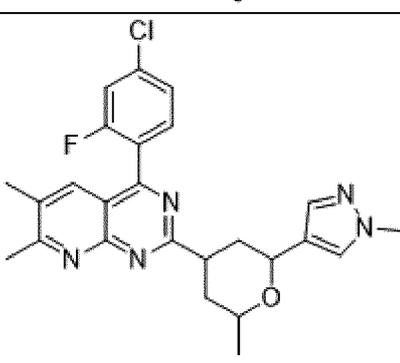
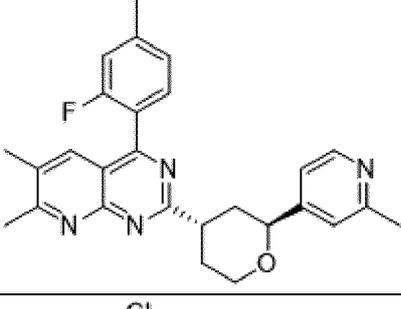
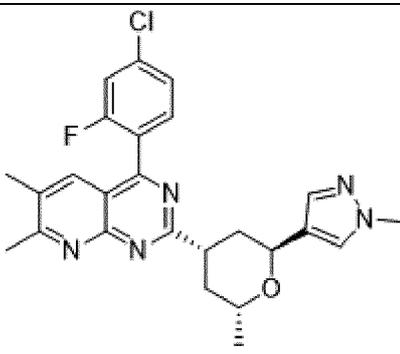
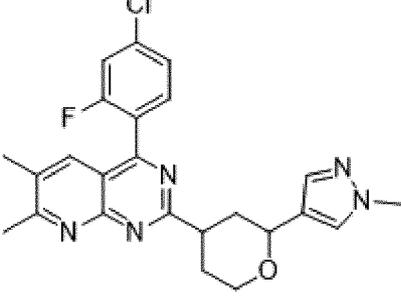
I-#	Структура	I-#	Структура
I-623		I-628	
I-624		I-629	
I-625		I-630	
I-626		I-631	
I-627		I-632	

I-#	Структура	I-#	Структура
I-633		I-638	
I-634		I-639	
I-635		I-640	
I-636		I-641	
I-637		I-642	

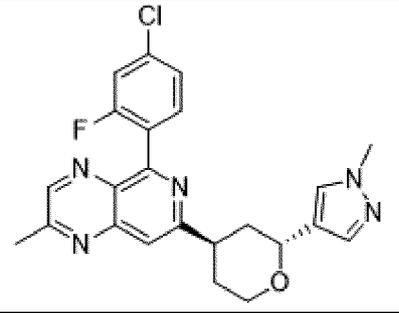
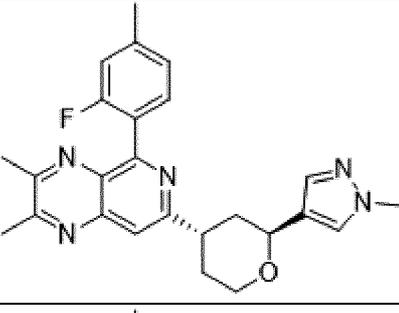
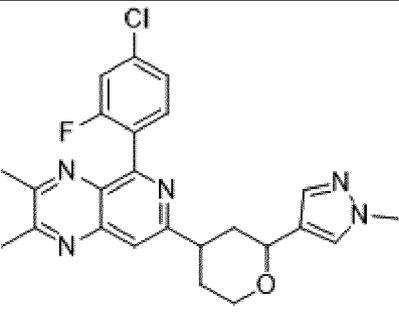
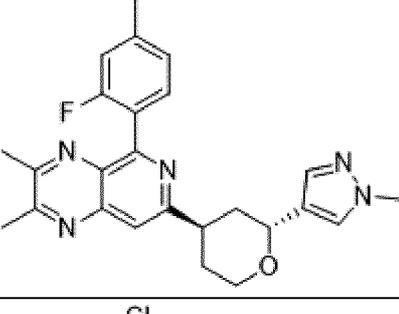
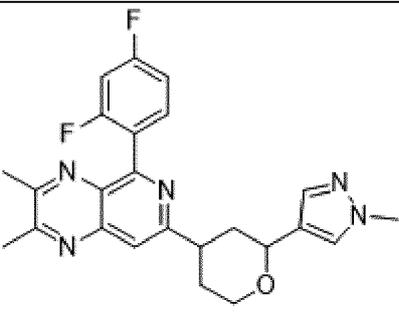
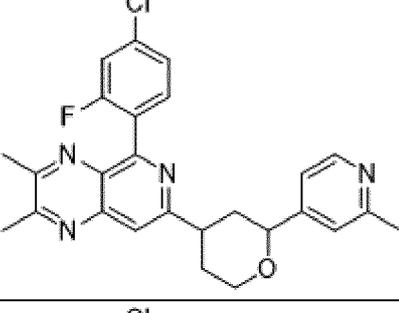
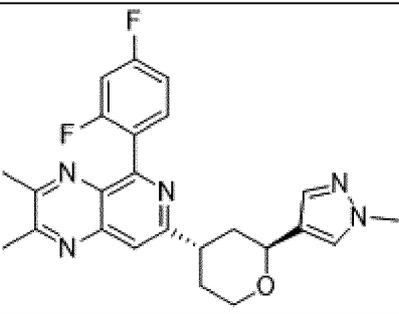
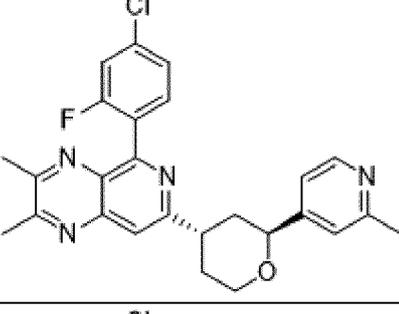
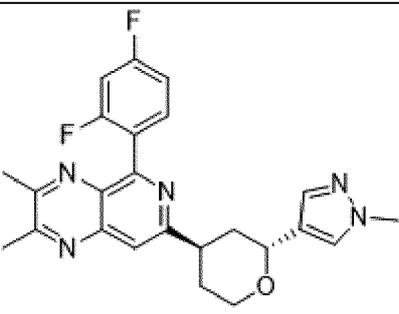
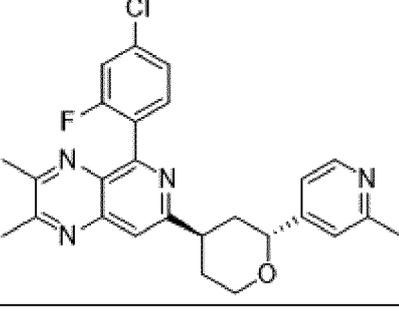
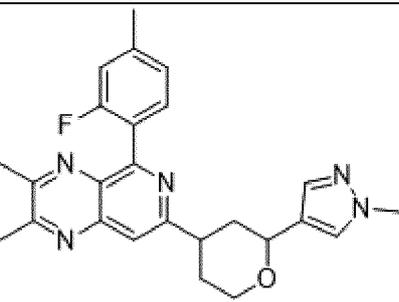
I-#	Структура	I-#	Структура
I-643		I-648	
I-644		I-649	
I-645		I-650	
I-646		I-651	
I-647		I-652	

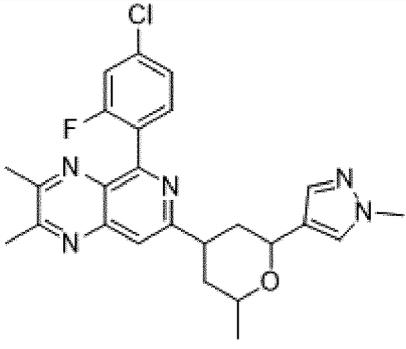
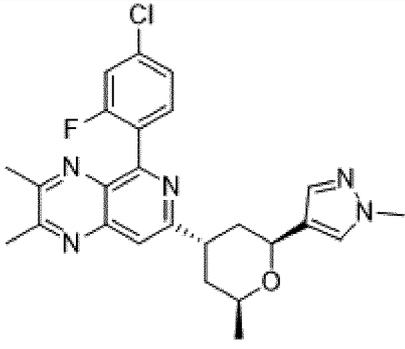
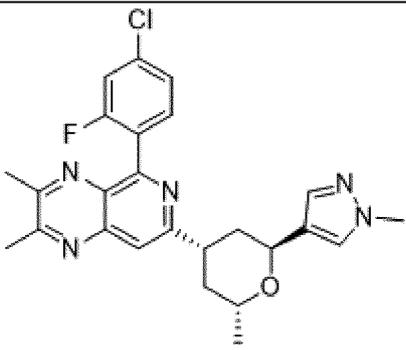
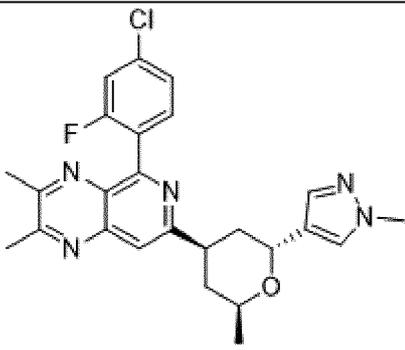
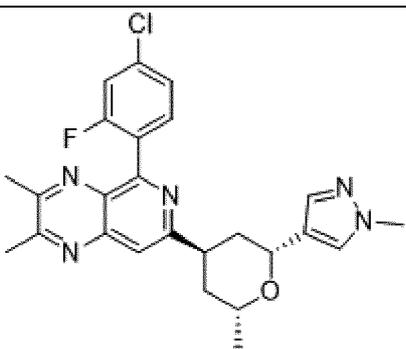
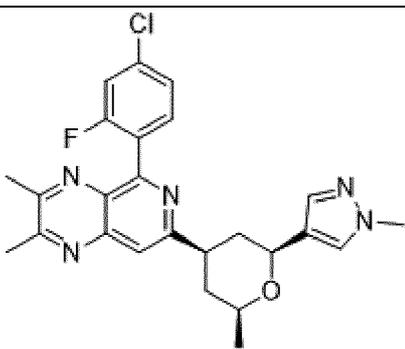
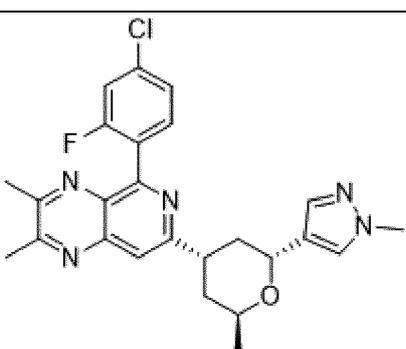
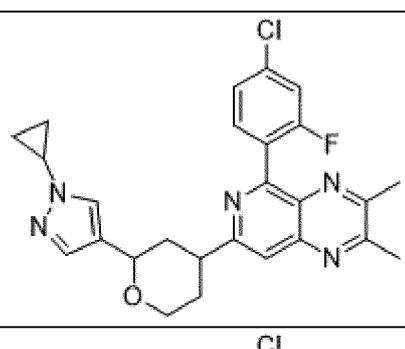
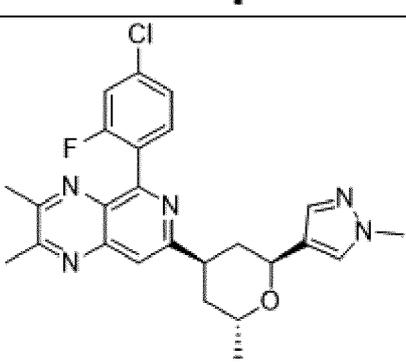
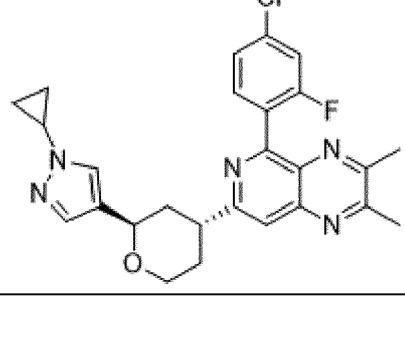
I-#	Структура	I-#	Структура
I-653		I-658	
I-654		I-659	
I-655		I-660	
I-656		I-661	
I-657		I-662	
		I-663	

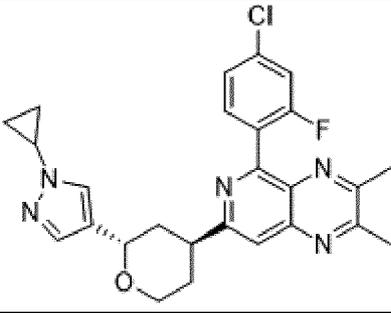
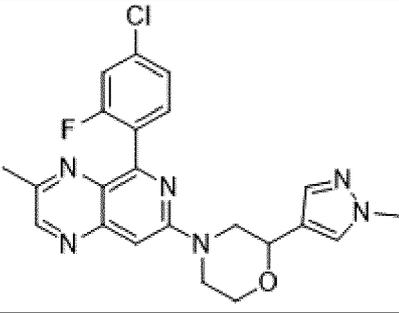
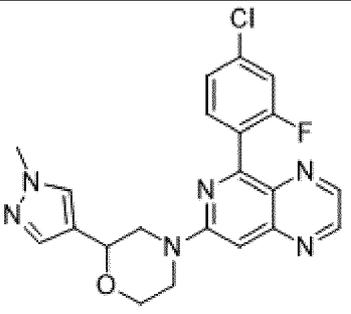
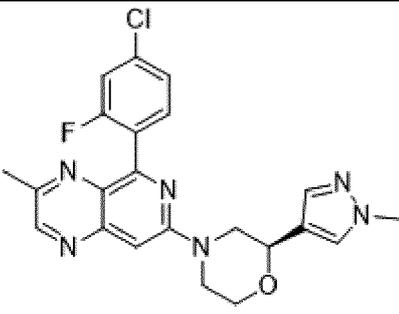
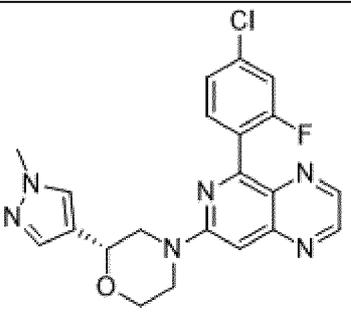
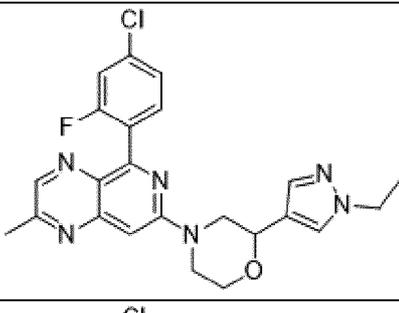
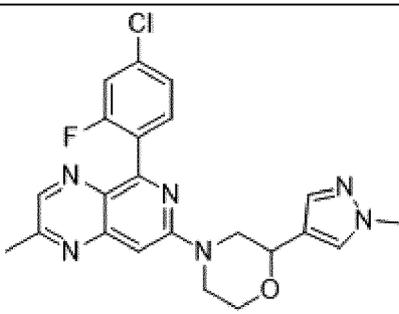
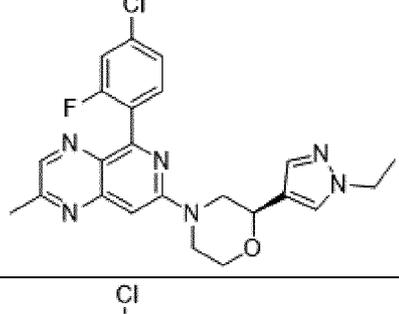
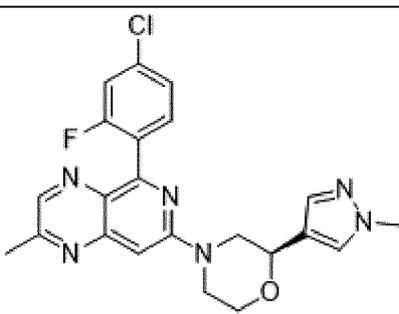
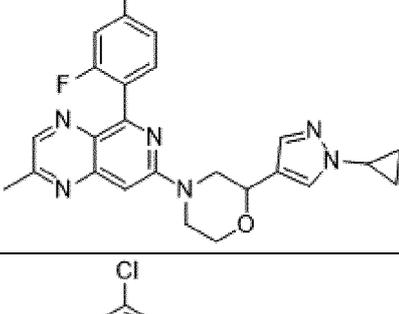
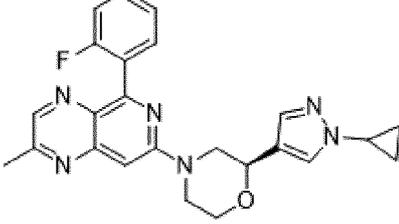
I-#	Структура	I-#	Структура
I-664		I-670	
I-665		I-671	
I-666		I-672	
I-667		I-673	
I-668		I-674	
I-669		I-675	

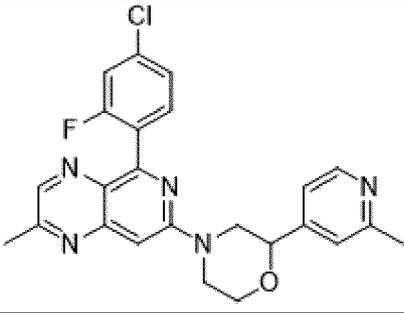
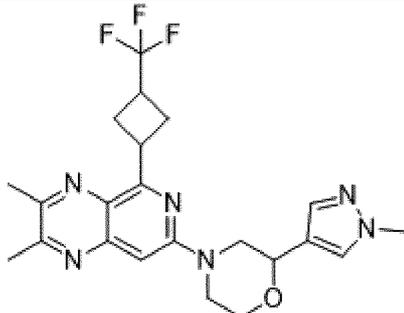
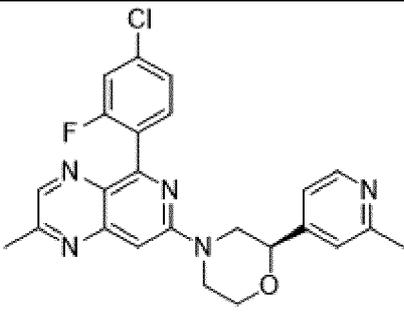
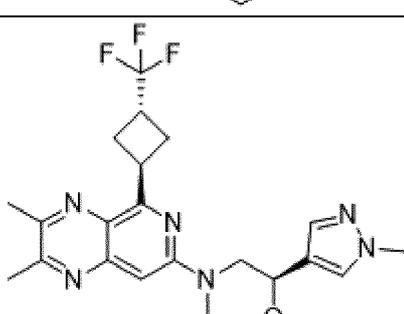
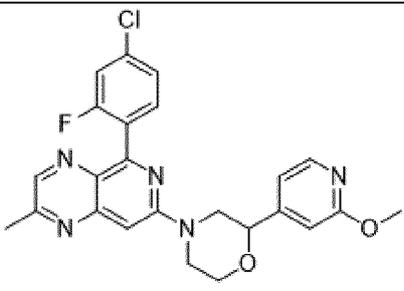
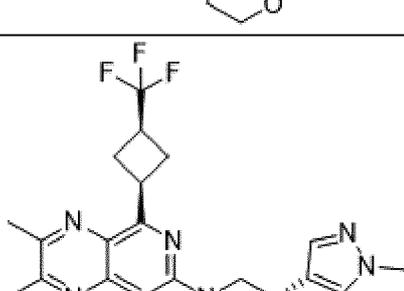
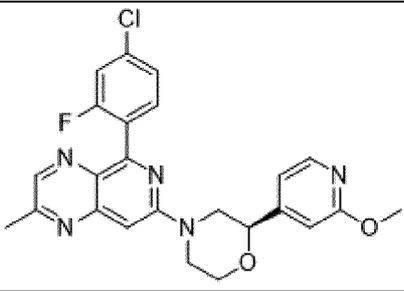
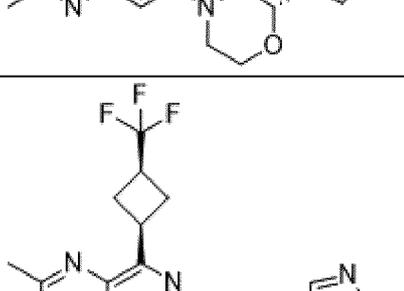
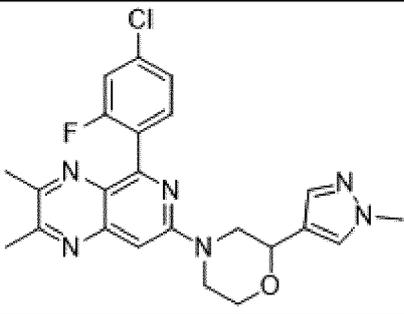
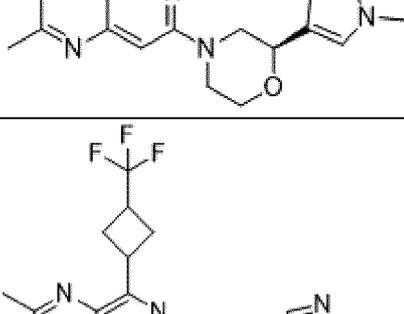
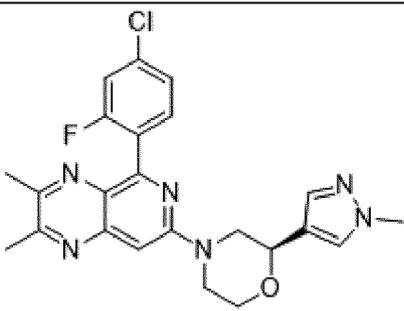
I-#	Структура	I-#	Структура
I-676		I-682	
I-677		I-683	
I-678		I-684	
I-679		I-685	
I-680		I-686	
I-681			

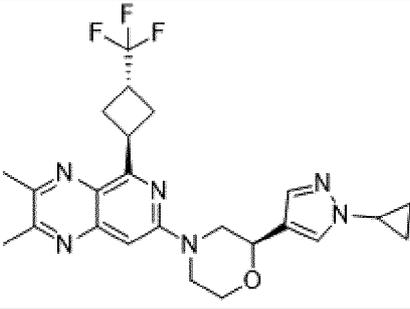
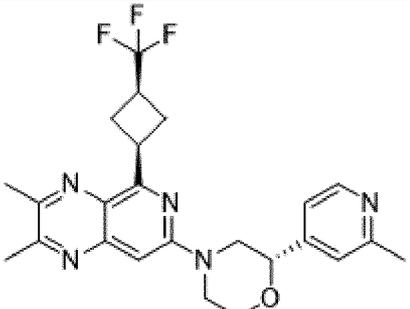
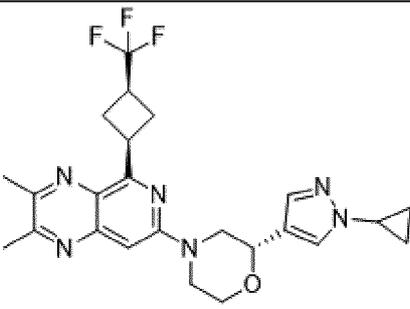
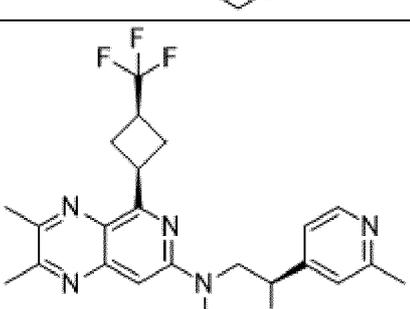
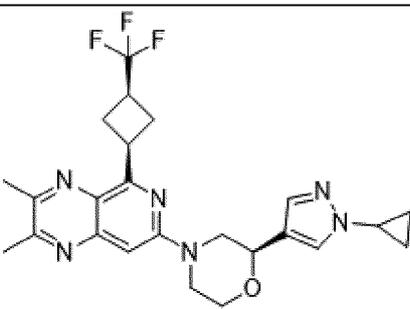
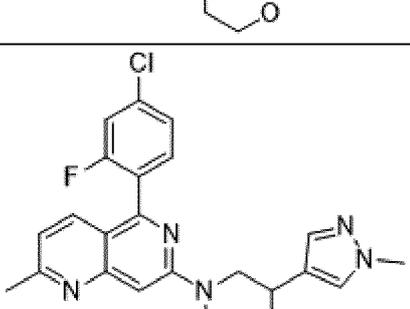
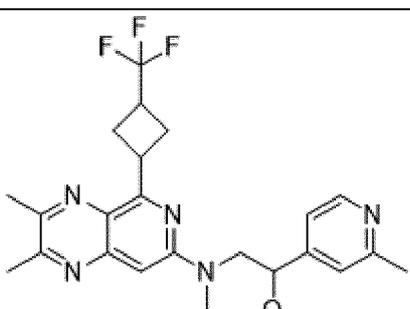
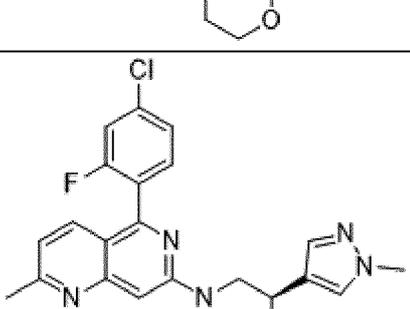
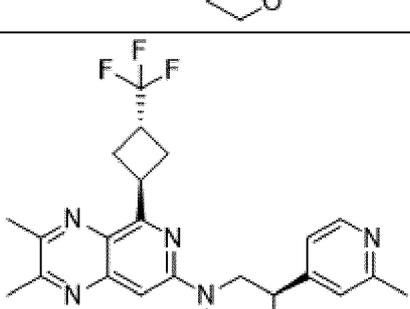
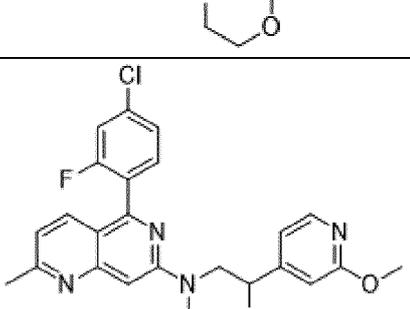
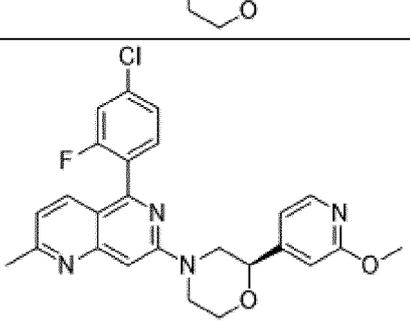
I-#	Структура	I-#	Структура
I-687		I-692	
I-688		I-693	
I-689		I-694	
I-690		I-695	
I-691		I-696	

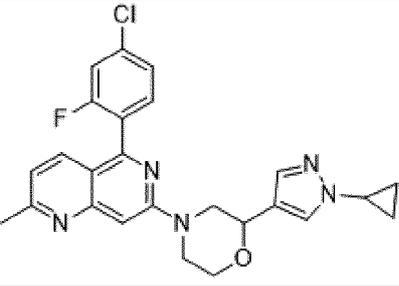
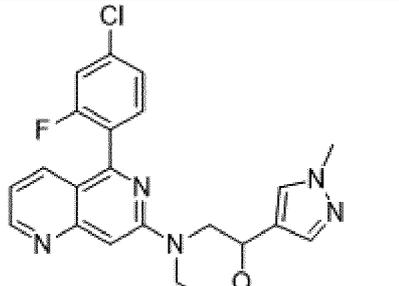
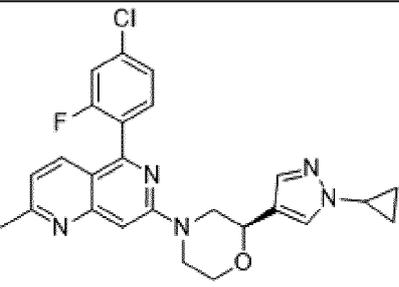
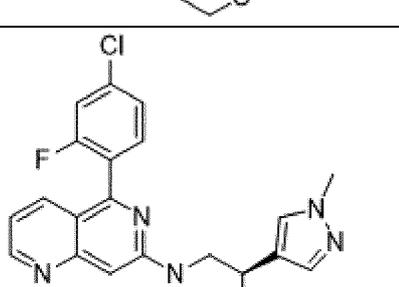
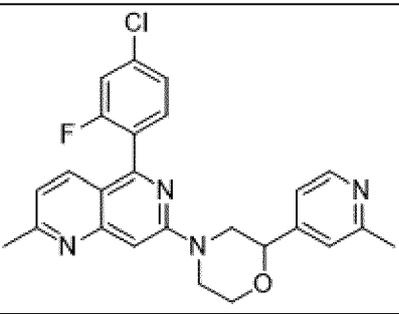
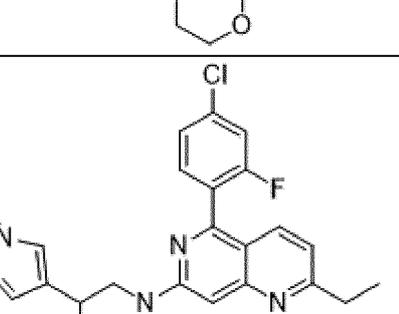
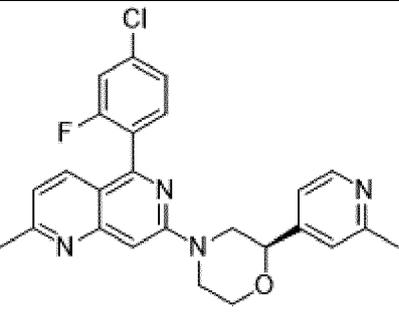
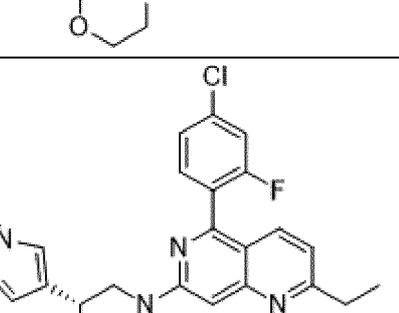
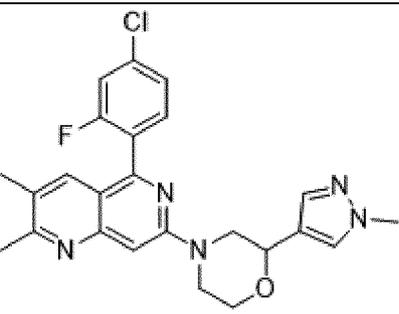
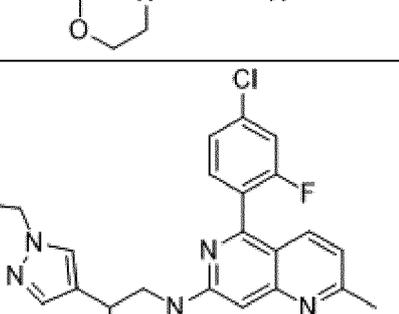
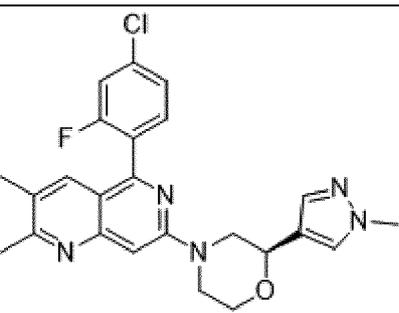
I-#	Структура	I-#	Структура
I-697		I-703	
I-698		I-704	
I-699		I-705	
I-700		I-706	
I-701		I-707	
I-702			

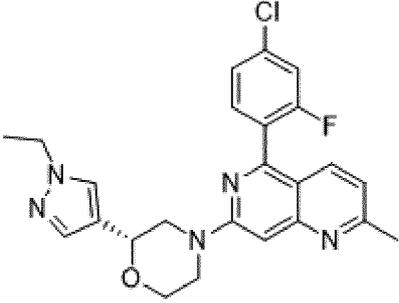
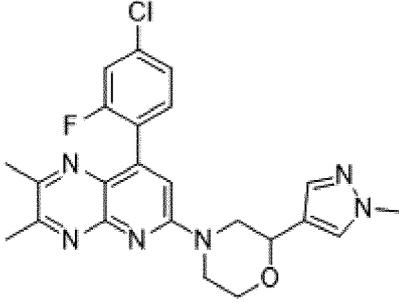
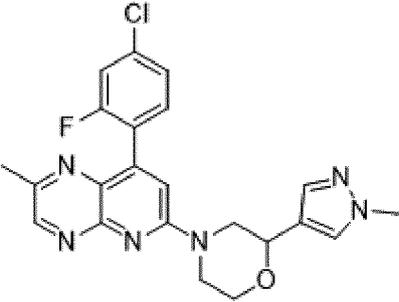
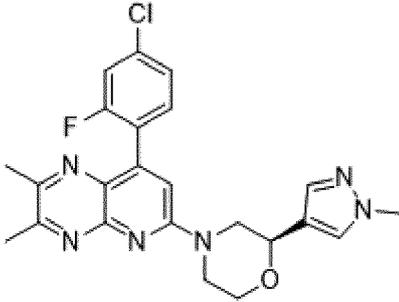
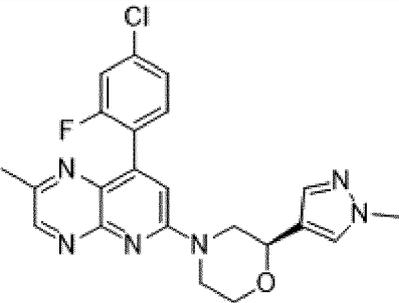
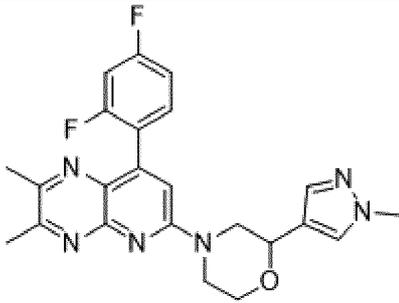
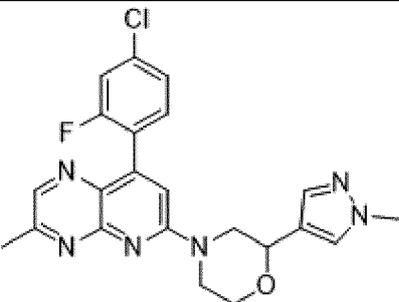
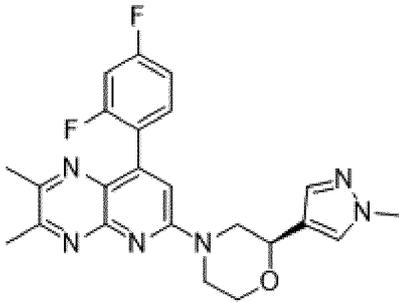
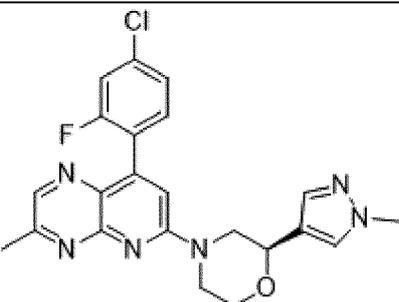
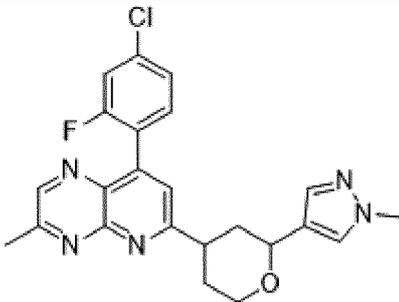
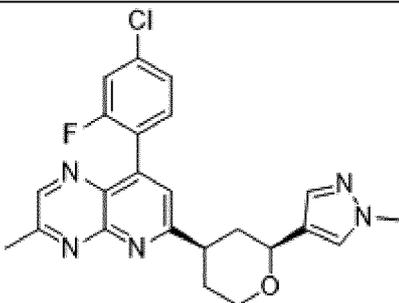
I-#	Структура	I-#	Структура
I-708		I-713	
I-709		I-714	
I-710		I-715	
I-711		I-716	
I-712		I-717	

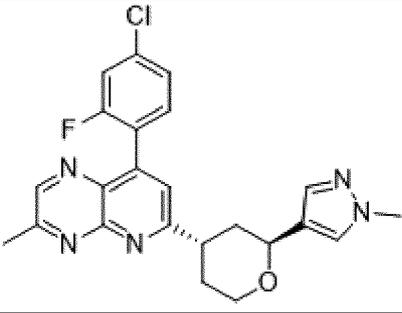
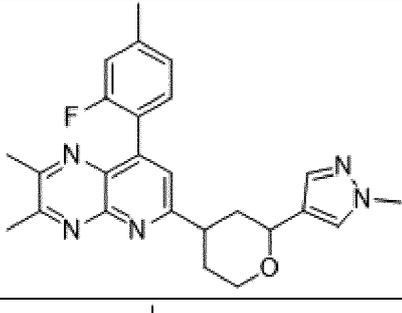
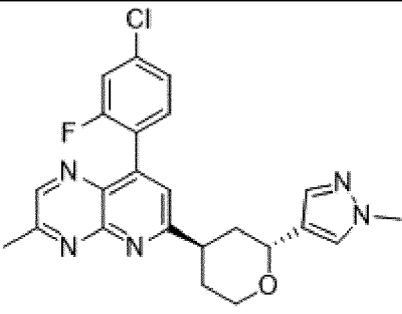
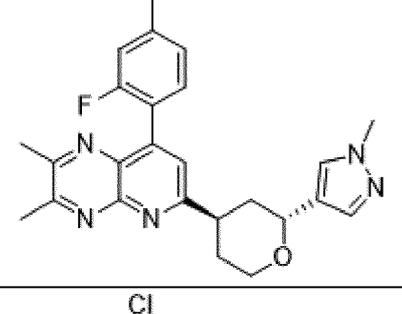
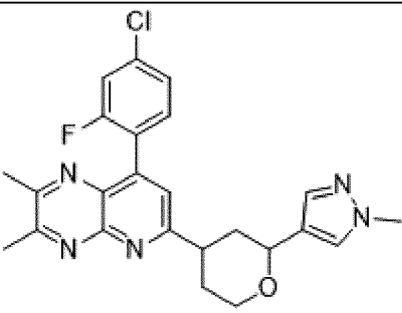
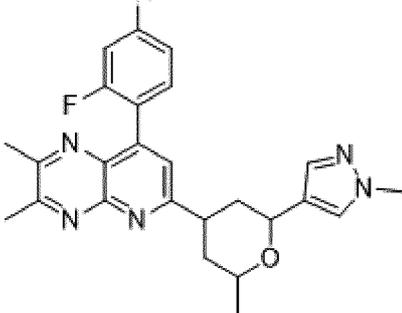
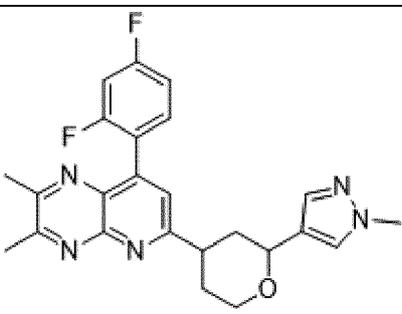
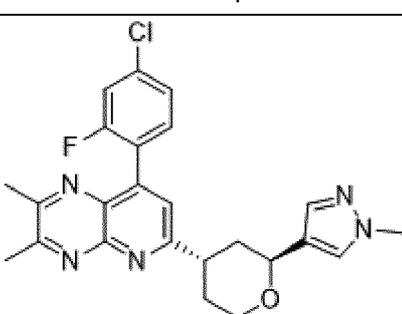
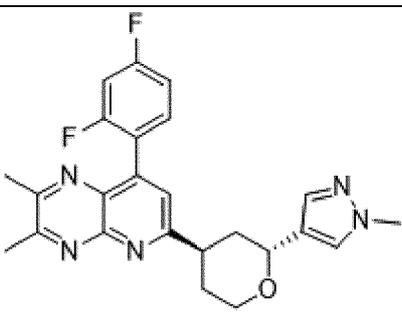
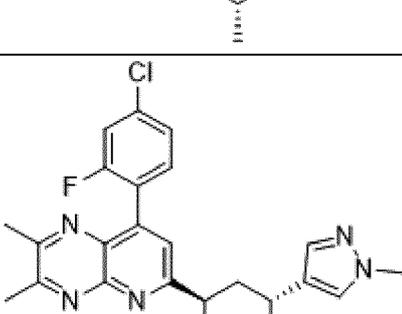
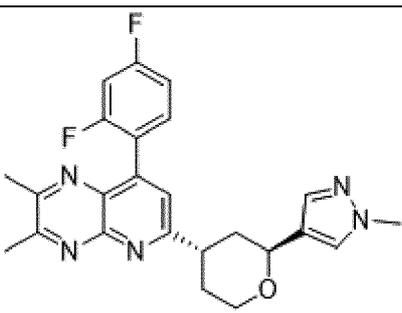
I-#	Структура	I-#	Структура
I-718		I-723	
I-719		I-724	
I-720		I-725	
I-721		I-726	
I-722		I-727	
		I-728	

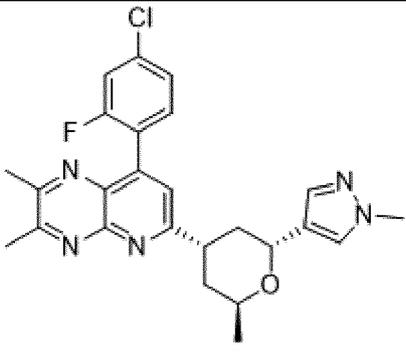
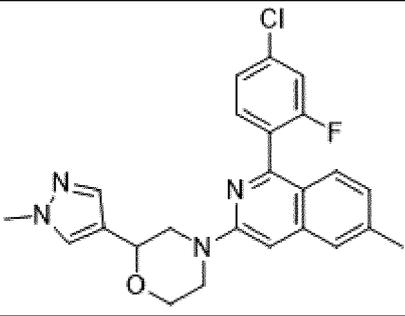
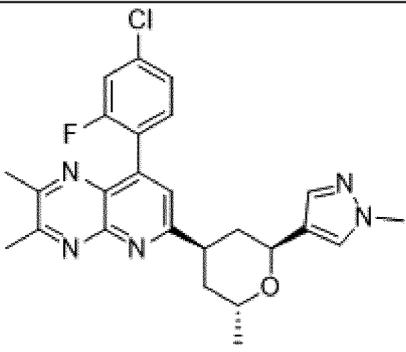
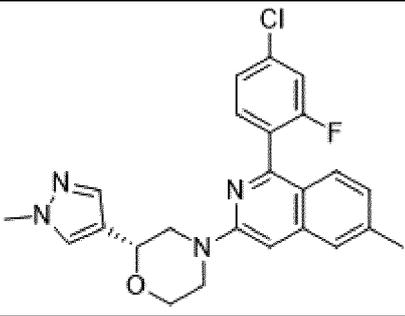
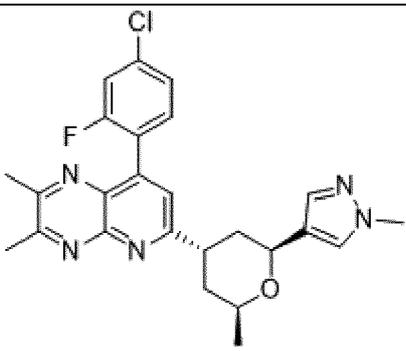
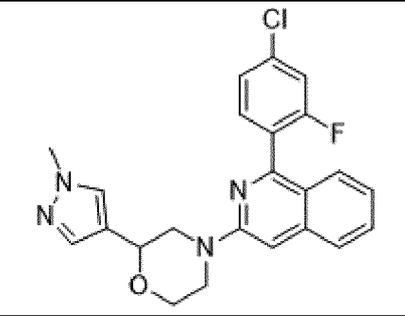
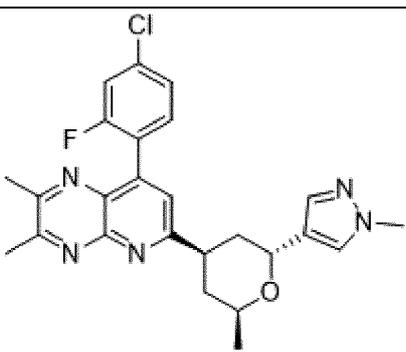
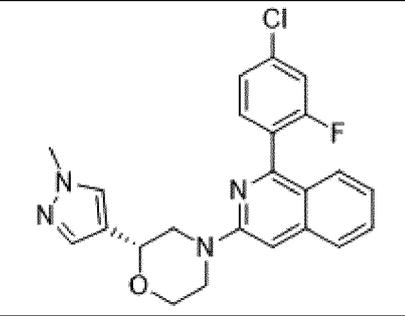
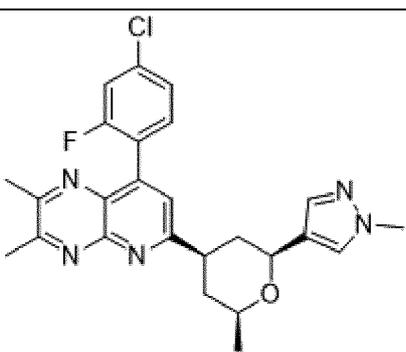
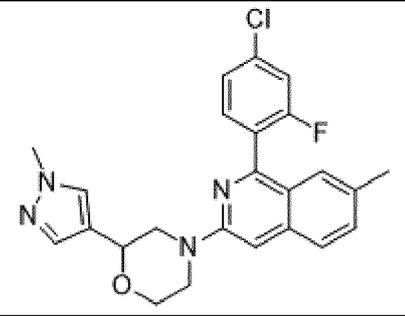
I-#	Структура	I-#	Структура
I-729		I-735	
I-730		I-736	
I-731		I-737	
I-732		I-738	
I-733		I-739	
I-734			

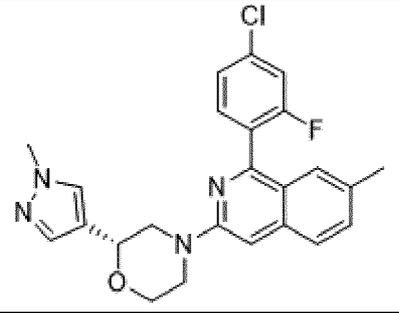
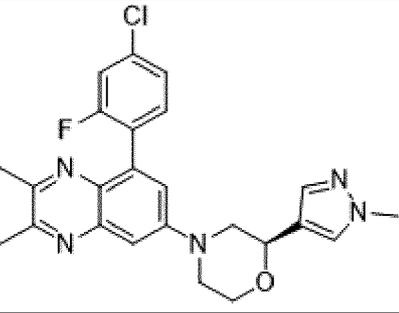
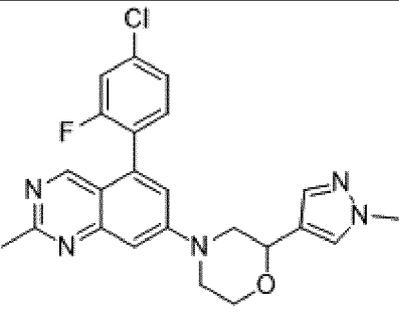
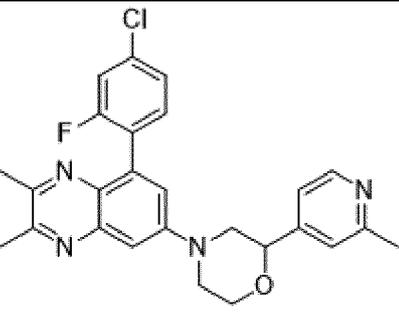
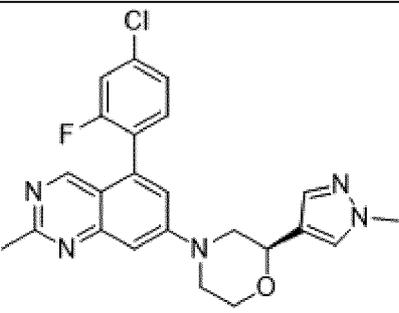
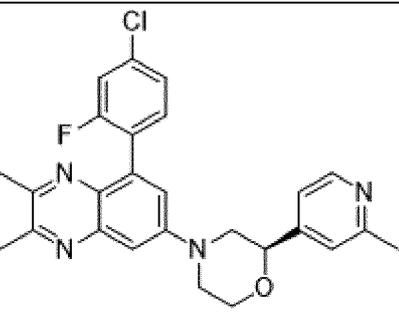
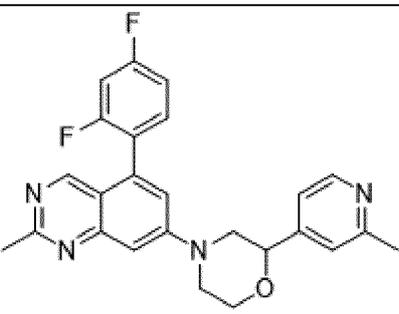
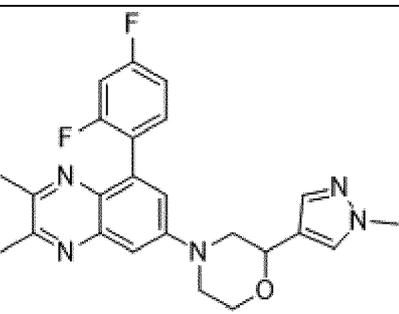
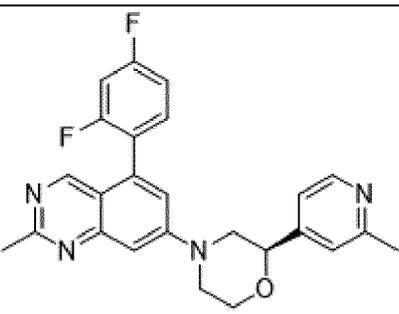
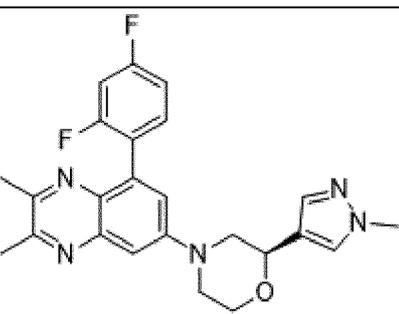
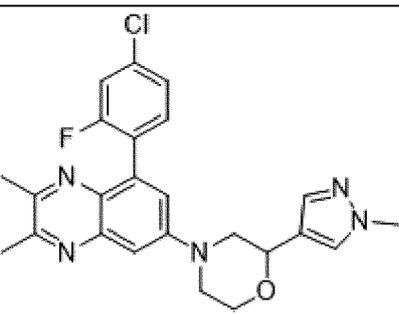
I-#	Структура	I-#	Структура
I-740		I-745	
I-741		I-746	
I-742		I-747	
I-743		I-748	
I-744		I-749	
		I-750	

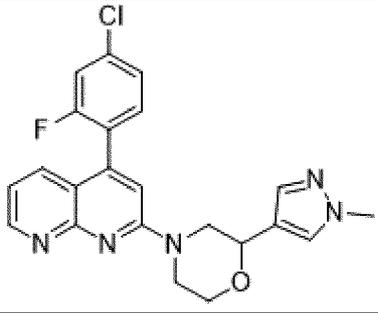
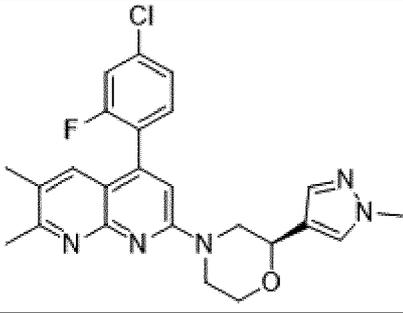
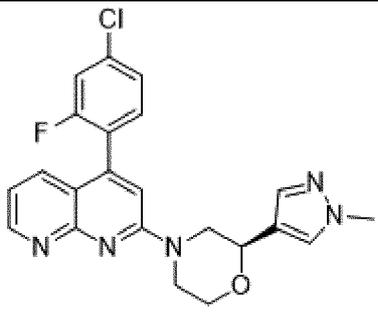
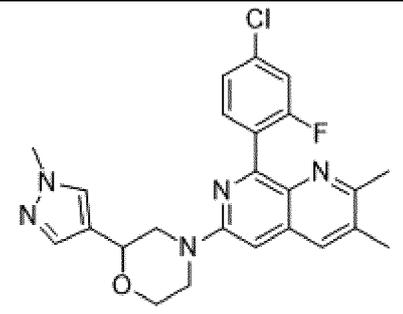
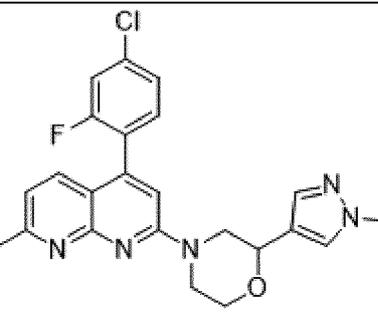
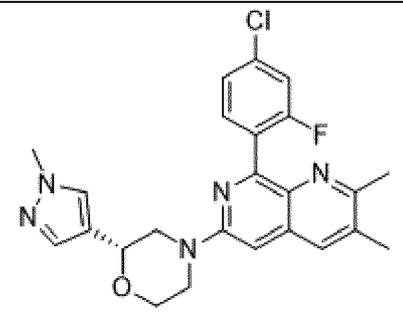
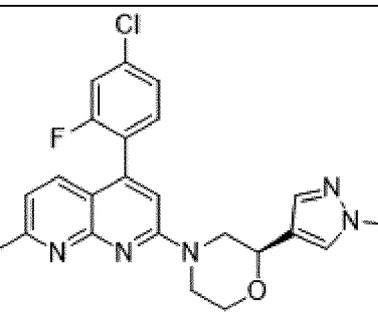
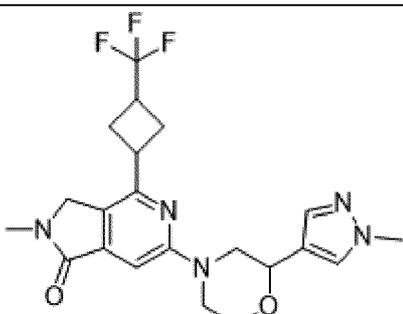
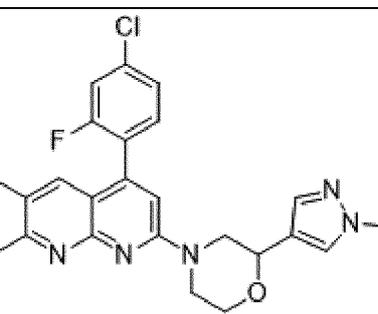
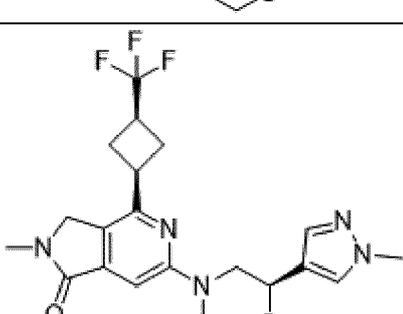
I-#	Структура	I-#	Структура
I-751		I-757	
I-752		I-758	
I-753		I-759	
I-754		I-760	
I-755		I-761	
I-756			

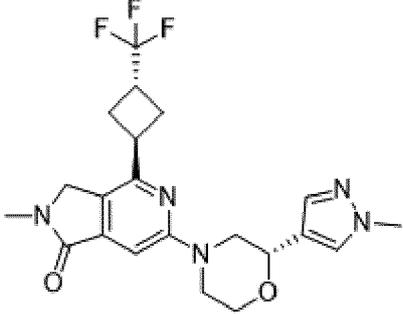
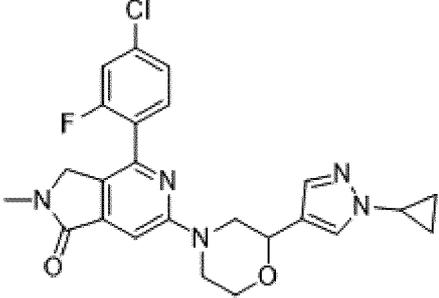
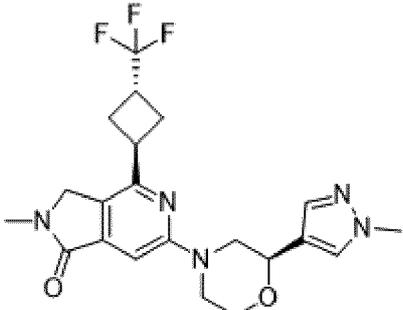
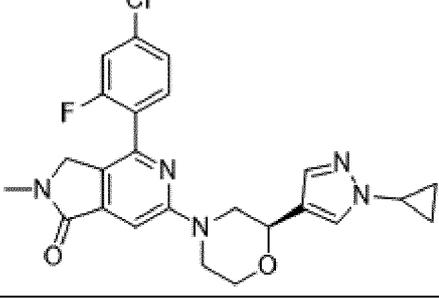
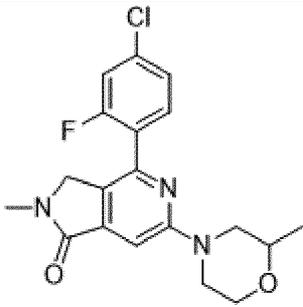
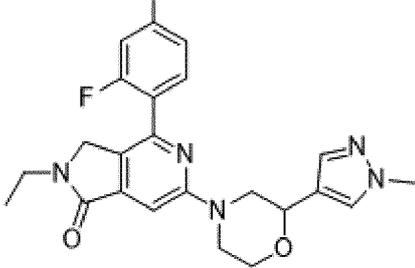
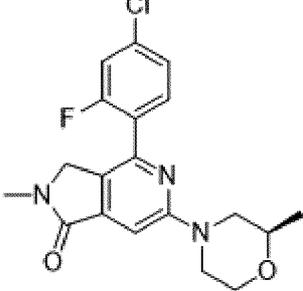
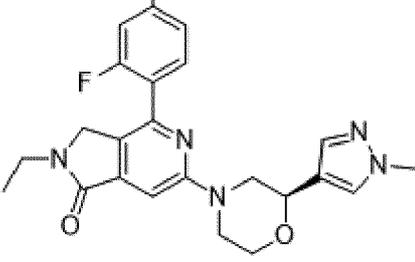
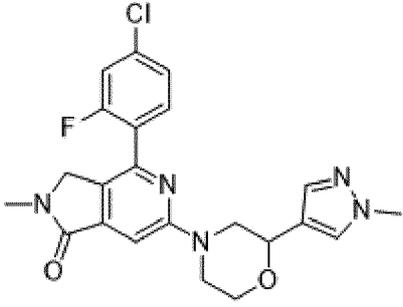
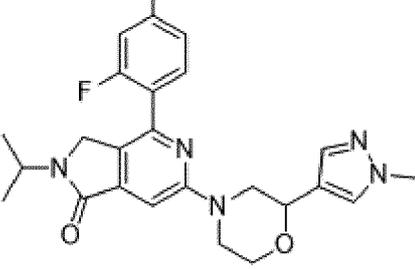
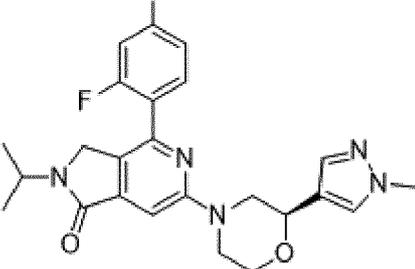
I-#	Структура	I-#	Структура
I-762		I-767	
I-763		I-768	
I-764		I-769	
I-765		I-770	
I-766		I-771	
		I-772	

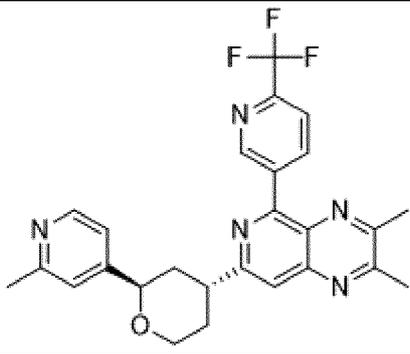
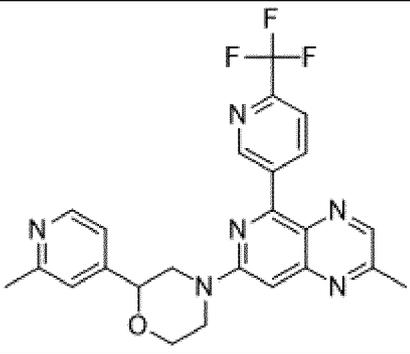
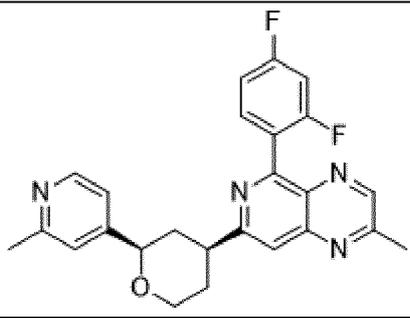
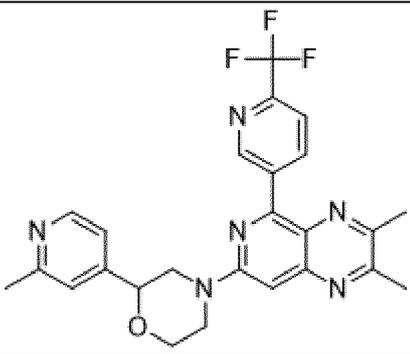
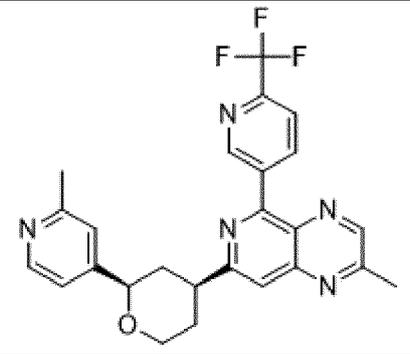
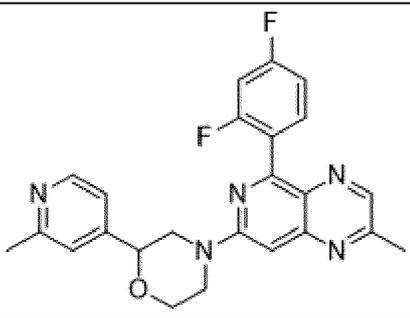
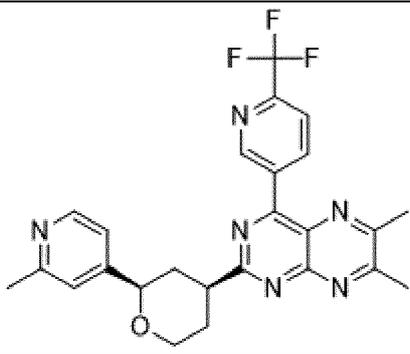
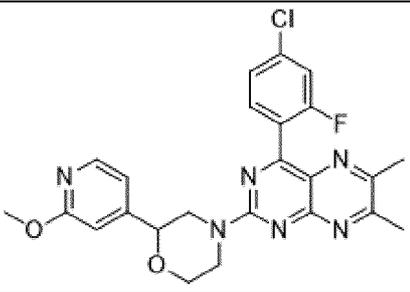
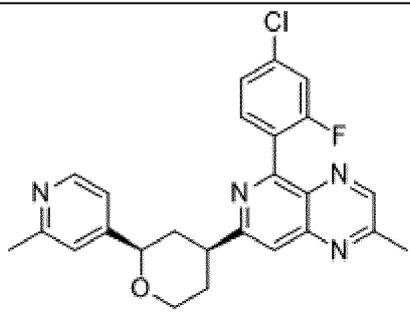
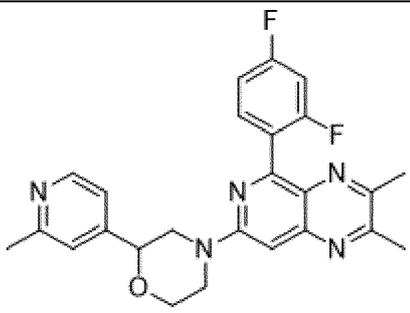
I-#	Структура	I-#	Структура
I-773		I-779	
I-774		I-780	
I-775		I-781	
I-776		I-782	
I-777		I-783	
I-778			

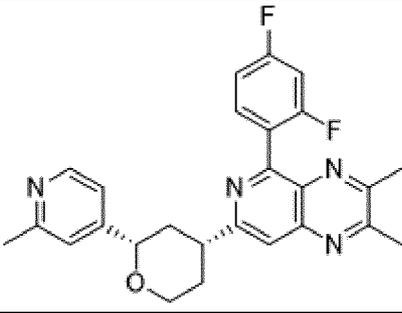
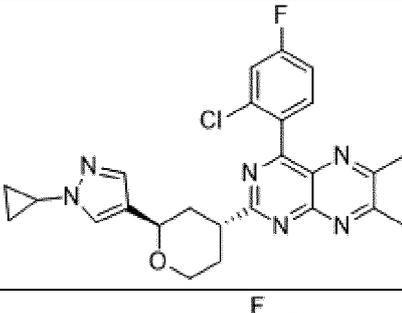
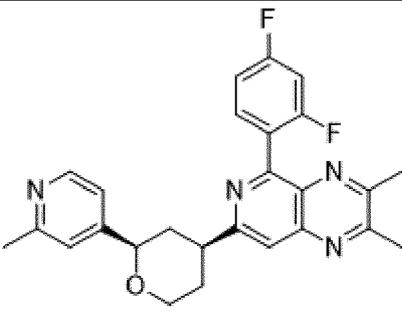
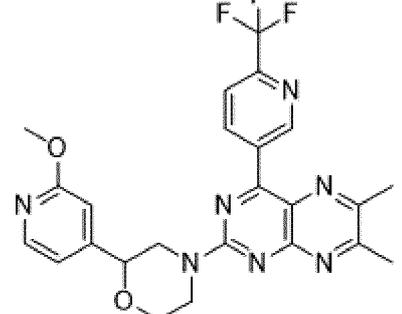
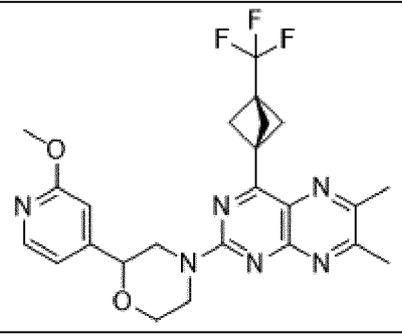
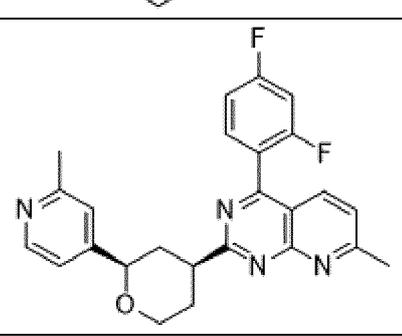
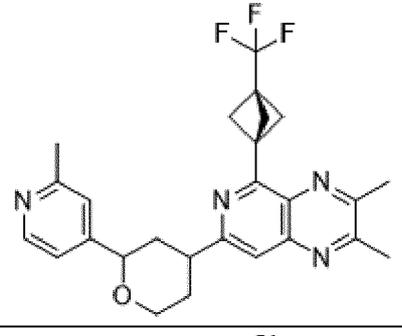
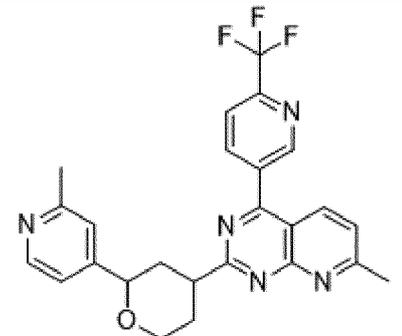
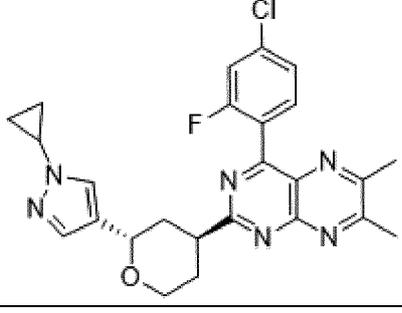
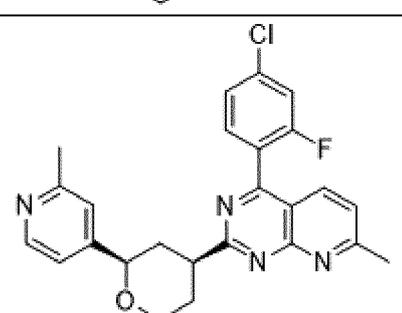
I-#	Структура	I-#	Структура
I-784		I-789	
I-785		I-790	
I-786		I-791	
I-787		I-792	
I-788		I-793	

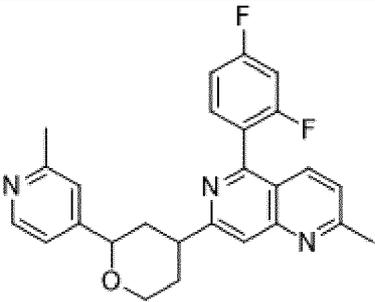
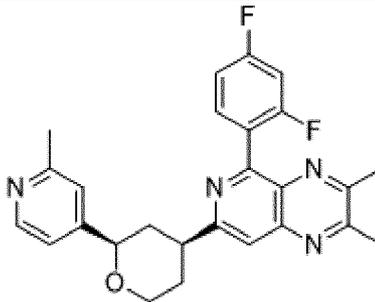
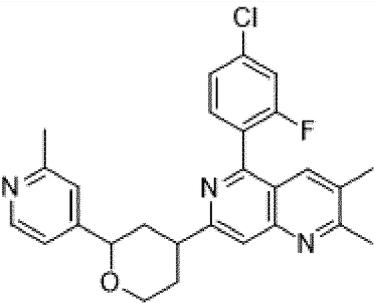
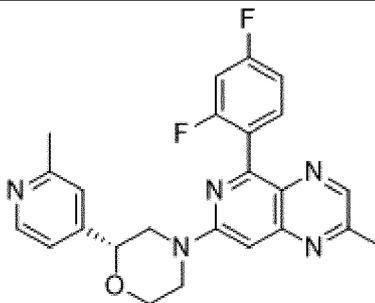
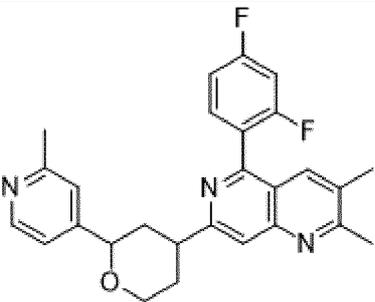
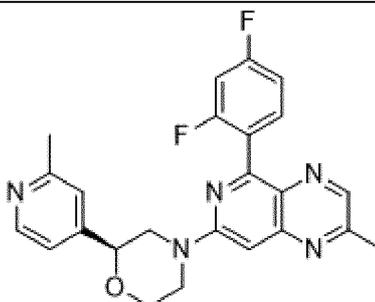
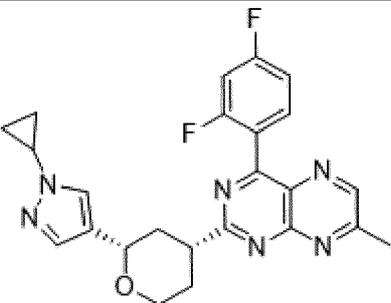
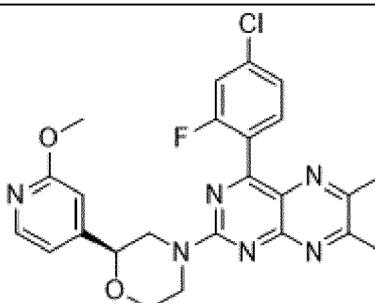
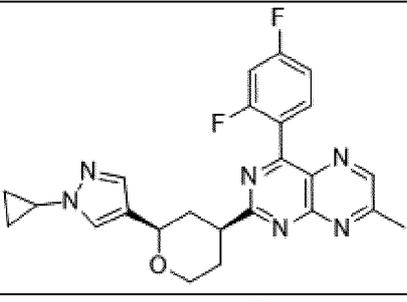
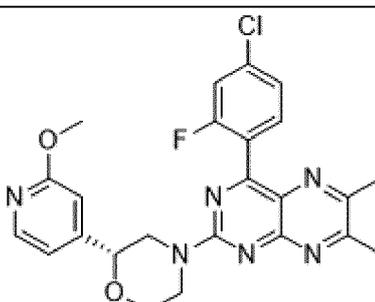
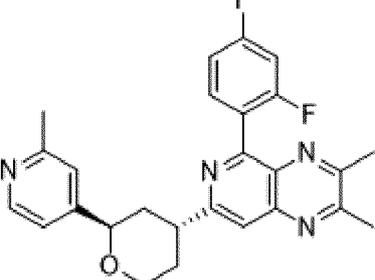
I-#	Структура	I-#	Структура
I-794		I-800	
I-795		I-801	
I-796		I-802	
I-797		I-803	
I-798		I-804	
I-799			

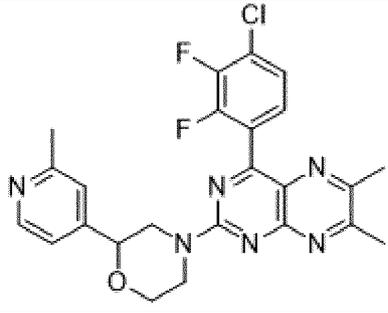
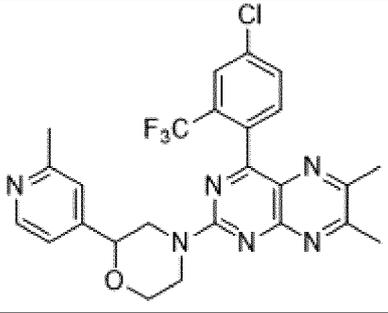
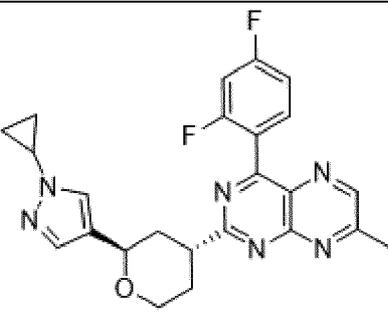
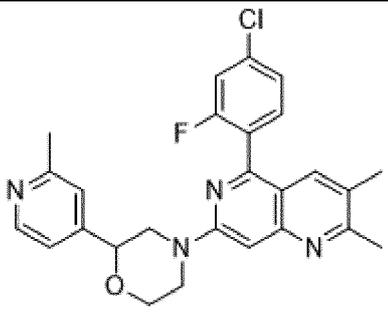
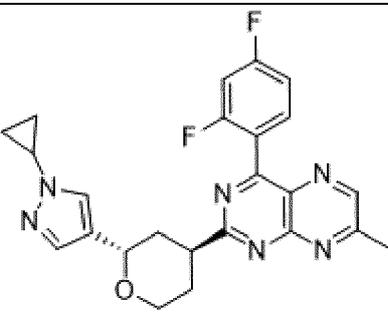
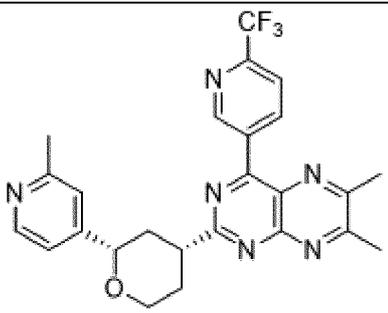
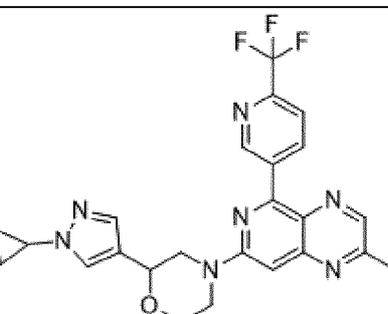
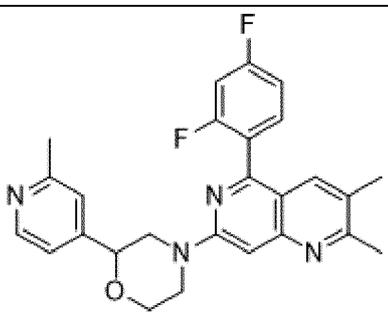
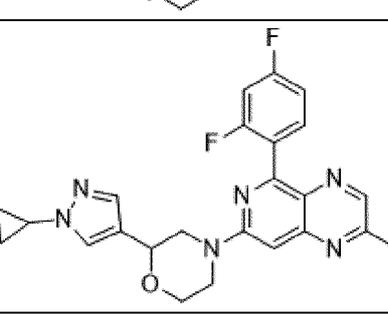
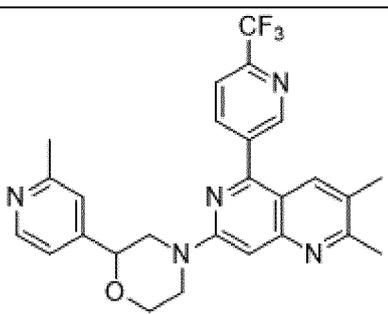
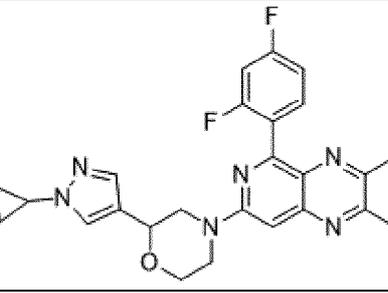
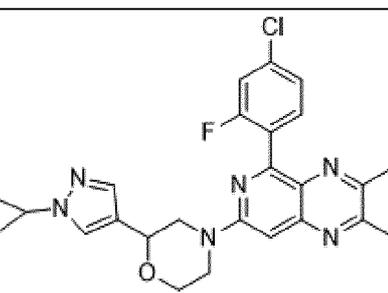
I-#	Структура	I-#	Структура
I-805		I-810	
I-806		I-811	
I-807		I-812	
I-808		I-813	
I-809		I-814	

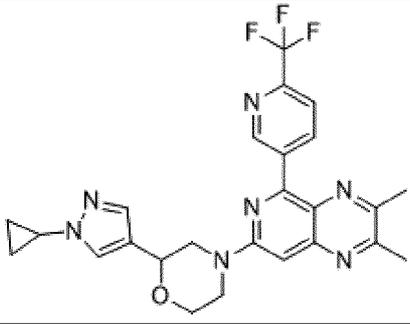
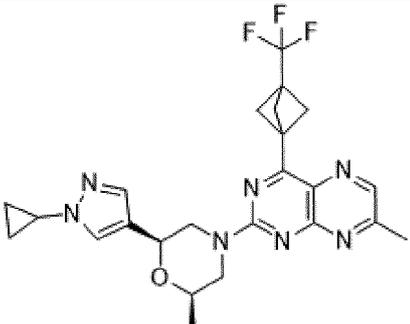
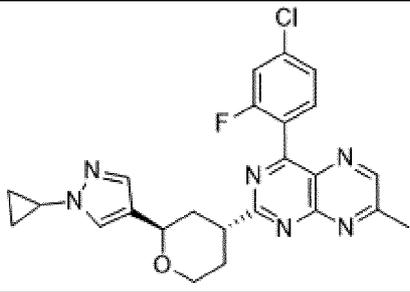
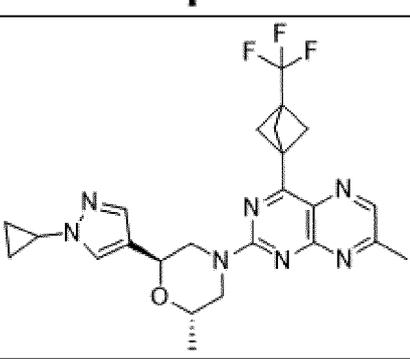
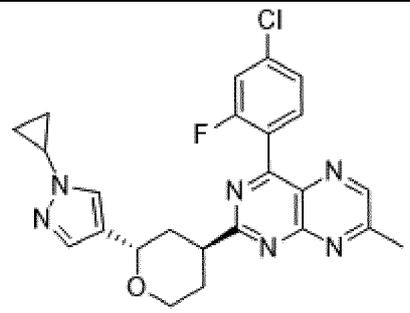
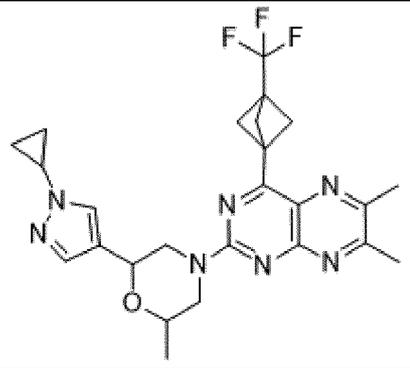
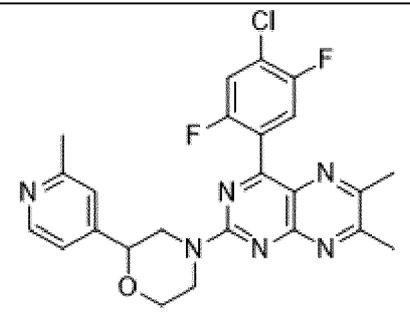
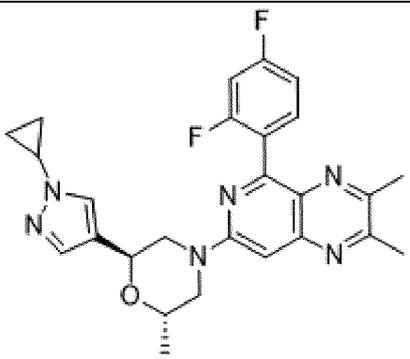
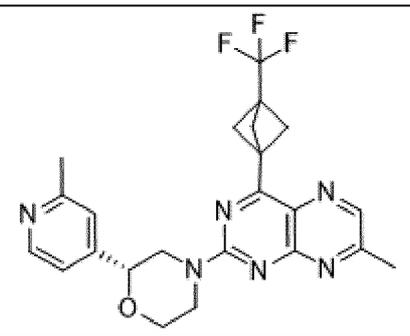
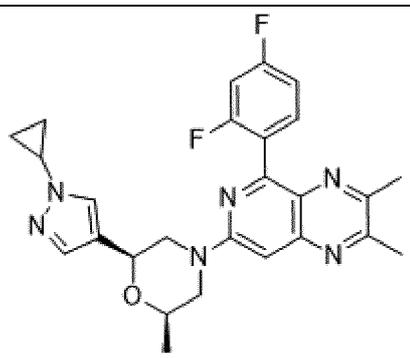
I-#	Структура	I-#	Структура
I-815		I-820	
I-816		I-821	
I-817		I-822	
I-818		I-823	
I-819		I-824	
		I-825	

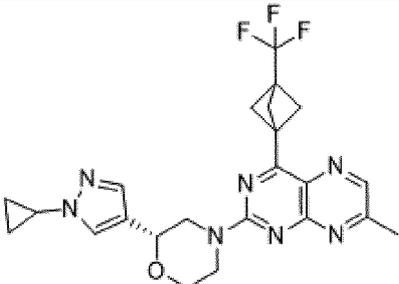
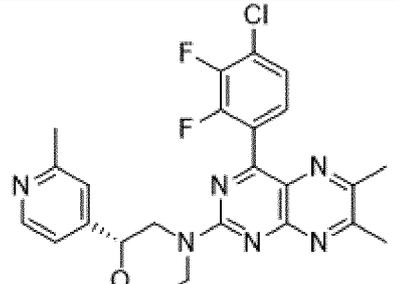
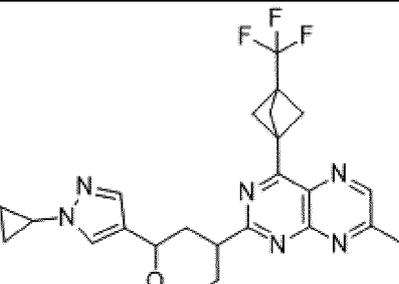
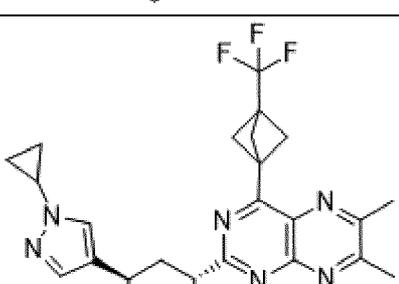
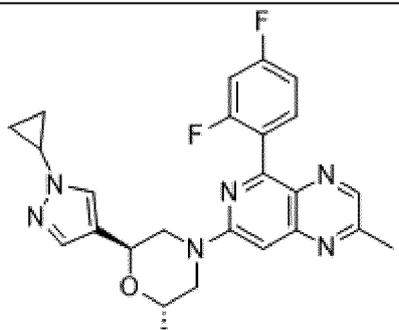
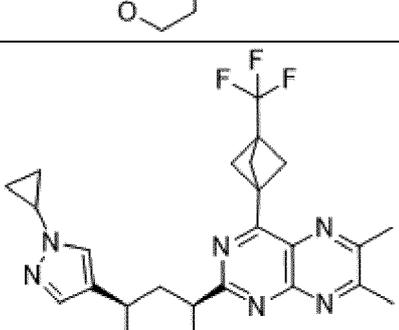
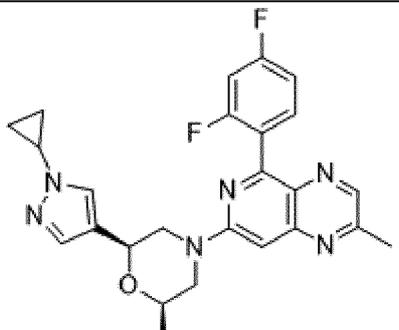
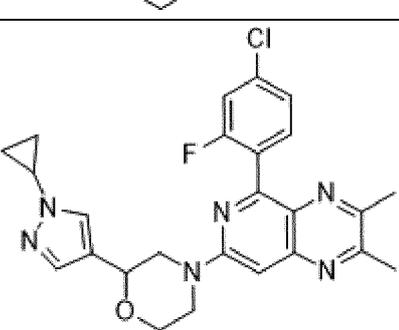
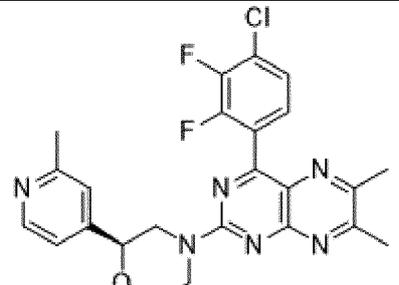
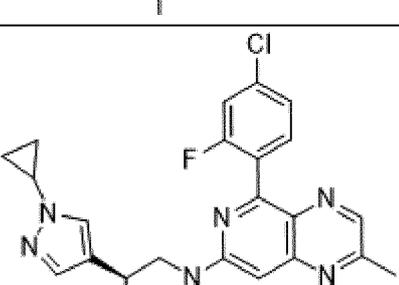
I-#	Структура	I-#	Структура
I-826		I-831	
I-827		I-832	
I-828		I-833	
I-829		I-834	
I-830		I-835	

I-#	Структура	I-#	Структура
I-836		I-841	
I-837		I-842	
I-838		I-843	
I-839		I-844	
I-840		I-845	

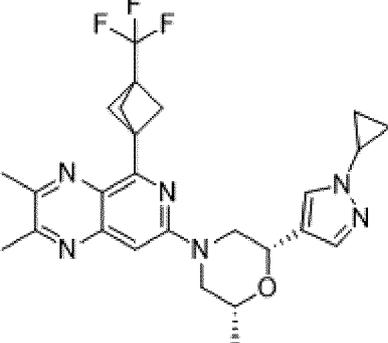
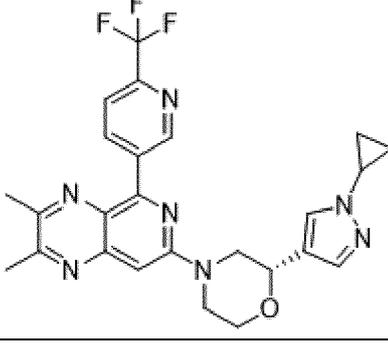
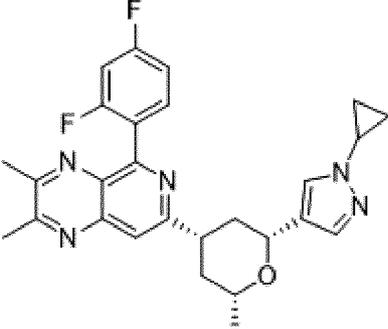
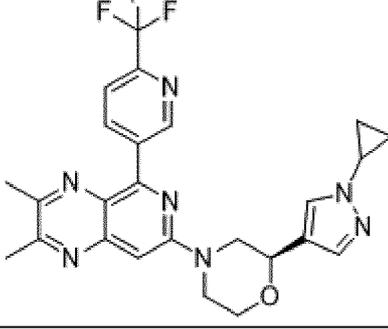
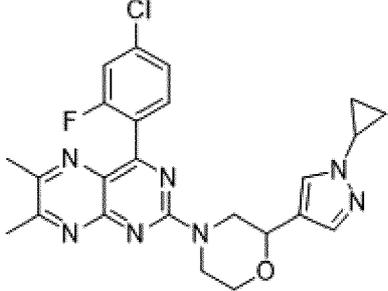
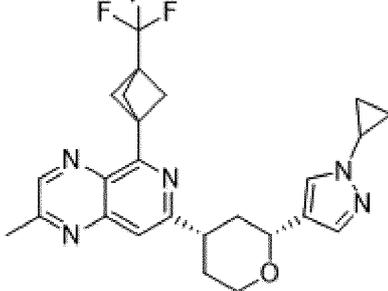
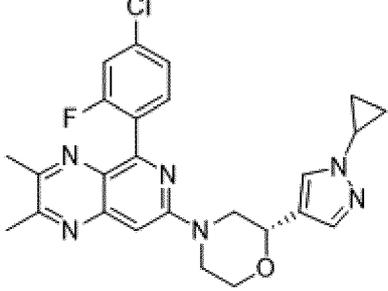
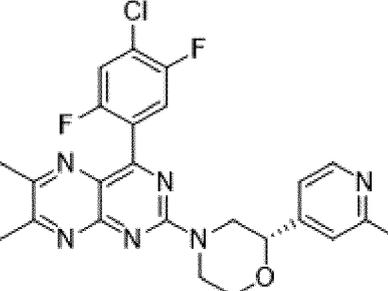
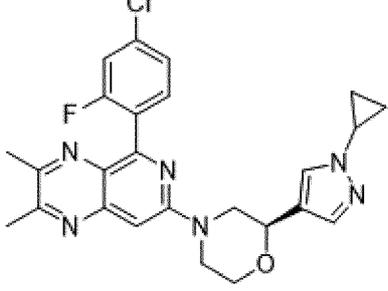
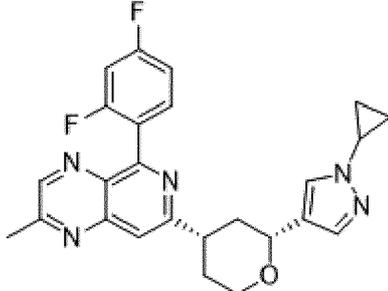
I-#	Структура	I-#	Структура
I-846		I-852	
I-847		I-853	
I-848		I-854	
I-849		I-855	
I-850		I-856	
I-851			

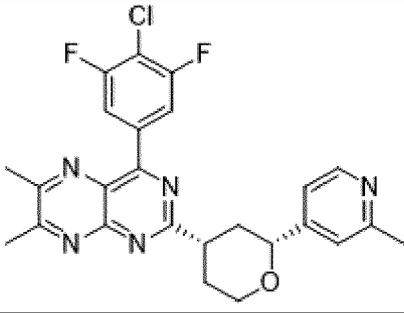
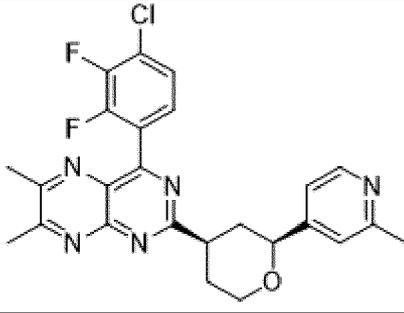
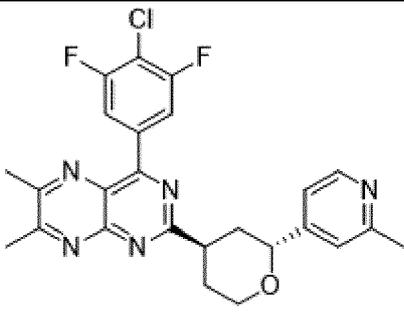
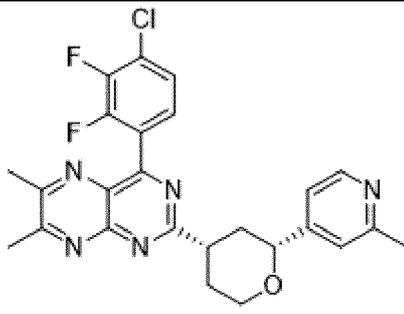
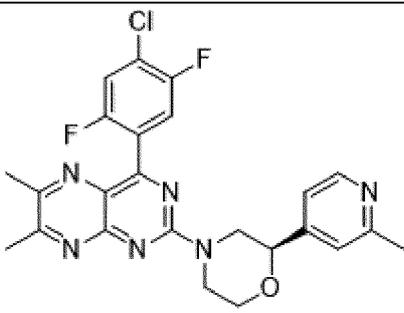
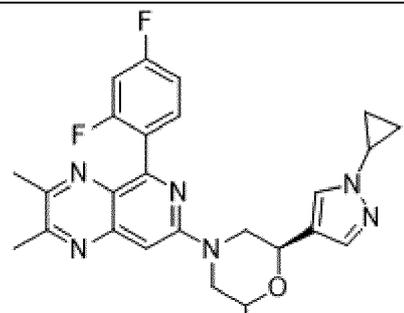
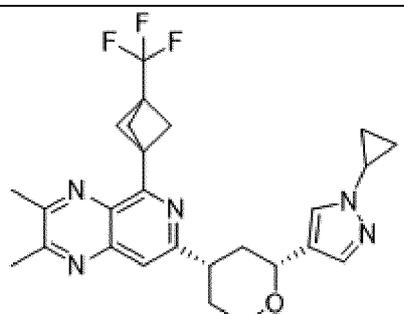
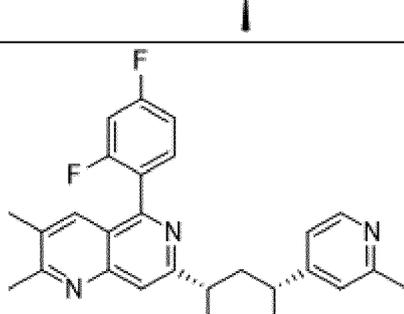
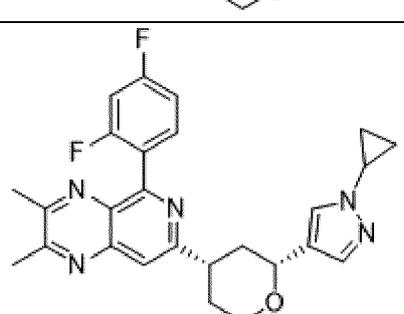
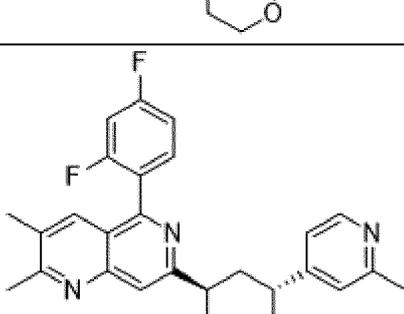
I-#	Структура	I-#	Структура
I-857		I-863	
I-858		I-864	
I-859		I-865	
I-860		I-866	
I-861		I-867	
I-862		I-868	

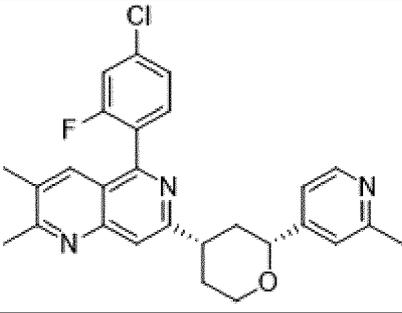
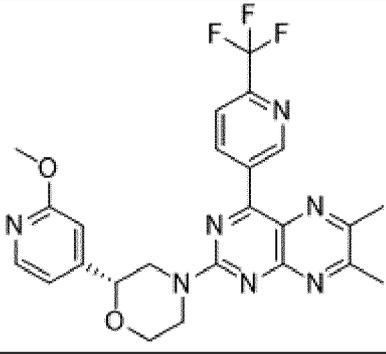
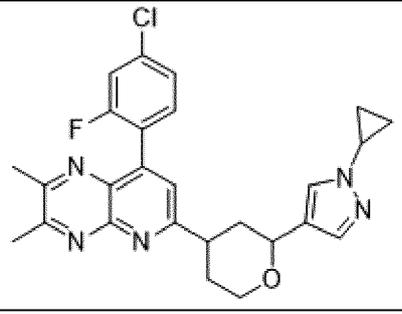
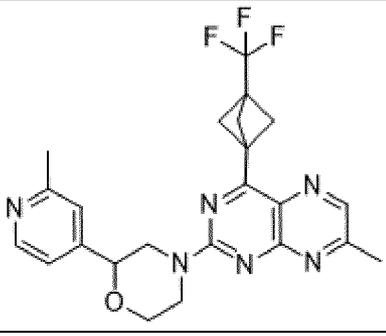
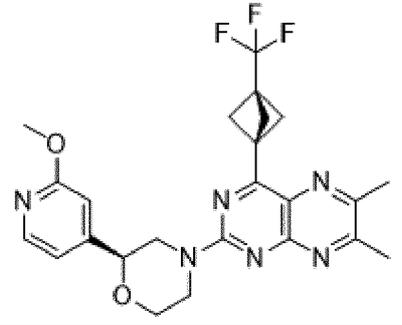
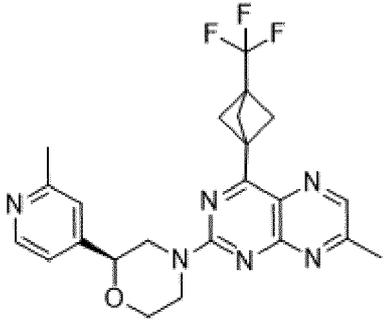
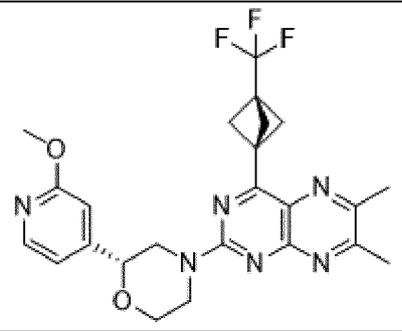
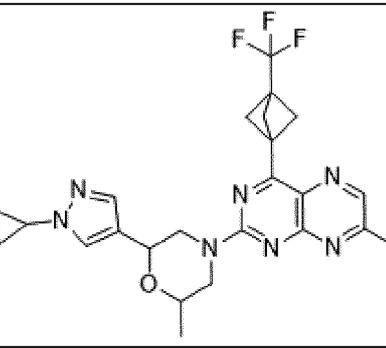
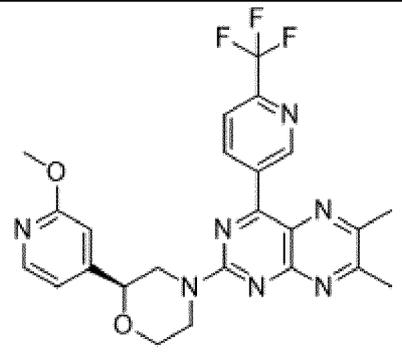
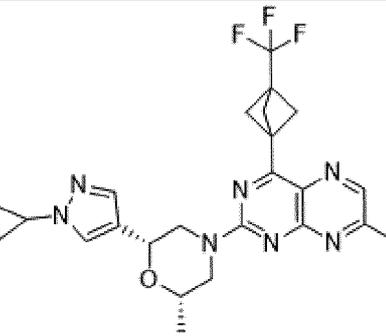
I-#	Структура	I-#	Структура
I-869		I-874	
I-870		I-875	
I-871		I-876	
I-872		I-877	
I-873		I-878	

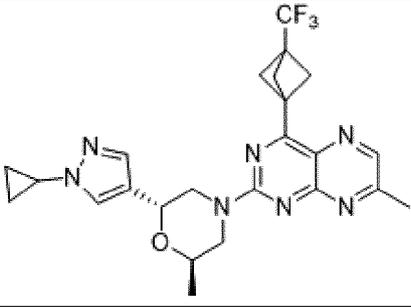
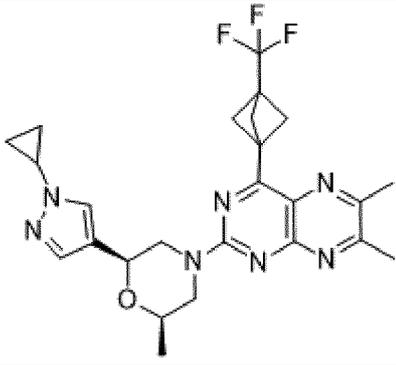
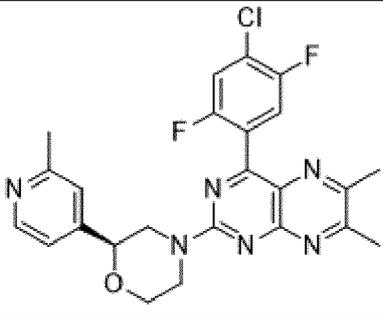
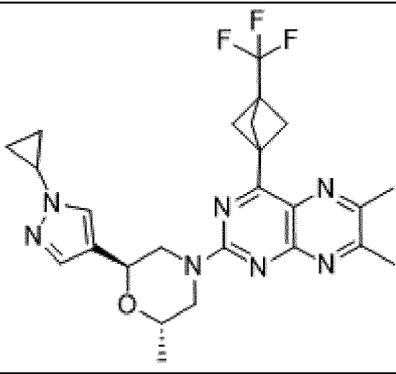
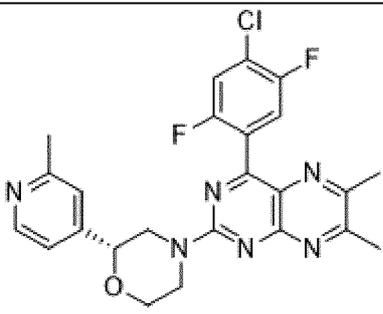
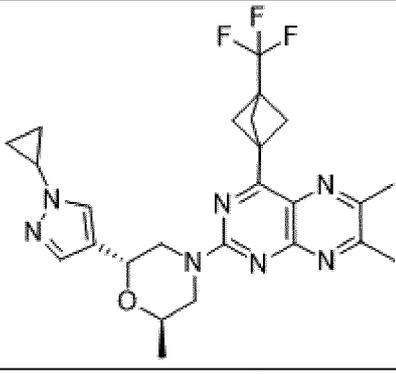
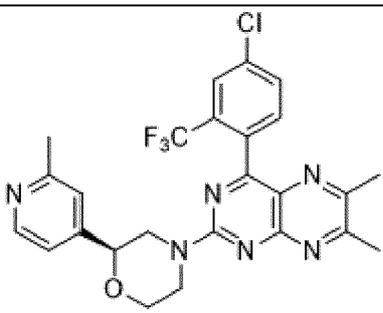
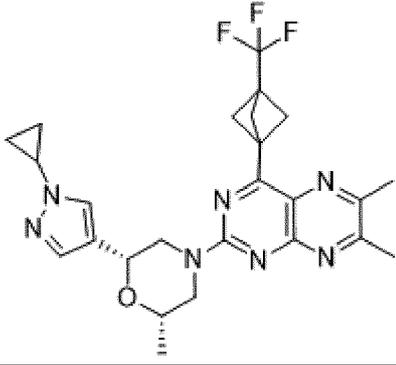
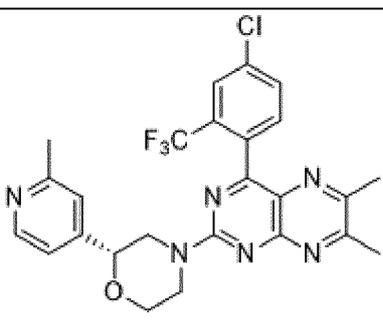
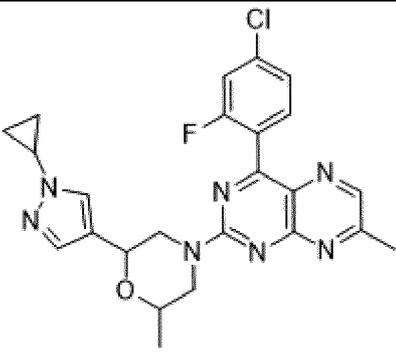
I-#	Структура	I-#	Структура
I-879		I-884	
I-880		I-885	
I-881		I-886	
I-882		I-887	
I-883		I-888	

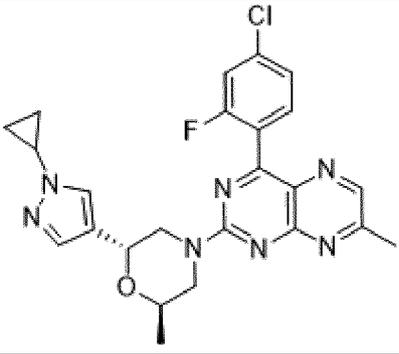
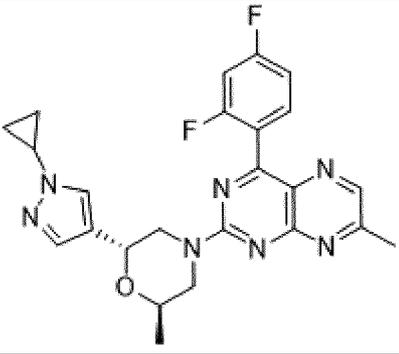
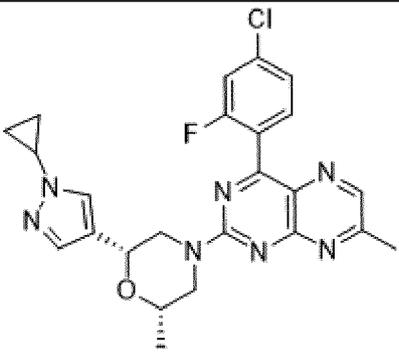
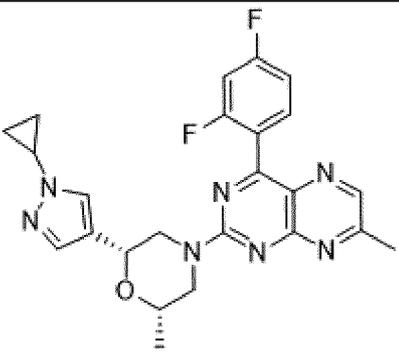
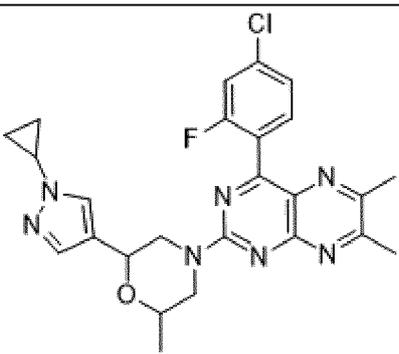
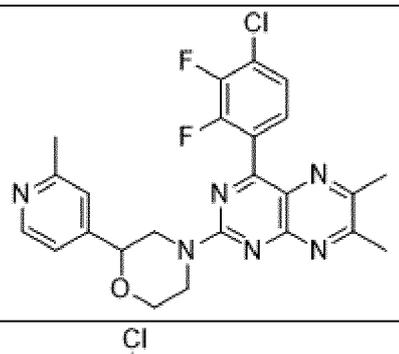
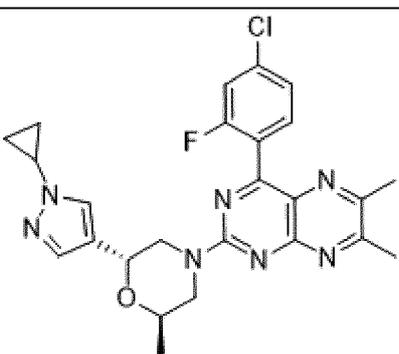
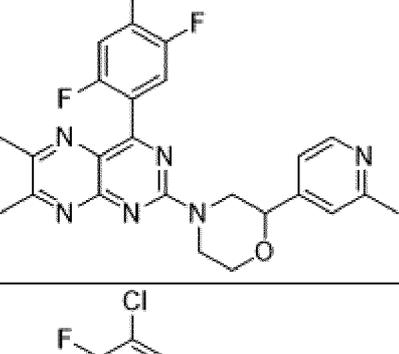
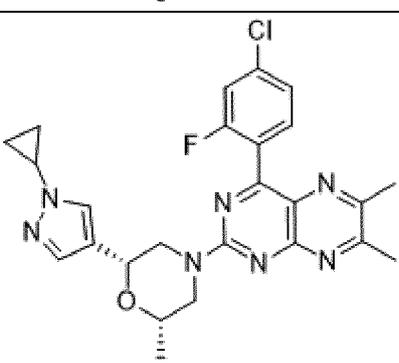
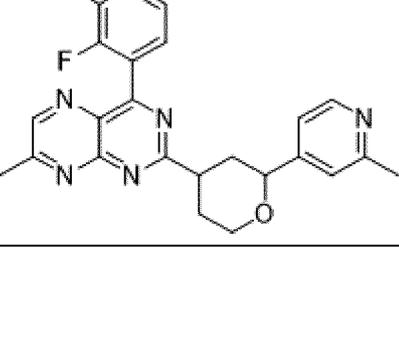
I-#	Структура	I-#	Структура
I-889		I-894	
I-890		I-895	
I-891		I-896	
I-892		I-897	
I-893		I-898	

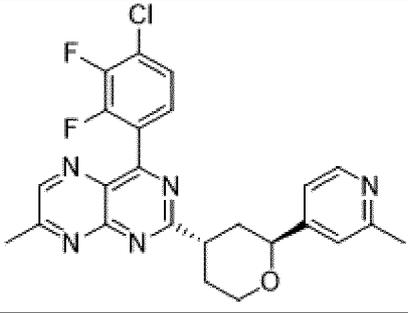
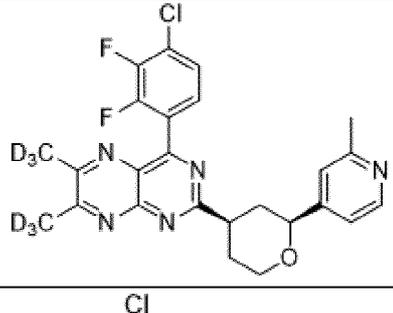
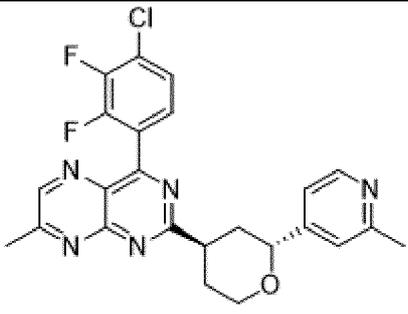
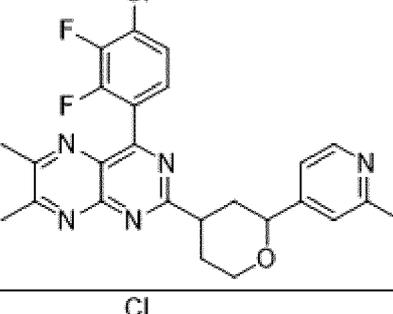
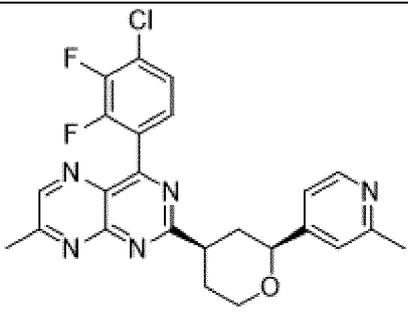
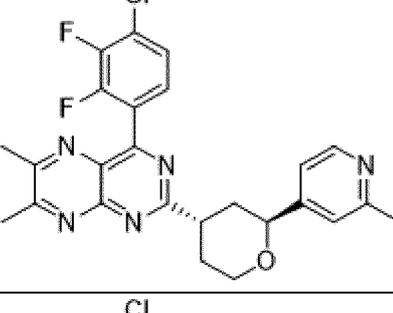
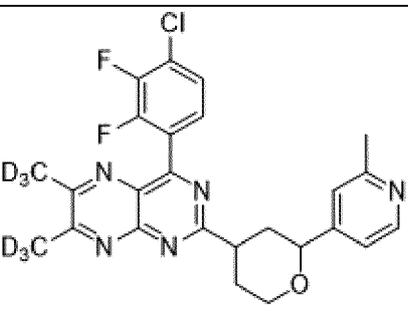
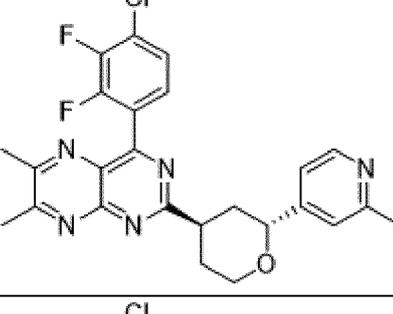
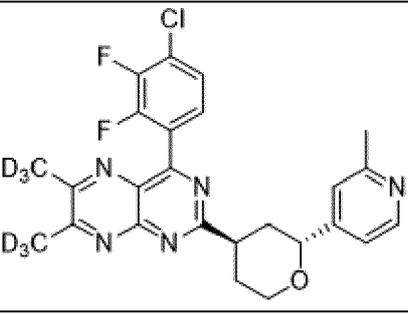
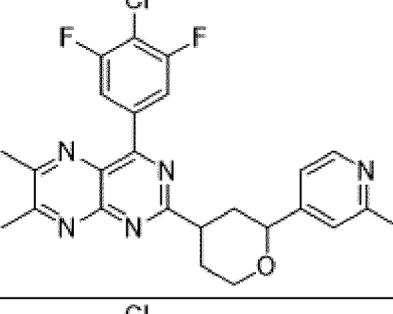
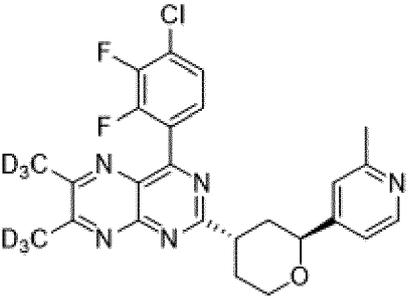
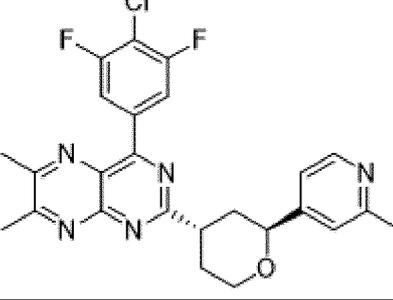
I-#	Структура	I-#	Структура
I-899		I-904	
I-900		I-905	
I-901		I-906	
I-902		I-907	
I-903		I-908	

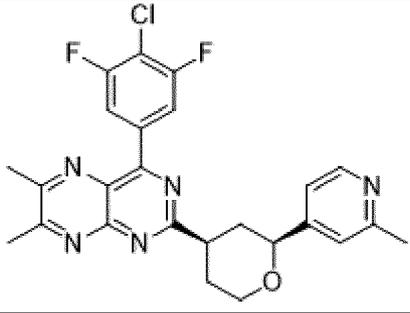
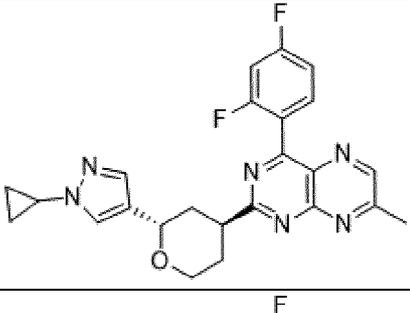
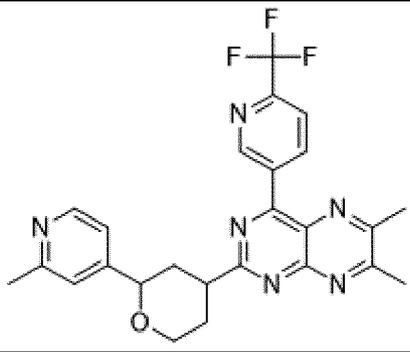
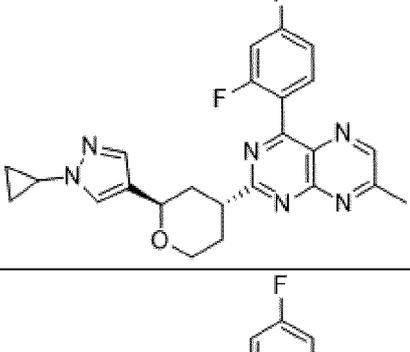
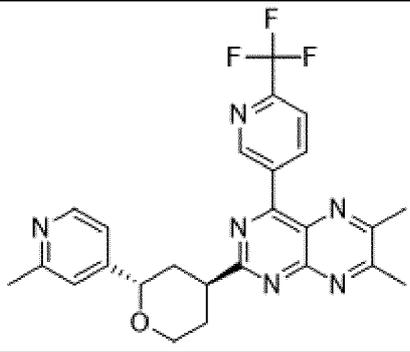
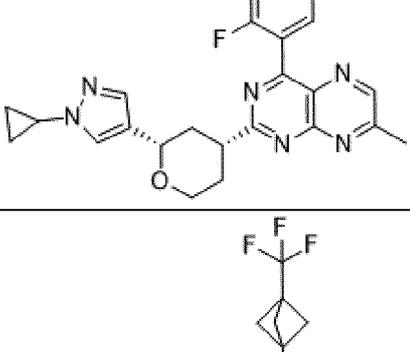
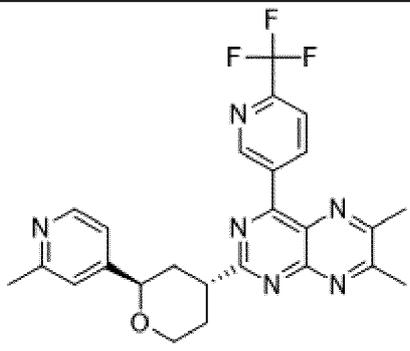
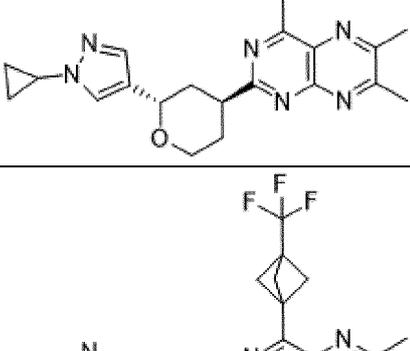
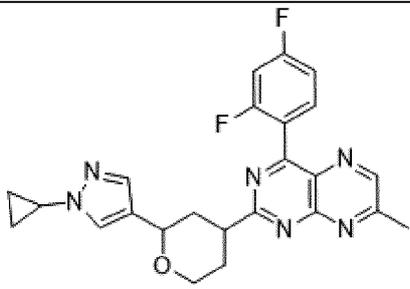
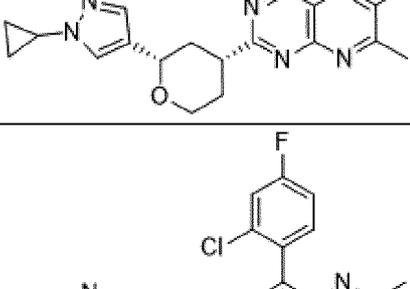
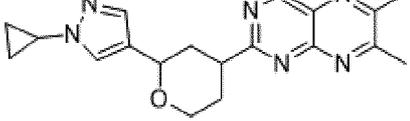
I-#	Структура	I-#	Структура
I-909		I-914	
I-910		I-915	
I-911		I-916	
I-912		I-917	
I-913		I-918	

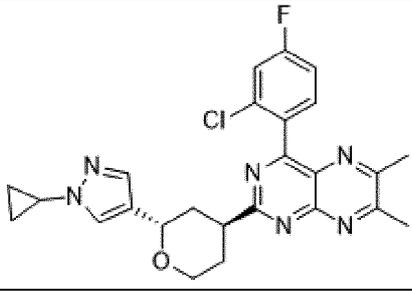
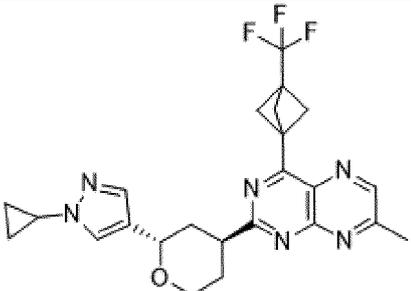
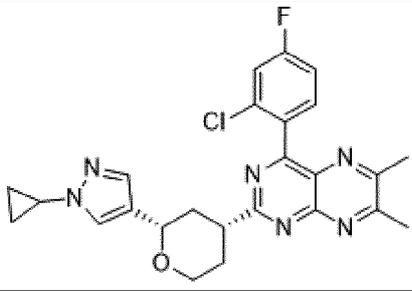
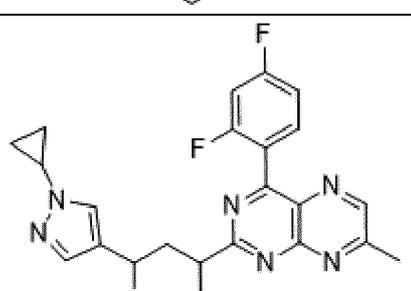
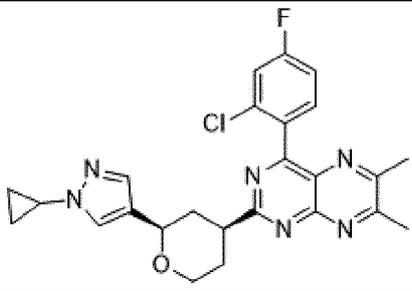
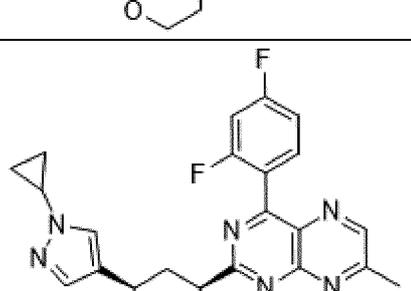
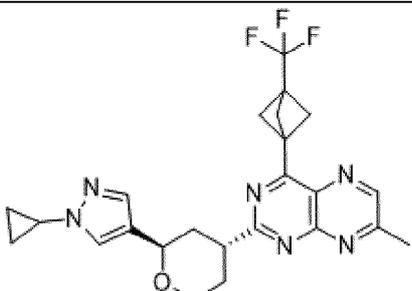
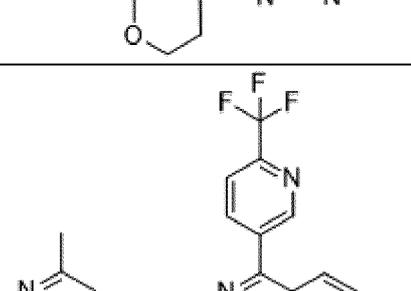
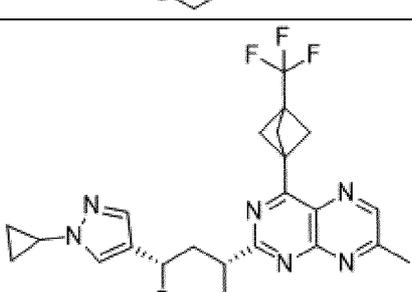
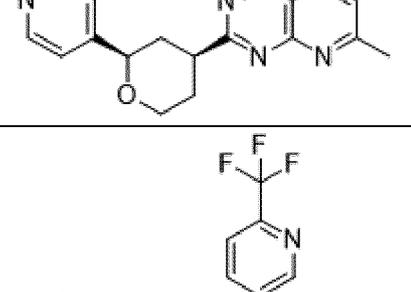
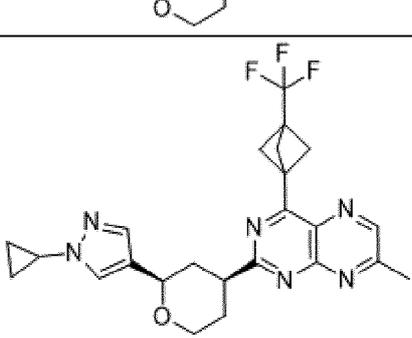
I-#	Структура	I-#	Структура
I-919		I-924	
I-920		I-925	
I-921		I-926	
I-922		I-927	
I-923		I-928	

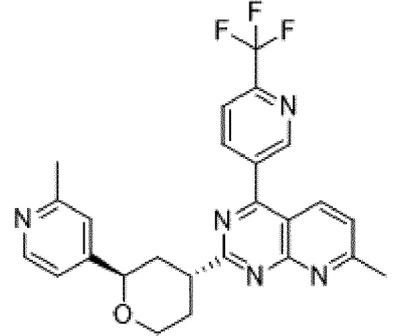
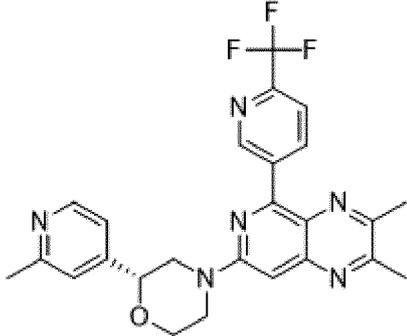
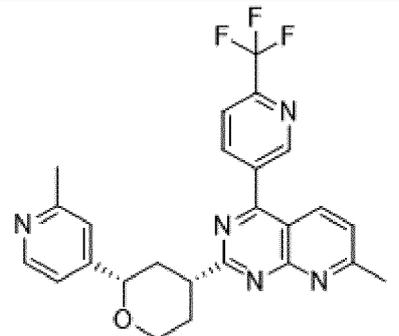
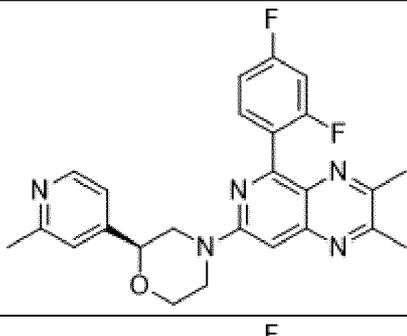
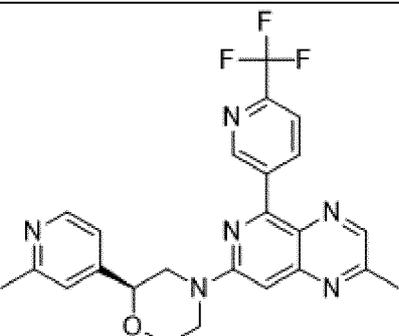
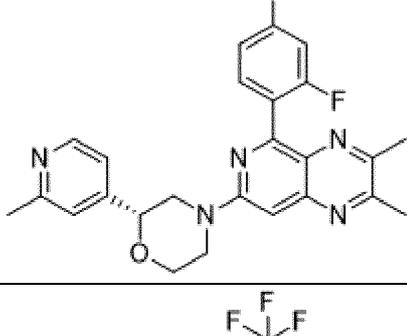
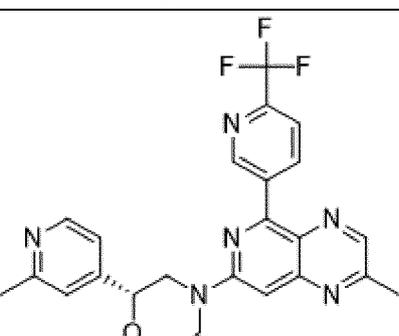
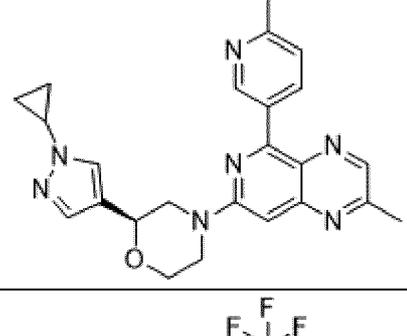
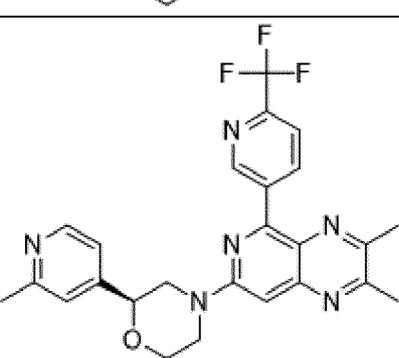
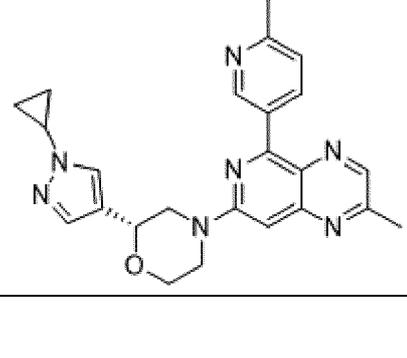
I-#	Структура	I-#	Структура
I-929		I-934	
I-930		I-935	
I-931		I-936	
I-932		I-937	
I-933		I-938	

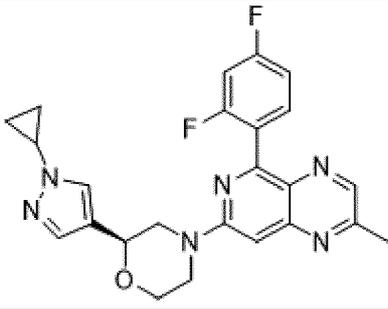
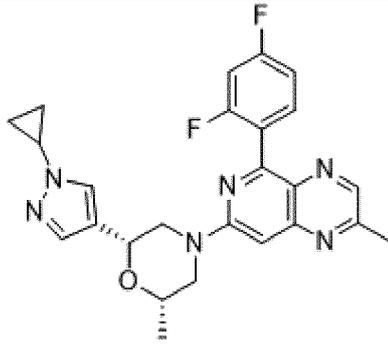
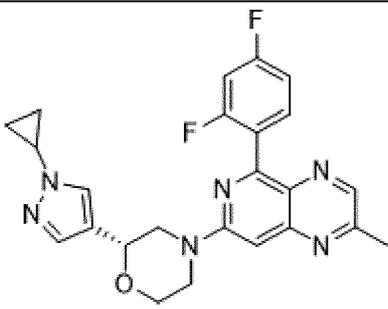
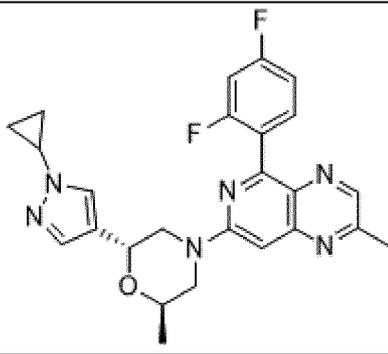
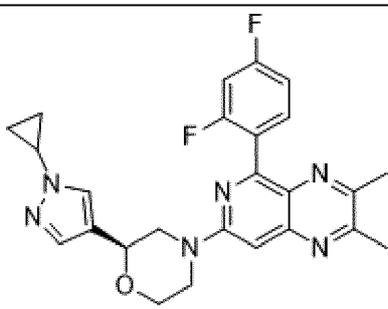
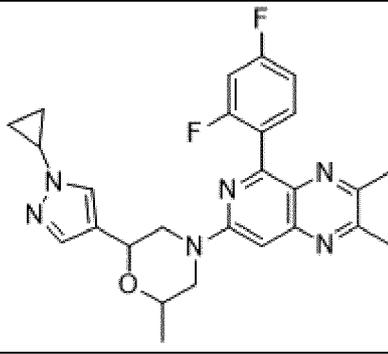
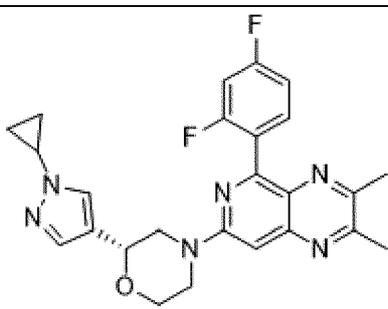
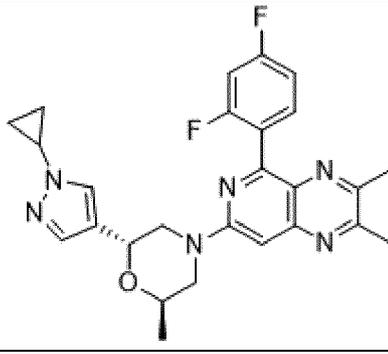
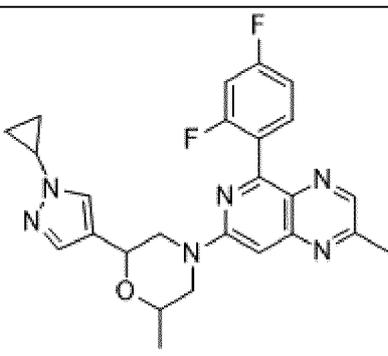
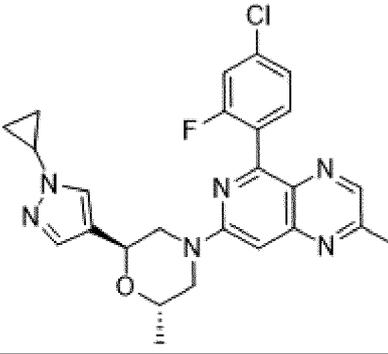
I-#	Структура	I-#	Структура
I-939		I-944	
I-940		I-945	
I-941		I-946	
I-942		I-947	
I-943		I-948	

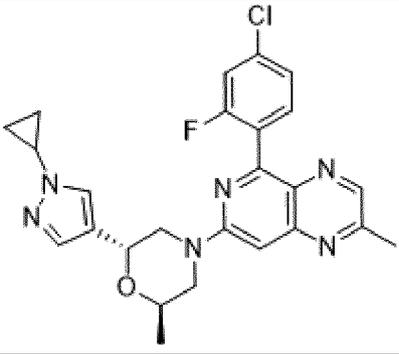
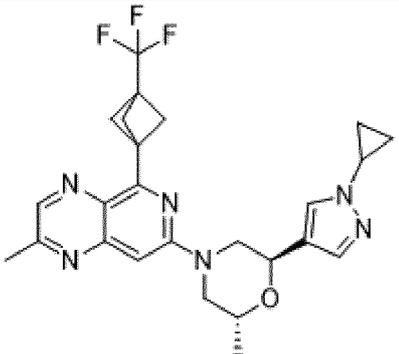
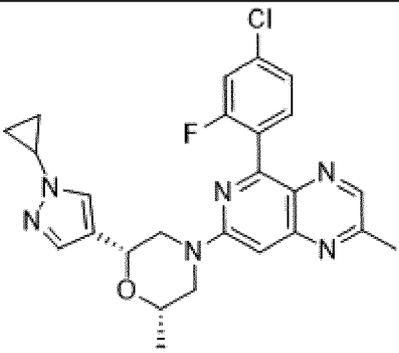
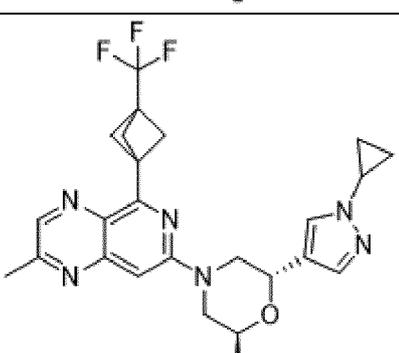
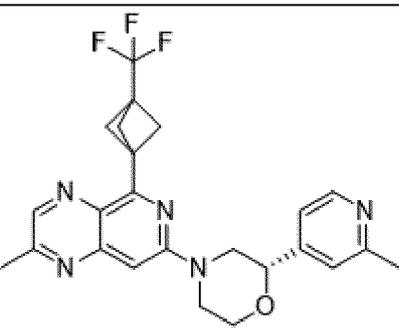
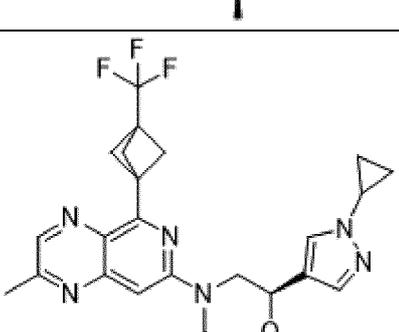
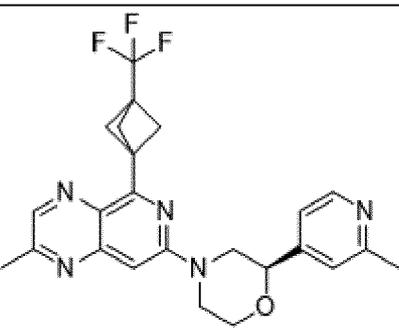
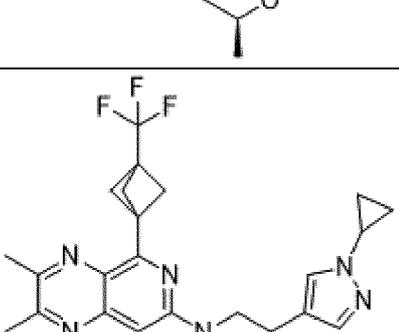
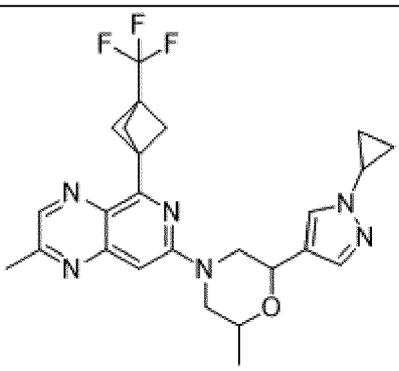
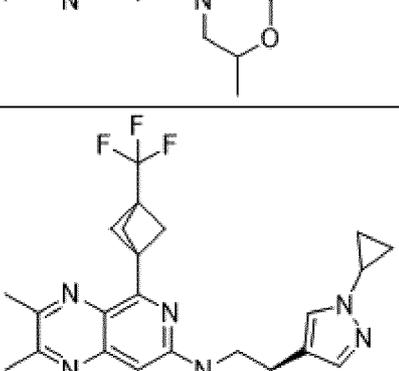
I-#	Структура	I-#	Структура
I-949		I-955	
I-950		I-956	
I-951		I-957	
I-952		I-958	
I-953		I-959	
I-954		I-960	

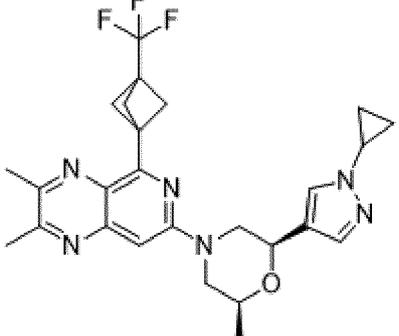
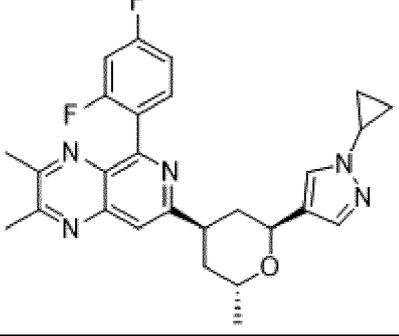
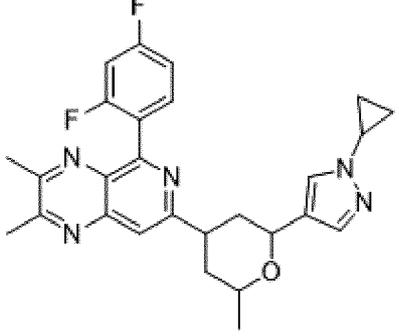
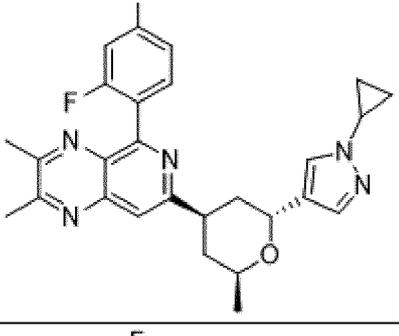
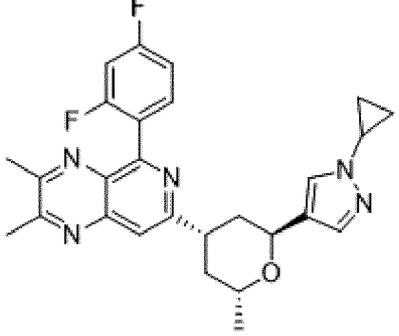
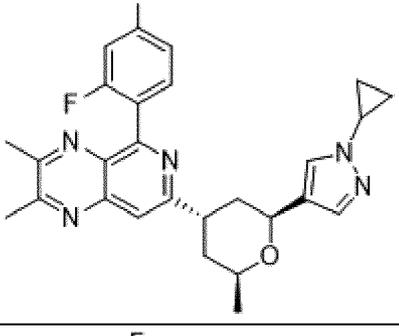
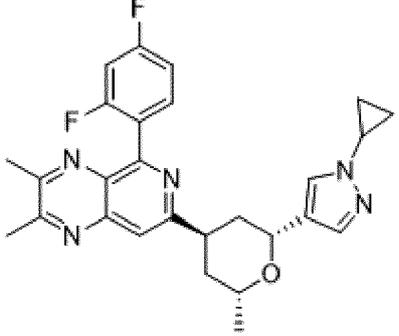
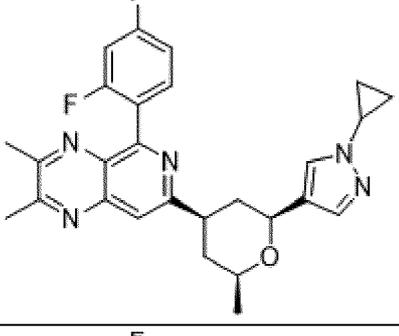
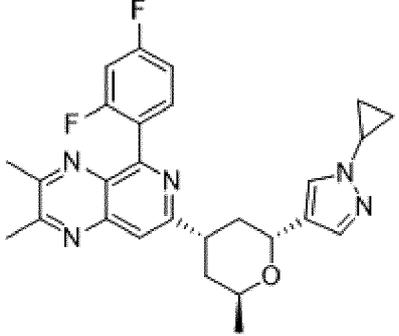
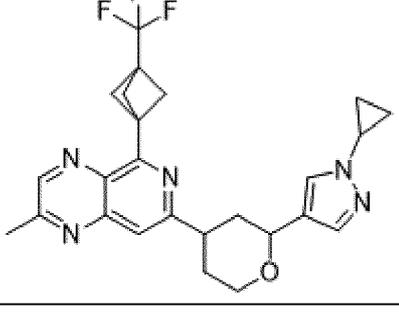
I-#	Структура	I-#	Структура
I-961		I-966	
I-962		I-967	
I-963		I-968	
I-964		I-969	
I-965		I-970	
I-965		I-971	

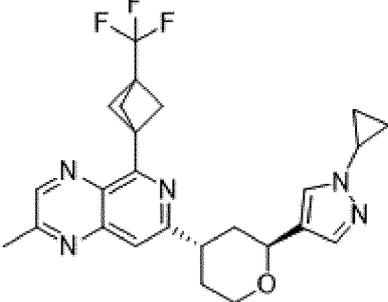
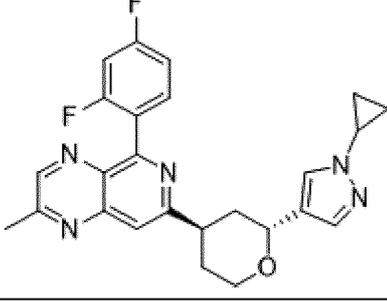
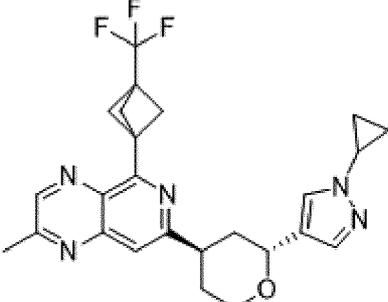
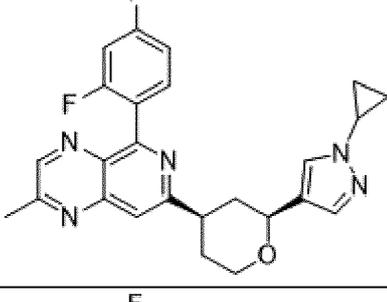
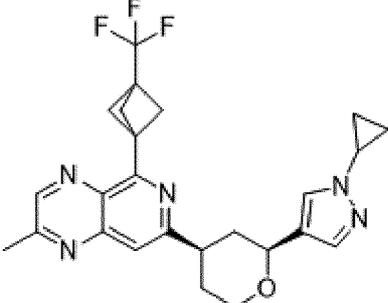
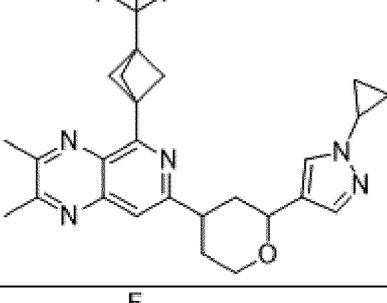
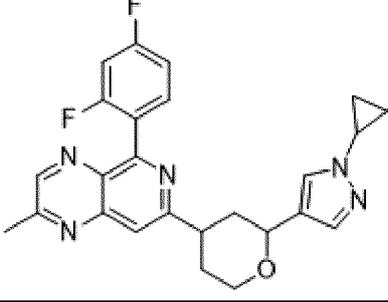
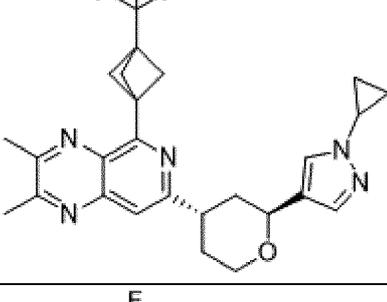
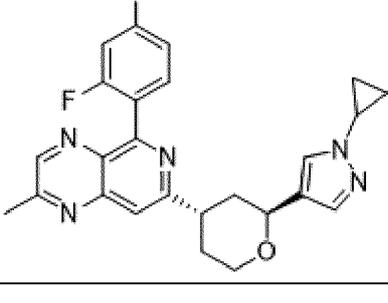
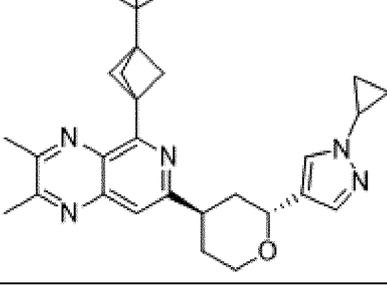
I-#	Структура	I-#	Структура
I-972		I-978	
I-973		I-979	
I-974		I-980	
I-975		I-981	
I-976		I-982	
I-977			

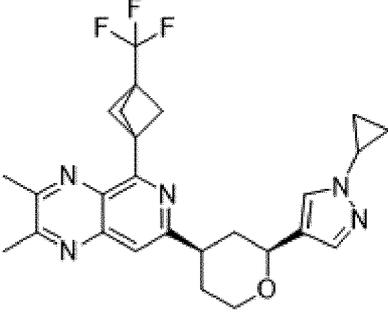
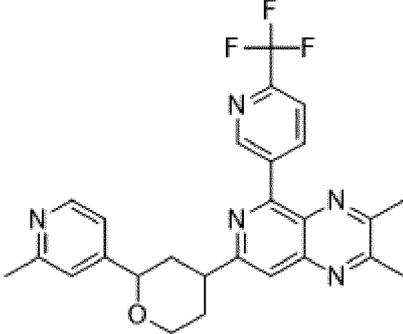
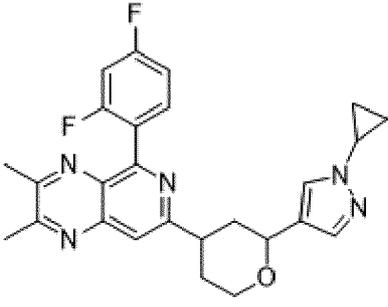
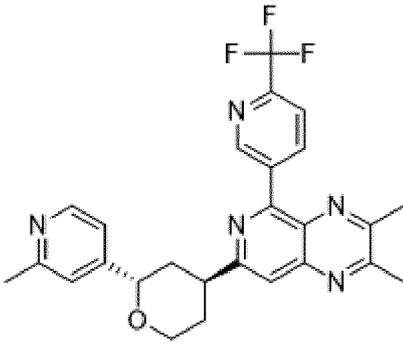
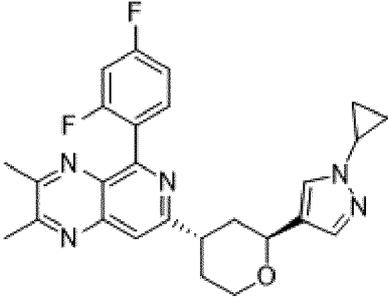
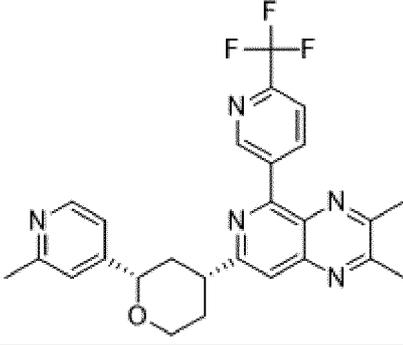
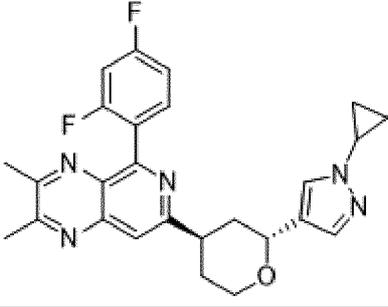
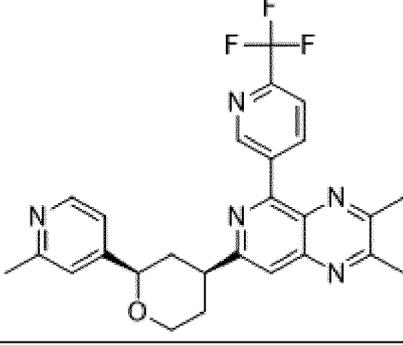
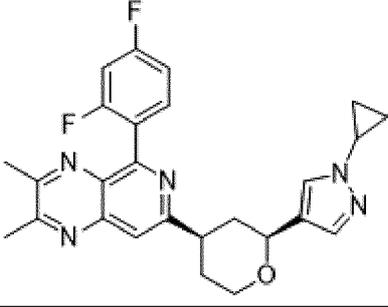
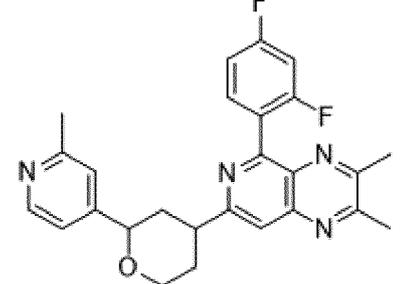
I-#	Структура	I-#	Структура
I-983		I-988	
I-984		I-989	
I-985		I-990	
I-986		I-991	
I-987		I-992	

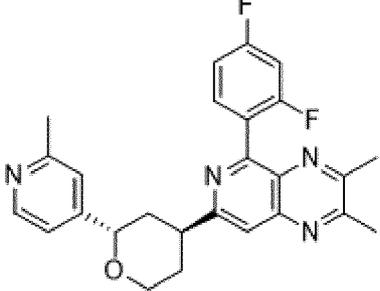
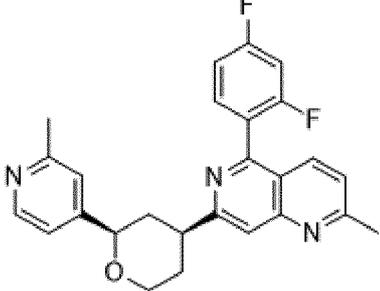
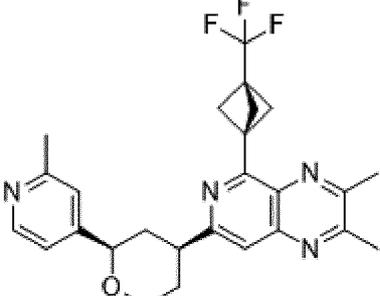
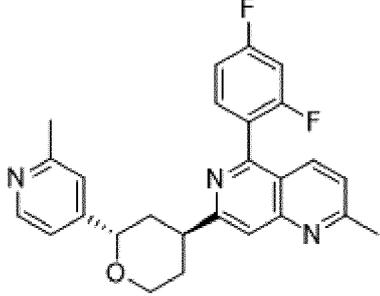
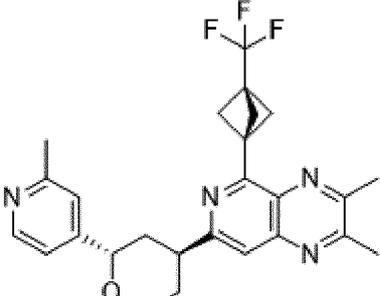
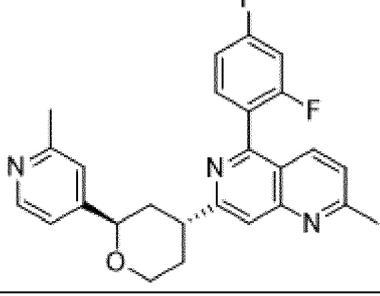
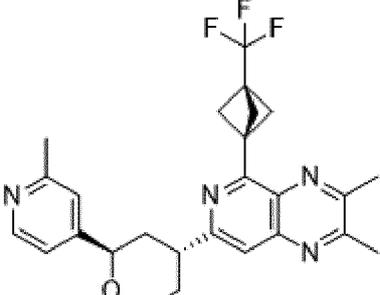
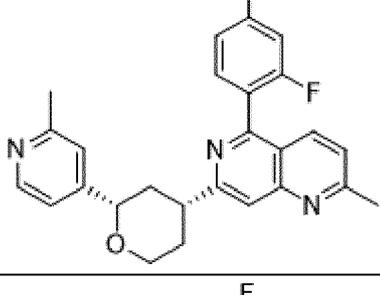
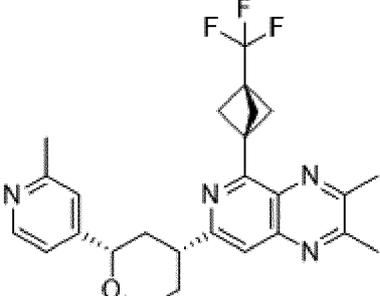
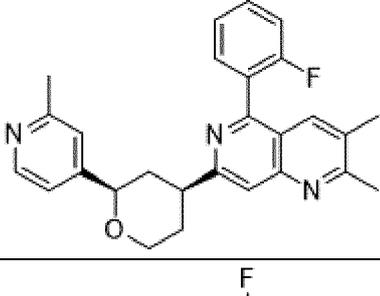
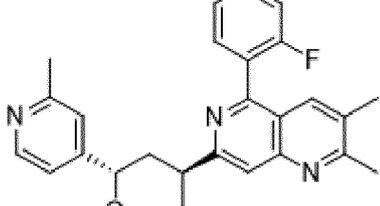
I-#	Структура	I-#	Структура
I-993		I-998	
I-994		I-999	
I-995		I-1000	
I-996		I-1001	
I-997		I-1002	

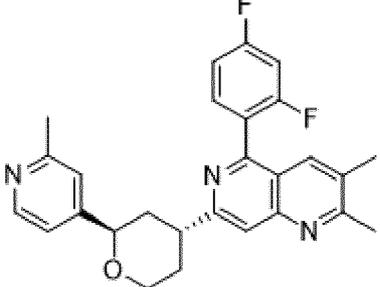
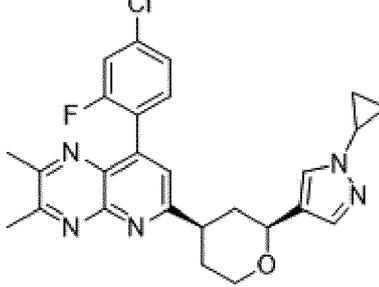
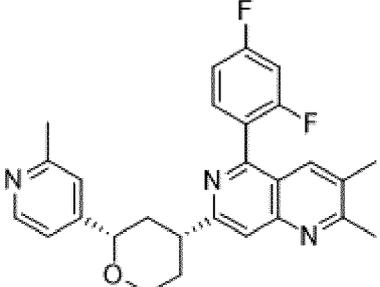
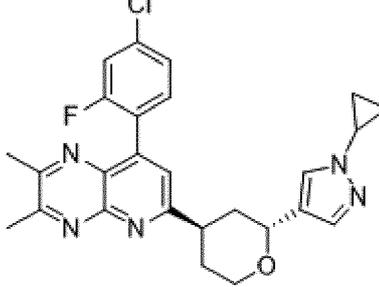
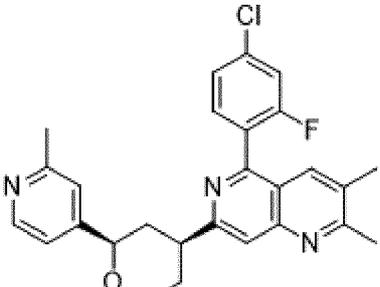
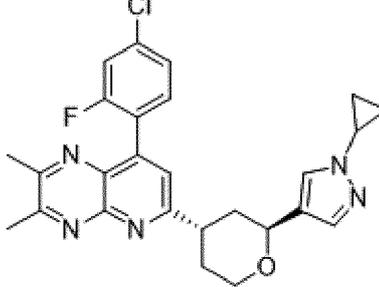
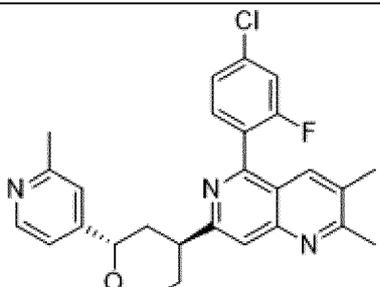
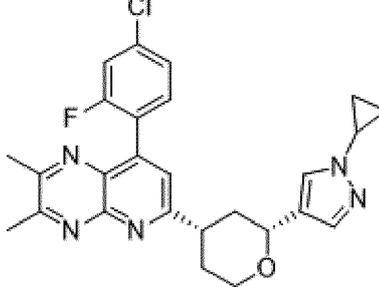
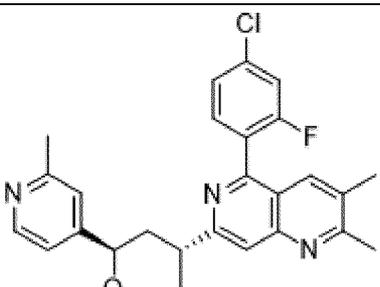
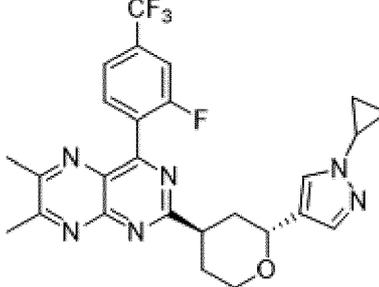
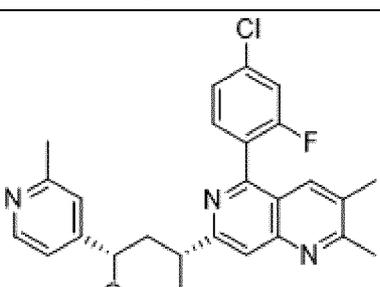
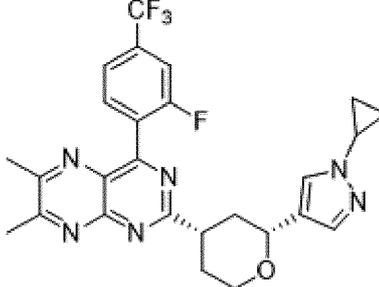
I-#	Структура	I-#	Структура
I-1003		I-1008	
I-1004		I-1009	
I-1005		I-1010	
I-1006		I-1011	
I-1007		I-1012	

I-#	Структура	I-#	Структура
I-1013		I-1018	
I-1014		I-1019	
I-1015		I-1020	
I-1016		I-1021	
I-1017		I-1022	

I-#	Структура	I-#	Структура
I-1023		I-1028	
I-1024		I-1029	
I-1025		I-1030	
I-1026		I-1031	
I-1027		I-1032	

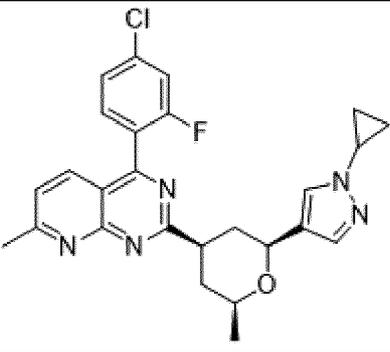
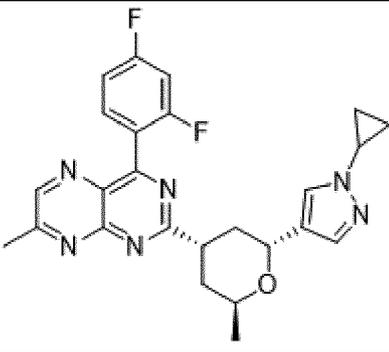
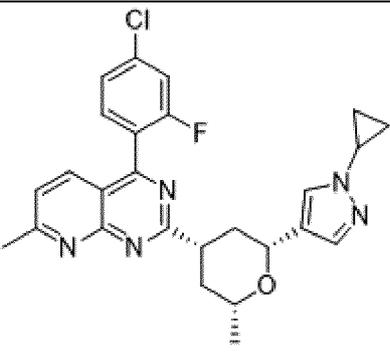
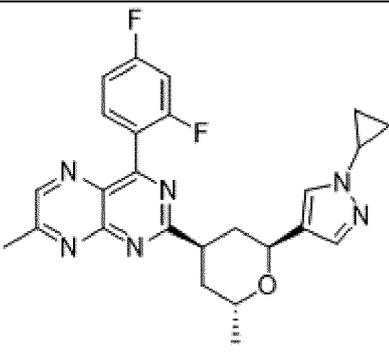
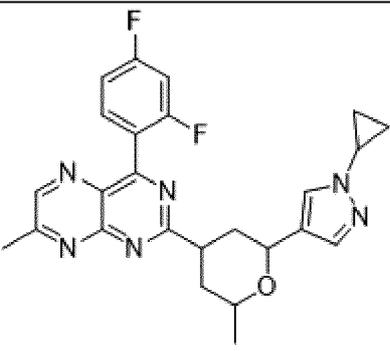
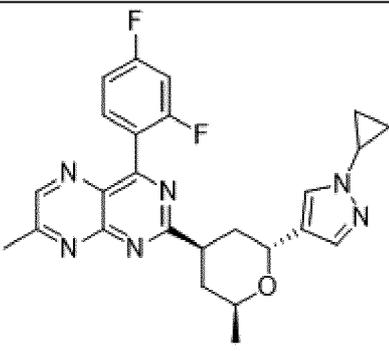
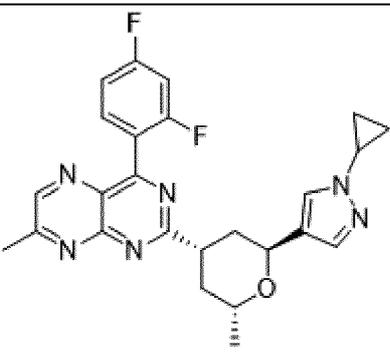
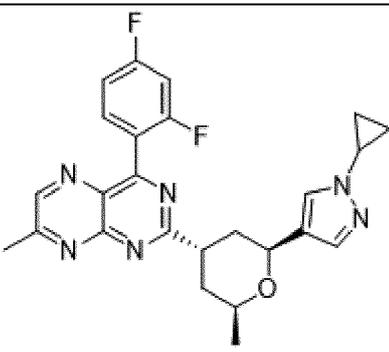
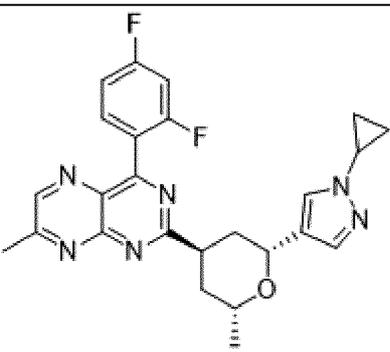
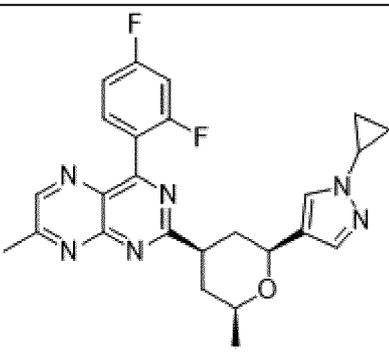
I-#	Структура	I-#	Структура
I-1033		I-1038	
I-1034		I-1039	
I-1035		I-1040	
I-1036		I-1041	
I-1037		I-1042	

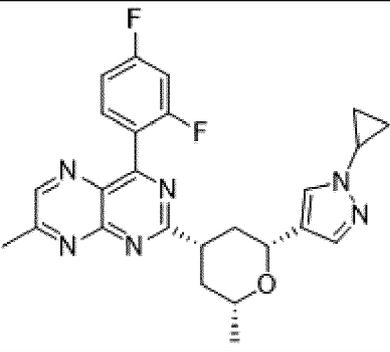
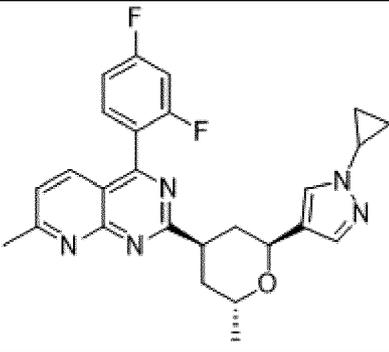
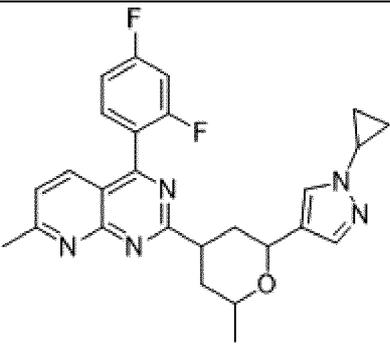
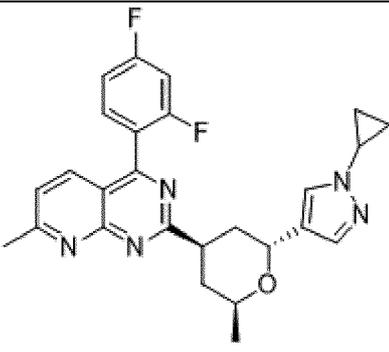
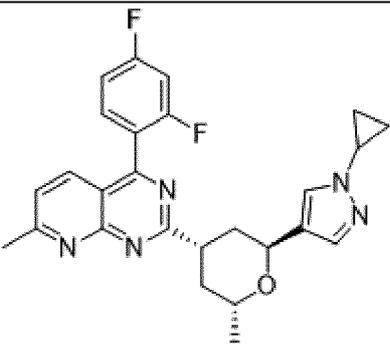
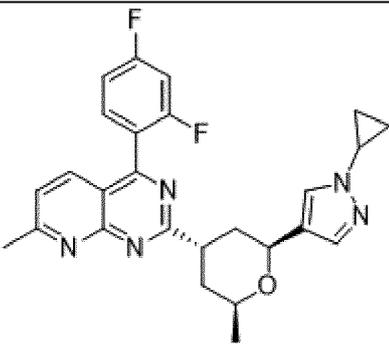
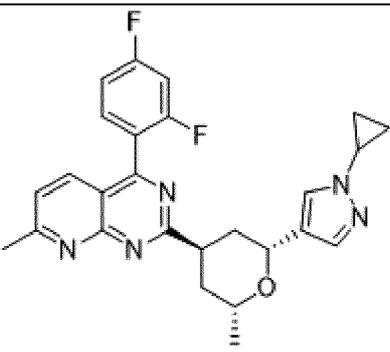
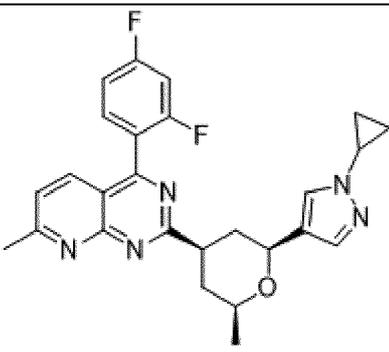
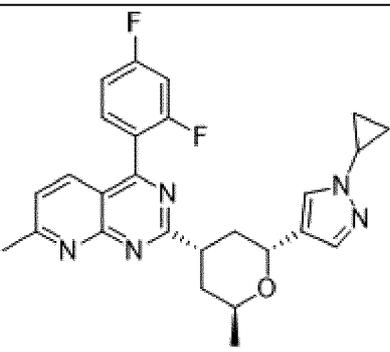
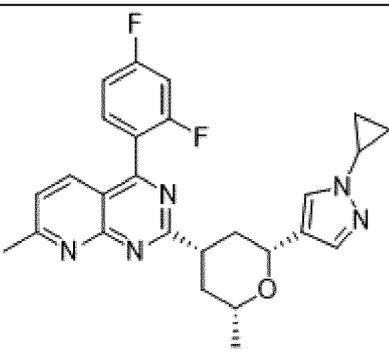
I-#	Структура	I-#	Структура
I-104 3		I-104 8	
I-104 4		I-104 9	
I-104 5		I-105 0	
I-104 6		I-105 1	
I-104 7		I-105 2	
		I-105 3	

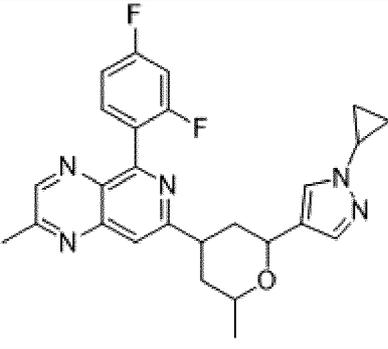
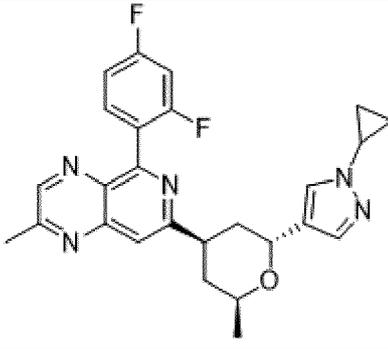
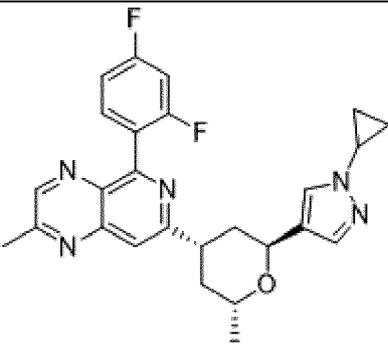
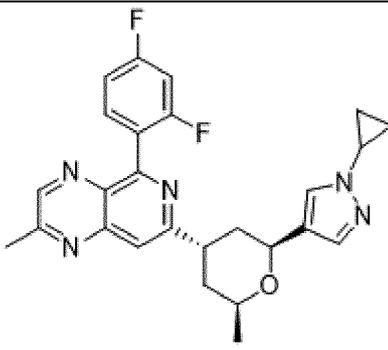
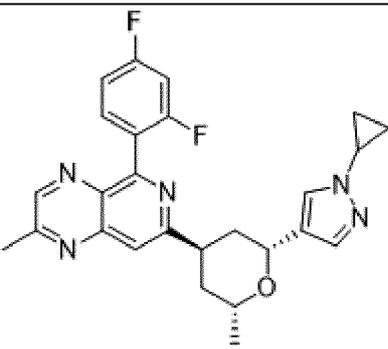
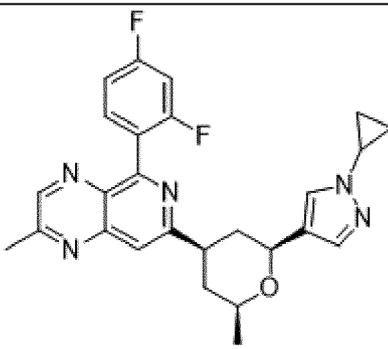
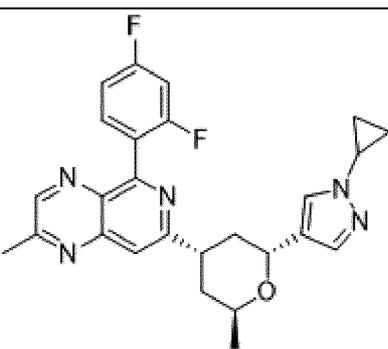
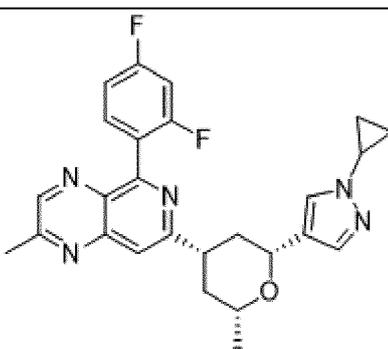
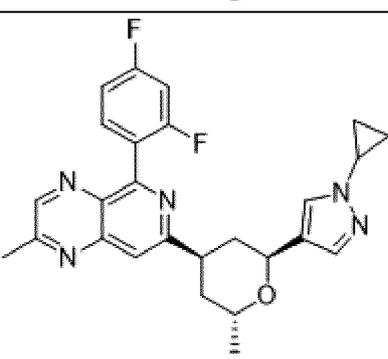
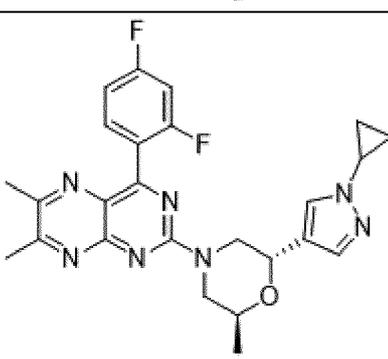
I-#	Структура	I-#	Структура
I-1054		I-1060	
I-1055		I-1061	
I-1056		I-1062	
I-1057		I-1063	
I-1058		I-1064	
I-1059		I-1065	

I-#	Структура
I-1066	
I-1067	
I-1068	
I-1069	
I-1070	

I-#	Структура
I-1071	
I-1072	
I-1073	
I-1074	
I-1075	

I-#	Структура	I-#	Структура
I-107 6		I-108 1	
I-107 7		I-108 2	
I-107 8		I-108 3	
I-107 9		I-108 4	
I-108 0		I-108 5	

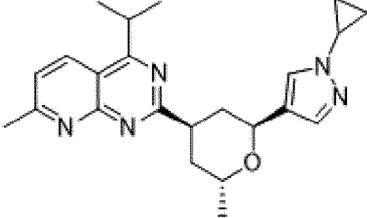
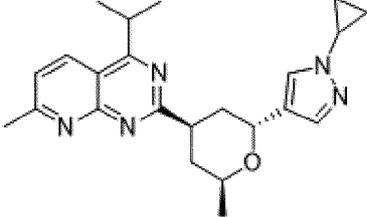
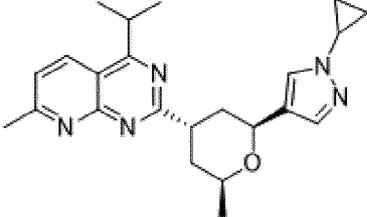
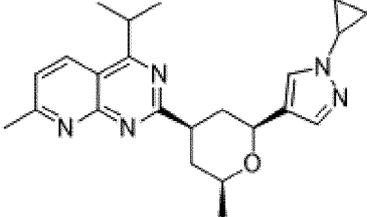
I-#	Структура	I-#	Структура
I-108 6		I-109 1	
I-108 7		I-109 2	
I-108 8		I-109 3	
I-108 9		I-109 4	
I-109 0		I-109 5	

I-#	Структура	I-#	Структура
I-109 6		I-110 1	
I-109 7		I-110 2	
I-109 8		I-110 3	
I-109 9		I-110 4	
I-110 0		I-110 5	

I-#	Структура
I-110 6	
I-110 7	
I-110 8	
I-110 9	
I-111 0	

I-#	Структура
I-111 1	
I-111 2	
I-111 3	
I-111 4	
I-111 5	

I-#	Структура	I-#	Структура
I-111 6		I-112 2	
I-111 7		I-112 3	
I-111 8		I-112 4	
I-111 9		I-112 5	
I-112 0		I-112 6	
I-112 1		I-112 7	
		I-112 8	

I-#	Структура
I-1129	
I-1130	
I-1131	
I-1132	

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение, такое как изображено в **таблице А**, или его фармацевтически приемлемая соль.

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 179 предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного таутомера и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 180 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 179 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, внутригрудной, 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 суппозиторий 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 рН или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным рН, 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 181 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 179 для применения для лечения или предотвращения состояния, связанного с потерей функции TREM2 человека.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 182 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 179 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 183 предложено применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 179 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения состояния, связанного с потерей функции TREM2 человека.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 184 предложено применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его

таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 179 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения болезни Паркинсона, ревматоидного артрита, болезни Альцгеймера, болезни Насу-Хакола, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, прионной болезни или инсульта.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 185 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 1-178 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 179.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 186 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 1-178 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 179.

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 AL002c 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 сфероидами и пигментированной глией (ALSP), ранее называемая наследственной диффузной лейкоэнцефалопатией с аксональными сфероидами (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 ALS и характерны для других неврологических состояний, включая болезнь Насу-Хаккола (NHD) и БА, что делает постановку диагноза и лечение ALS крайне затруднительным.

В недавних исследованиях было обнаружено, что ALS 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 (M-CSF) / CSF1R (Rademakers et al, Nat Genet 2012; Konno et al, Neurology 2018). Согласно одному из аспектов настоящее изобретение относится к неожиданному открытию, что активация пути TREM2 может предотвращать утрату клеток микроглии у пациентов с CSF1R +/- ALS, предотвращая апоптоз клеток микроглии и излечивая тем самым состояние ALS.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 187 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 179 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 188 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 179 для применения для лечения или предотвращения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидами и пигментированной глией (ALS), наследственной диффузной лейкоэнцефалопатии с аксональными сфероидами (HDL), 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 189 предложено применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 179 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения состояния, связанного с дисфункцией CSF1R.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 190 предложено применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 179 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения лейкоэнцефалопатии

взрослых с аксональными сфероидами и пигментированной глией (ALSP), наследственной диффузной лейкоэнцефалопатии с аксональными сфероидами (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 191 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 1-178 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 179. 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 192 предложен способ лечения или предотвращения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидами

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 1-178 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 179. 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 193 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 1-178 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 179.

ABCD1

Ген ABCD1 предоставляет инструкции для получения белка адренолейкодистрофии (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 194 предложено соединение

согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 179 для применения для лечения или предотвращения состояния, связанного с дисфункцией АТФ-связывающего кассетного транспортера 1 (ABCD1).

В настоящем документе в качестве варианта реализации 195 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 179 для применения для 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 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 196 предложено применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 179 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения состояния, связанного с дисфункцией ABCD1.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 197 предложено применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 179 для получения лекарственного средства для 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 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 198 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 1-178 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно

варианту реализации 179. 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 199 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 (SMTX) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или

указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 179. 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 200 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 1-178 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 179.

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 201 предложено соединение согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 179 для применения для лечения аутизма или расстройств аутистического спектра.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 202 предложено применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-178 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 179 для получения лекарственного средства для лечения аутизма или расстройств аутистического спектра.

В настоящем документе в качестве варианта реализации 203 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 1-178 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 179. 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^e 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^e 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, предполагается, что (1R)-1-метил-2-(трифторметил)циклогексан включает (1R,2R)-1-метил-2-(трифторметил)циклогексан и (1R,2S)-1-метил-2-(трифторметил)циклогексан. 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.

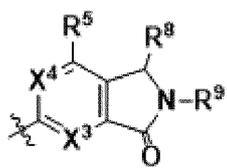
Термин «стереоизомер» или «стереоизомерно чистое» соединение в настоящем документе относится к одному стереоизомеру (например, геометрическому изомеру, энантиомеру, диастереомеру и атропизомеру) соединения, который по существу не содержит другие стереоизомеры указанного соединения. Например, стереоизомерно 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.

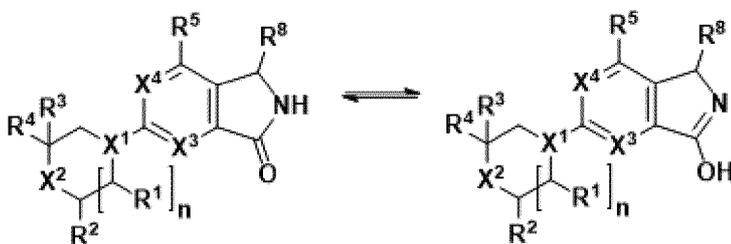
В настоящее изобретение также включены фармацевтические композиции, содержащие стереоизомерно чистые формы, и применение стереоизомерно чистых форм любых соединений, описанных в настоящем документе. Кроме того, в настоящее изобретение также включены фармацевтические композиции, содержащие смеси стереоизомеров 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 кольцо А совместно с 6-членной системой колец, с которой оно

конденсировано, образует бициклическую систему колец формулы , и R⁹ 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 (^{14}C) 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 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , 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 « C_{1-3} алкил», « $_{1-5}$ алкил» и « C_{1-6} 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 C_{1-3} алкилов, C_{1-5} алкилов или C_{1-6} алкилов включают, но не ограничиваются указанными, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и гексил.

Термин « C_{2-4} 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 C_{2-4} алкенилов включают, но не ограничиваются указанными, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил и бутенил.

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

Термин «ди- C_{1-3} алкиламино» в настоящем документе относится к $-NR^*R^{**}$, где R^* и R^{**} независимо представляют собой C_{1-3} алкил, такой как определено в настоящем документе. Типовые примеры ди- C_{1-3} 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 « C_{1-3} алкокси» и « C_{1-6} алкокси» в настоящем документе относятся к $-OR^{\#}$, где $R^{\#}$ представляет собой C_{1-3} алкильную и C_{1-6} алкильную группу, соответственно, как определено в настоящем документе. Типовые примеры C_{1-3} алкокси или C_{1-6} 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 « C_{1-6} галогеналкил» относится к C_{1-6} алкилу, такому как определено в настоящем документе, в котором один или более атомов водорода замещены на галоген. Типовые примеры C_{1-6} галогеналкилов включают, но не ограничиваются указанными, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHFCl$, $-CH_2CF_3$, $-CFHCF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH(CF_3)_2$, $-CF(CHF_2)_2$ и $-CH(CH_2F)(CF_3)$. Кроме того, термин « C_{1-6} галогеналкокси», например, относится к C_{1-6} алкокси, такому как определено в настоящем документе, в котором один или более атомов водорода замещены на галоген. Типовые примеры C_{1-6} галогеналкокси включают, но не ограничиваются указанными, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHFCl$, $-OCH_2CF_3$, $-OCFHCf_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCH(CF_3)_2$, $-OCF(CHF_2)_2$ 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, имидазол, пиразол, изоксазол, изотиазол, оксадиазол и оксазол. Типовые примеры 6-членных гетероариллов включают, но не ограничиваются указанными, пиридил, пиримидил, пиразил и пиридазил.

Термин « C_{3-6} 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 C_{3-6} гетероциклоалкильная группа представляет собой C_6 гетероциклоалкил, то один или два атома углерода замещены на гетероатом, независимо выбранный из N, O и S. Типовые примеры C_{3-6} гетероциклоалкилов включают, но не ограничиваются указанными, азиридирил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил.

Термин « C_{5-8} спироалкил» в настоящем документе относится к бициклической системе колец, в которой два кольца соединены через один общий атом углерода. Типовые примеры C_{5-8} 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 « C_{5-8} трициклоалкил» в настоящем документе относится к трициклической системе колец, в которой все три циклоалкильных кольца имеют два общих атома в кольце. Типовые примеры C_{5-8} 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, пиазинил, индолизинил, пуридил, нафтиридинил 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, индазол, бензимидазол, бензтиазол, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазол, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил 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, циклопентанпропановая 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-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричневая кислота, миндальная кислота, метансульфоокислота 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^e 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.

В настоящее изобретение включены примеры A3 и A4, в которых исследуют соединение согласно настоящему изобретению в отношении целевого воздействия на TREM2 по сравнению с антителом к TREM2. Примеры антител к TREM2 включают те, что описаны в опубликованной заявке PCT WO2018/195506A1, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации антитела к TREM2 содержат тяжелую цепь (HC), содержащую переменную область (VH), имеющую три определяющие комплементарности области (CDR), называемые в настоящем документе VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3, и легкую цепь (LC), содержащую переменную область (VL), имеющую три определяющие комплементарности области, называемые в настоящем документе VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3. В некоторых вариантах реализации аминокислотные последовательности в CDR

антитела к TREM2 содержат VH-CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SYWIG (SEQ ID NO:1), VH-CDR2, имеющую аминокислотную последовательность ИYPGDADARYSPSFQG (SEQ ID NO:2), VH-CDR3, имеющую аминокислотную последовательность RRQGIFGDALDF (SEQ ID NO:3), VL-CDR1, имеющую аминокислотную последовательность RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:4), VL-CDR2, имеющую аминокислотную последовательность GASTRAT (SEQ ID NO:5), и VL-CDR3, имеющую аминокислотную последовательность LQDNNFPPT (SEQ ID NO:6). В некоторых вариантах реализации антитело к TREM2 содержит VH-цепь, соответствующую последовательности SEQ ID NO:7; и VL-цепь, соответствующую последовательности SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах реализации антитело к TREM2 представляет собой антитело Ab-1, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, соответствующую SEQ ID NO:9, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, соответствующую SEQ ID NO:10.

Таблица В. Последовательности антитела к TREM2

Описание последовательности	Аминокислотная последовательность
VH-цепь SEQ ID NO:7	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMP GKGLEWMGIIYPGDADARYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYFCARRRQGIFGDALDFWGGQGLVTVSS
VL-цепь SEQ ID NO:8	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVY YCLQDNNFPPTFGQGTKVDIK
Ab-1 HC SEQ ID NO:9	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMP GKGLEWMGIIYPGDADARYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYFCARRRQGIFGDALDFWGGQGLVTVSSAKT TPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSG SLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAH PASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI TLTPKVTCCVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREE QFGSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTIS KTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITV EWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK
Ab-1 LC SEQ ID NO:10	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVY YCLQDNNFPPTFGQGTKVDIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGG

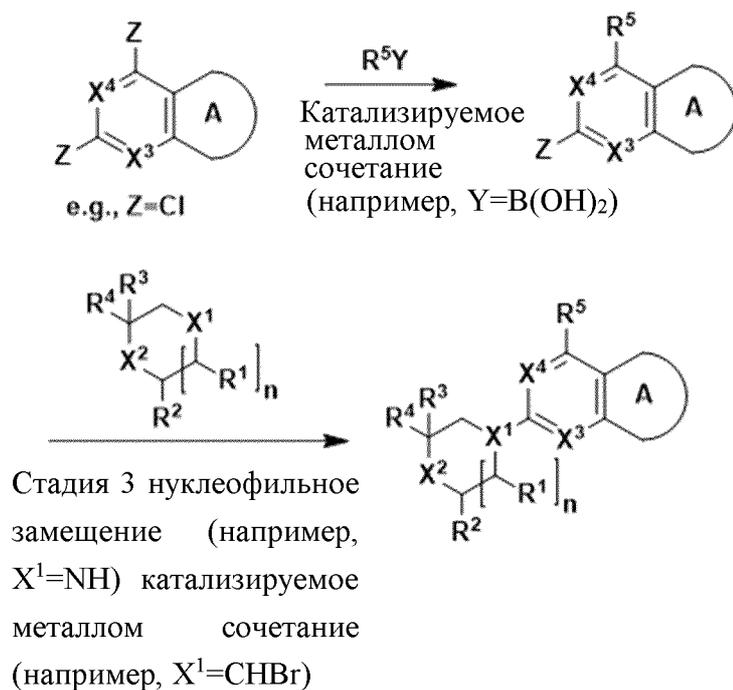
	ASVVCFLN NFYPKDINVKWKIDG SERQNGVLNSWTDQDSK DSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNR NEC
--	---

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 следующим схемам. Любые переменные, используемые в последующей схеме, представляют собой переменные, такие как определено для формулы I, если не отмечается 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. Как используется далее, Z представляет собой уходящую группу, которая может включать, но не ограничивается указанными, галогены (например, фторид, хлорид, бромид, йодид), сульфонаты (например, мезилат, тозилат, бензолсульфонат, брозилат, нозилат, трифлат), диазоний и т.д. Как используется далее, в определенных вариантах реализации Y представляет собой металлоорганическую группу реагента реакции сочетания, которая может включать, но не ограничивается указанными, бороновые кислоты и их эфиры, оловоорганические и цинкорганические реагенты.

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

водн.	водный
ДХМ	дихлорметан

DMAP	4-диметиламинопиридин
DMFA	N, N-диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
Dppf, DPPF или dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
экв.	эквивалент
ИЭР	ионизация электронным распылением
Et	этил
EtOAc или ЭА	этилацетат
г	грамм(-ы)
ч	час(-ы)
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
iPr	изопропил
iPr ₂ NEt или DIPEA	N-этилдиизопропиламин (основание Хюнига)
ЖХ МС, ЖХМС, ЖХ-МС или ЖХ/МС	жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
m/z	отношение массы к заряду
Me	метил
CH ₃ CN	ацетонитрил
MeOH	этанол
мг	миллиграммы
мин	минуты
мл	миллилитры
МС	масс-спектр
n-BuLi	n-бутиллитий
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
ПЭ	петролейный эфир
Ph	фенил
КТ или кт или к.т.	комнатная температура
RuPhos Pd G3	метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II)
нас.	насыщенный
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография

ТЭА или Et ₃ N	триэтиламин
ТГФ	тетрагидрофуран
Xantphos Pd G3	метансульфонат [(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II)
ПЭ	петролейный эфир

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. В некоторых экспериментах флэш-хроматографию проводили на оборудовании Teledyne Isco с использованием предварительно наполненных одноразовых колонок с неподвижной фазой SiO₂ с расходом элюента в диапазоне от 15 до 200 мл/мин, при УФ-детектировании (254 и 220 нм).

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: (a) 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.

Способ препаративной хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ):

При наличии соответствующего указания соединения, описанные в настоящем документе, очищали путем хиральной СФХ с использованием одной из двух следующих колонок для хиральной СФХ: (a) Chiralpak IG 2×25 см, 5 мкм, или (b) Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм.

Типовой рабочий цикл оборудования включал: элюирование с расходом (F) от 30 до 120 мл/мин с использованием смесей растворителей от 30 до 80% EtOH в сверхкритическом

CO₂; для достижения оптимального разделения условия можно варьировать.

В качестве альтернативы, некоторые эксперименты СР аналитической СФХ проводили на станции SFC Method Station (Thar, Waters) в следующих условиях: Температура колонки: 40°C, подвижная фаза: CO₂/метанол (0,2% аммиак в метаноле)=расход: 4,0 мл/мин, обратное давление: 120 бар (12 МПа), длина волны детектирования: 214 нм.

В других опытах некоторые эксперименты СР препаративной СФХ проводили на SFC-80 (Thar, Waters) в следующих условиях: Температура колонки: 35°C, подвижная фаза (пример): CO₂/метанол (0,2% аммиак в метаноле)=расход: 80 г/мин, обратное давление: 100 бар (10 МПа), длина волны детектирования: 214 нм. Способ препаративной СР: Обратенно-фазовая ЖХСД в кислотных условиях: Тип прибора: Reveleris™ для препаративной ЖХСД; колонка: Phenomenex LUNA C18(3) (150×25 мм, 10 мкм); расход: 40 мл/мин; темп. колонки: комнатная температура; элюент А: 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты в воде, элюент В: 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты в ацетонитриле; использовали указанный градиент и длину волны.

Спектры протонного ЯМР:

Если не указано иное, все спектры ¹H ЯМР получали на приборе Bruker ЯМР при 300, 400 или 500 МГц или на приборе Varian ЯМР при 400 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. Все спектры ЯМР получали примерно при 25°C.

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 [M+H]⁺. Детектирование указанного молекулярного иона проводили способом электронного распыления (обычно называемого ИЭР МС) с использованием системы СВЭЖХ/МС Waters Acquity или системы СВЭЖХ/МС Gemini-NX. 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 или ChemDraw Professional 17,0.

Конкретные примеры

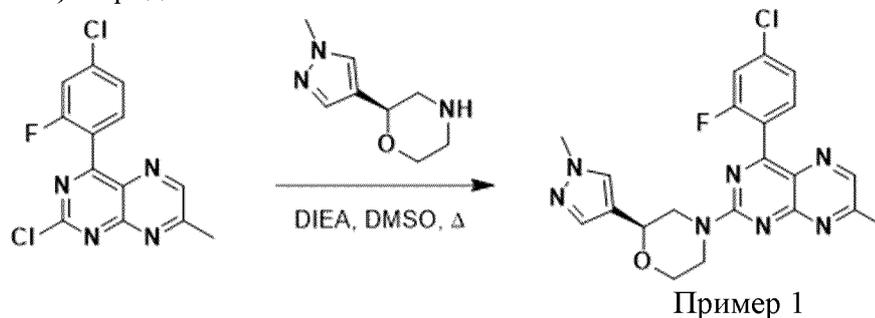
В данном разделе приведены способы синтеза конкретных примеров соединений, предложенных в настоящем документе. Все исходные вещества либо коммерчески доступны в Sigma-Aldrich Inc., если не отмечено иное, либо известны в данной области техники и могут быть синтезированы известными способами специалистами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

квалификации.

Синтез предложенных соединений

Способ 1

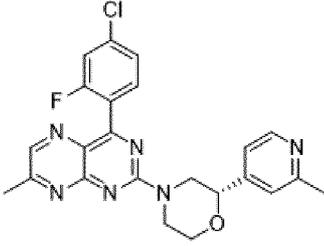
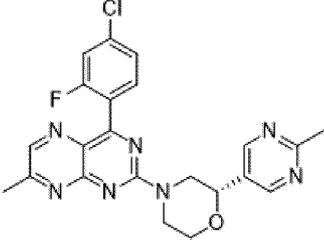
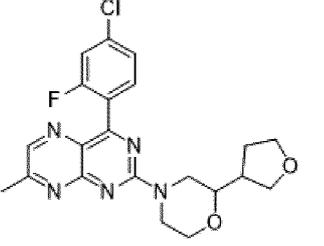
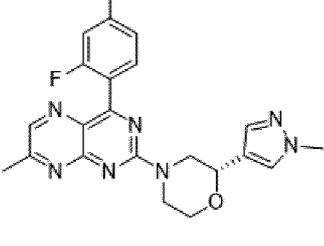
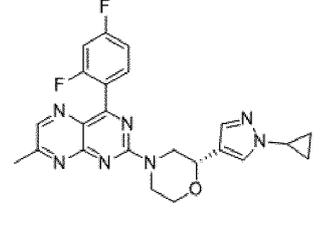
Пример 1: 4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин

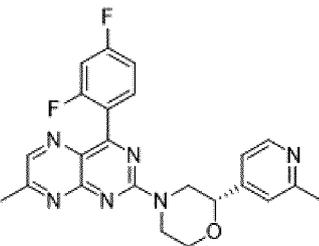
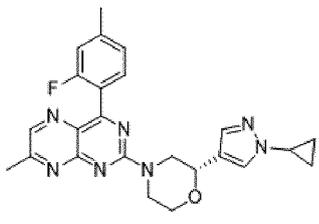
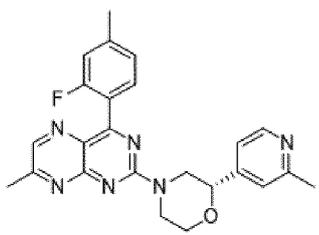
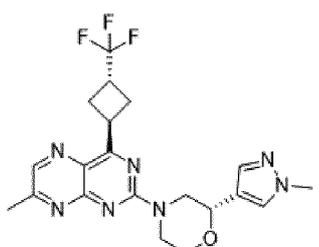
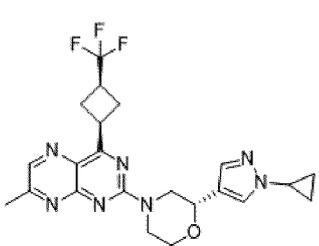


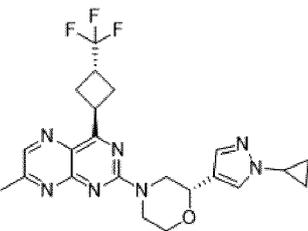
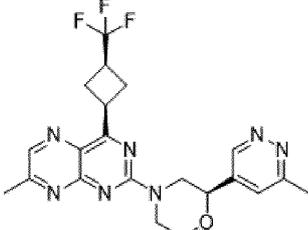
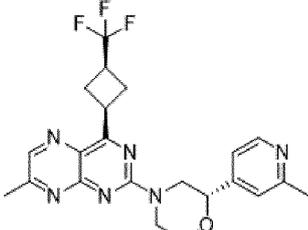
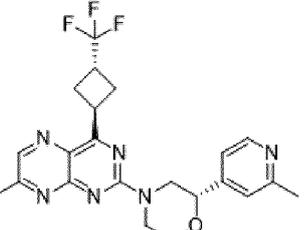
В раствор 2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилптеридина (промежуточное соединение 13) (0,0754 г, 0,244 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,063 г, 0,085 мл, 0,488 ммоль) в ДМСО (0,813 мл) добавляли (*S*)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA) (0,049 г, 0,293 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения разделяли смесь в ДХМ и H₂O. Отделяли органическую фазу и концентрировали в вакууме, и очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 0-10% смесями MeOH(+1%NH₃) в ДХМ, с получением 4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридина (0,0694 г, 0,158 ммоль, выход 64,7%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,53 (s, 1H), 7,74 (ушир.d, J=8,2 Гц, 2H), 7,64 (dd, J=9,8, 1,8 Гц, 1H), 7,41-7,54 (m, 2H), 4,77 (ушир.d, J=12,6 Гц, 1H), 4,64 (ушир.d, J=13,6 Гц, 1H), 4,54 (ушир.d, J=8,3 Гц, 1H), 3,95-4,11 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,62-3,73 (m, 1H), 3,20-3,29 (m, 2H), 2,66 (s, 3H). *m/z* (ИЭР, положительный ион): 440,0 (M+H)⁺.

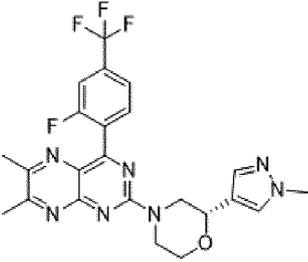
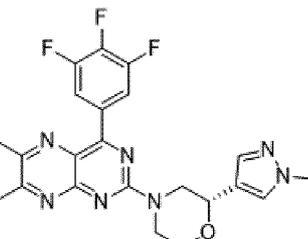
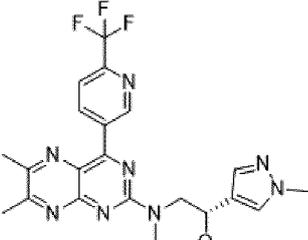
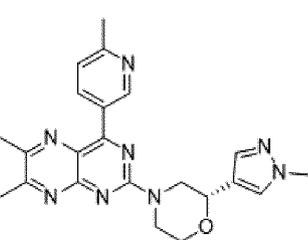
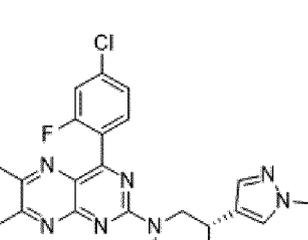
Таблица 1. Соединения 2-128 получали согласно процедуре, описанной в способе 1, следующим образом:

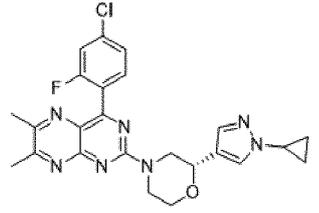
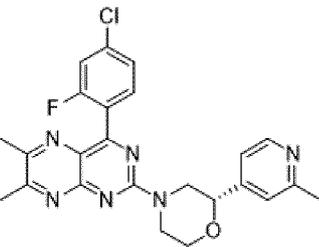
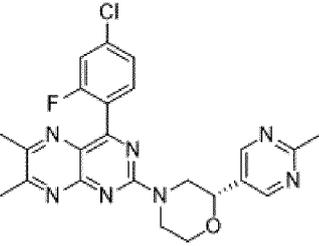
№ пр.	Структура	Название ИЮПАК	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
2		4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метилптеридин	(<i>S</i>)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилптеридин (промежуточное соединение 13)

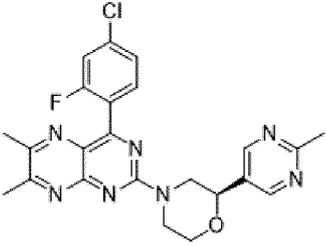
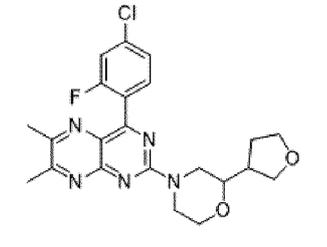
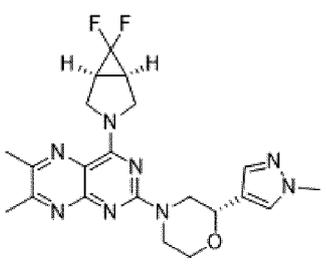
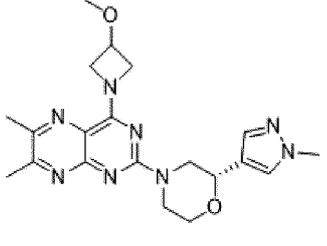
3		4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилптеридин (промежуточное соединение 13)
4		4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-5-пиримидинил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(2-метилпиримидин-5-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилптеридин (промежуточное соединение 13)
5		4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-(2-(тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)птеридин	2-(тетрагидрофуран-3-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилптеридин (промежуточное соединение 13)
6		4-(2,4-дифторфенил)-7-метил-2-((1S)-1-(1-метил-4-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин (промежуточное соединение 14)
7		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин (промежуточное соединение 14)

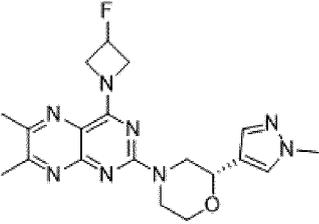
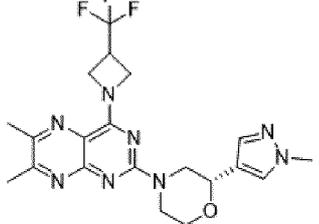
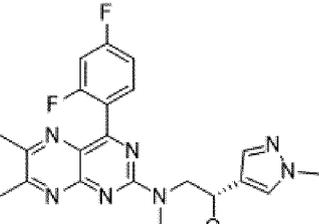
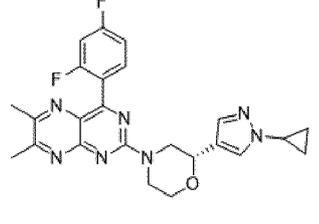
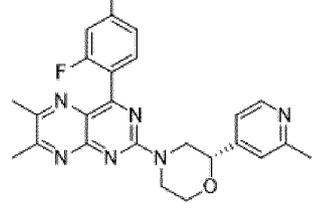
8		4-(2,4-дифторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин (промежуточное соединение 14)
9		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метилптеридин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин (промежуточное соединение 14)
10		4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метилптеридин (промежуточное соединение 15)
11		7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-7-метил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (промежуточное соединение 61)
12		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-7-метил-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (промежуточное соединение 62)

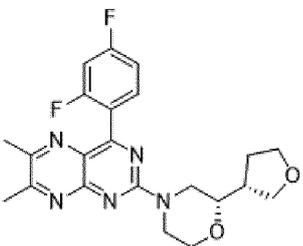
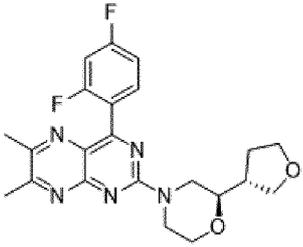
13		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-7-метил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (промежуточное соединение 61)
14		7-метил-2-((2R)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	2-(6-метилпиридазин-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-7-метил-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (промежуточное соединение 62)
15		7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-7-метил-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (промежуточное соединение 62)
16		7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-7-метил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (промежуточное соединение 61)

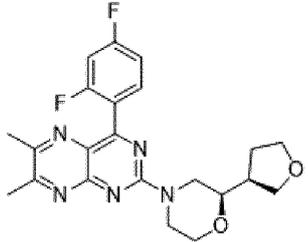
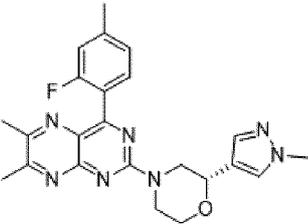
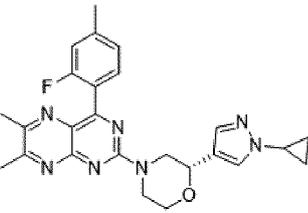
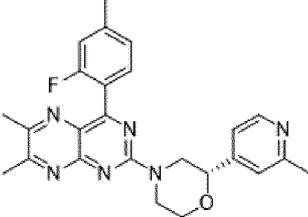
17		4-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 18)
18		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(3,4,5-трифторфенил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(3,4,5-трифторфенил)птеридин (промежуточное соединение 20)
19		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(6-(трифторметил)-3-пиридинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)птеридин (промежуточное соединение 21)
20		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(6-метил-3-пиридинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(6-метилпиридин-3-ил)птеридин (промежуточное соединение 22)
21		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)

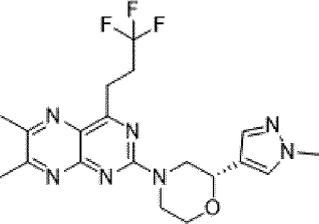
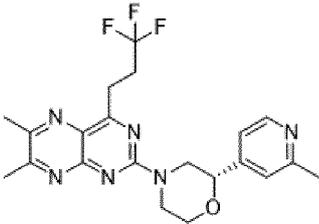
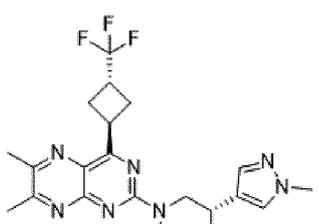
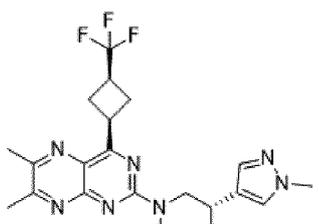
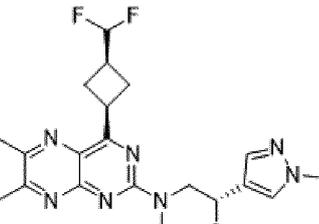
22		4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-6,7-диметилптеридин	(S)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)
23		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)
24		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R)-2-(2-метил-5-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин. Очищали хиральной хроматографией. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	2-(2-метилпиридин-5-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)

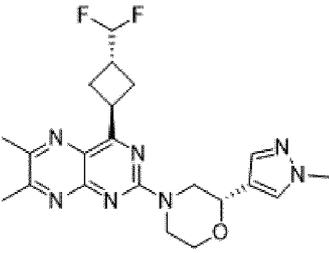
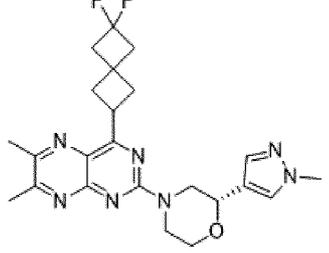
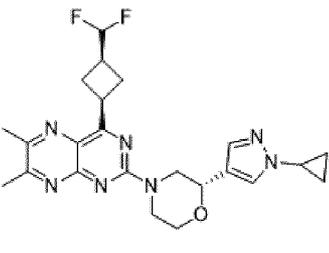
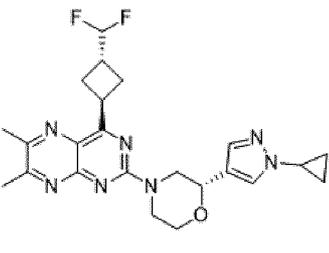
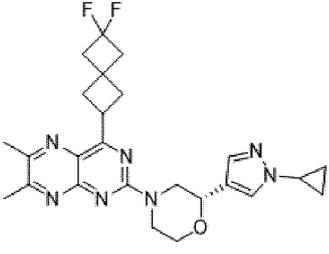
25		<p>4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-5-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин</p> <p>Очищали хиральной хроматографии. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p> <p>путем СФХ</p>	<p>2-(2-метилпиридин-5-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)</p>	<p>2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)</p>
26		<p>4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-(2-(тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)птеридин</p>	<p>2-(тетрагидрофуран-3-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)</p>	<p>2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)</p>
27		<p>4-((1R,5S)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин</p>	<p>(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)</p>	<p>2-хлор-4-((1R,5S)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 86)</p>
28		<p>4-(3-метокси-1-азетидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин</p>	<p>(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)</p>	<p>2-хлор-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 83)</p>

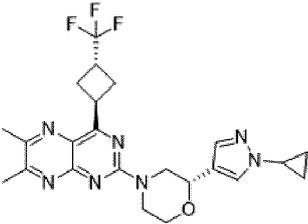
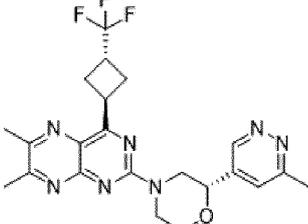
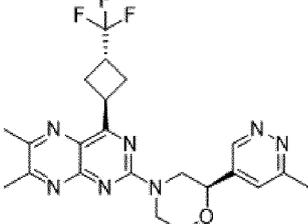
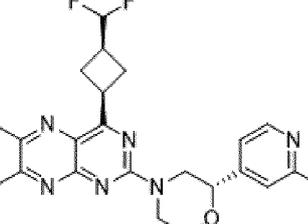
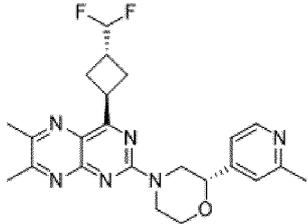
29		4-(3-фтор-1-азетидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(3-фторазетидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 84)
30		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(3-(трифторметил)-1-азетидинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)птеридин (промежуточное соединение 85)
31		4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 17)
32		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 17)
33		4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 17)

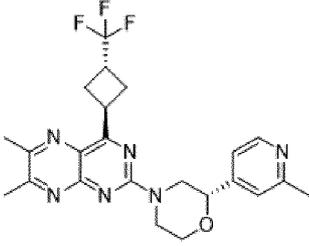
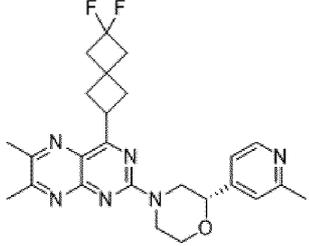
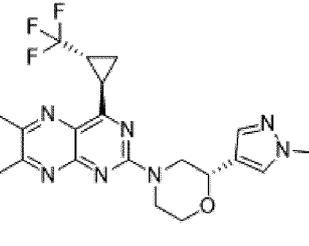
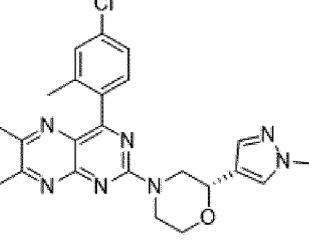
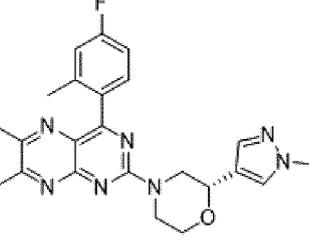
34		<p>4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-((3R)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)птеридин</p> <p>Очищали путем хиральной СФХ хроматографии. Относительная стереохимия присвоена согласно ЯМР. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p>	<p>2-(тетрагидрофуран-3-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)</p>	<p>2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 17)</p>
35		<p>4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R)-2-((3R)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)птеридин</p> <p>Очищали путем хиральной СФХ хроматографии. Относительная стереохимия присвоена согласно ЯМР. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p>	<p>2-(тетрагидрофуран-3-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)</p>	<p>2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 17)</p>

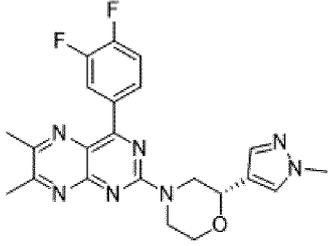
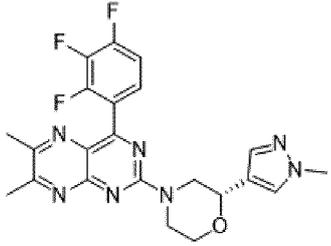
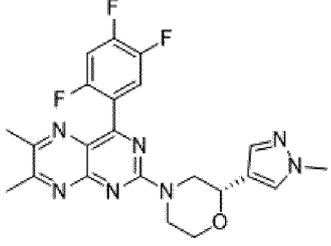
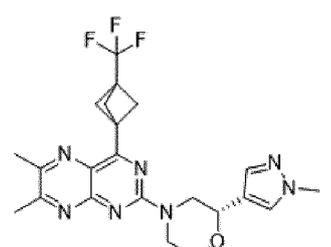
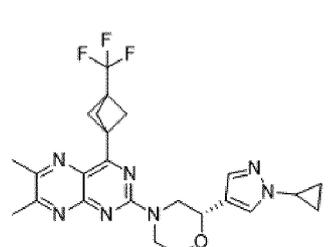
36		<p>4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R)-2-((3S)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)птеридин</p> <p>Очищали путем хиральной СФХ хроматографии. Относительная стереохимия присвоена согласно ЯМР. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p>	<p>2-(тетрагидрофуран-3-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)</p>	<p>2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 17)</p>
37		<p>4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин</p>	<p>(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)</p>	<p>2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 19)</p>
38		<p>2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметилптеридин</p>	<p>(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)</p>	<p>2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 19)</p>
39		<p>4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин</p>	<p>(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)</p>	<p>2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 19)</p>

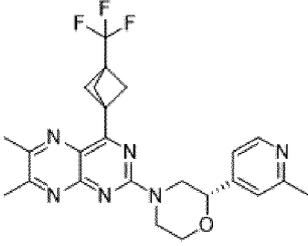
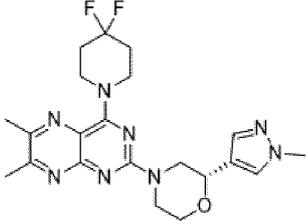
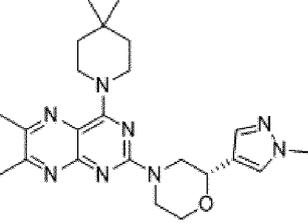
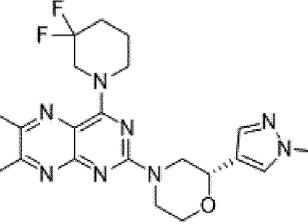
40		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(3,3,3-трифторпропил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(3,3,3-трифторпропил)птеридин (промежуточное соединение 70)
41		6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(3,3,3-трифторпропил)птеридин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-6,7-диметил-4-(3,3,3-трифторпропил)птеридин (промежуточное соединение 70)
42		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-((транс)-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (промежуточное соединение 59)
43		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (промежуточное соединение 60)
44		4-(цис-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 67)

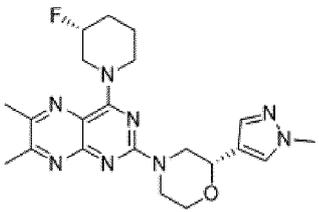
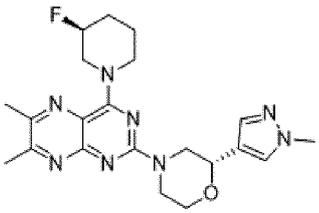
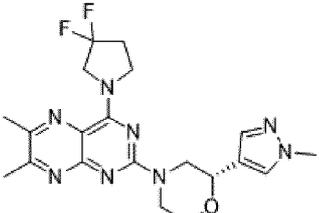
45		4-(транс-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 67)
46		4-(6,6-дифторспиро[3,3]гептан-2-ил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(6,6-дифторспиро[3,3]гептан-2-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 69)
47		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(цис-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметилптеридин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 67)
48		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметилптеридин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 67)
49		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(6,6-дифторспиро[3,3]гептан-2-ил)-6,7-диметилптеридин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(6,6-дифторспиро[3,3]гептан-2-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 69)

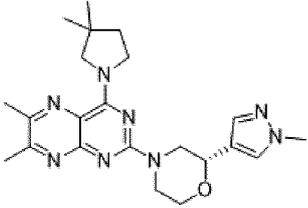
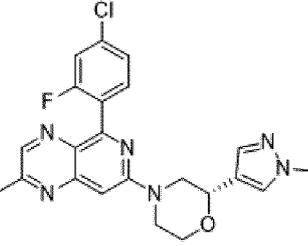
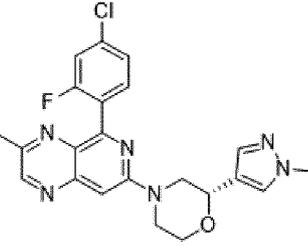
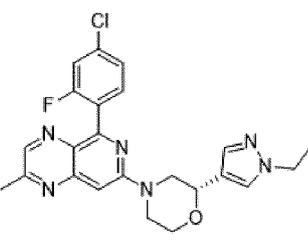
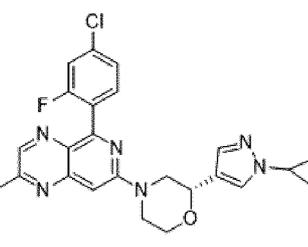
50		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-6,7-диметил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-6,7-диметил-4-((транс)-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (промежуточное соединение 59)
51		6,7-диметил-2-((2S)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин	2-(6-метилпиридазин-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-6,7-диметил-4-((транс)-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (промежуточное соединение 59)
52		6,7-диметил-2-((2R)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин	2-(6-метилпиридазин-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-6,7-диметил-4-((транс)-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (промежуточное соединение 59)
53		4-(цис-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-4-(3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 67)
54		4-(транс-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-4-(3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 67)

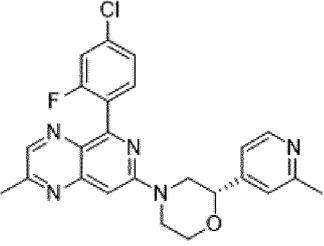
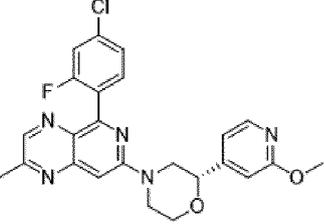
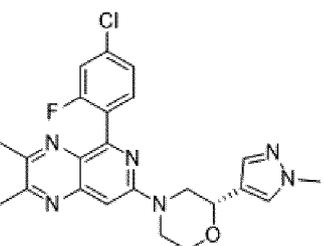
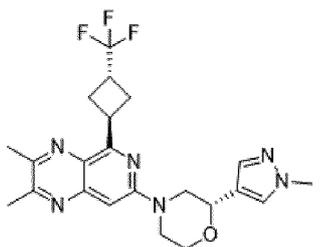
55		6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-6,7-диметил-4-((транс)-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (промежуточное соединение 59)
56		4-(6,6-дифторспиро[3,3]гептан-2-ил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-4-(3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 67)
57		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-((1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропил)птеридин (промежуточное соединение 58)
58		4-(4-хлор-2-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(4-хлор-2-метилфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 23)
59		4-(4-фтор-2-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 24)

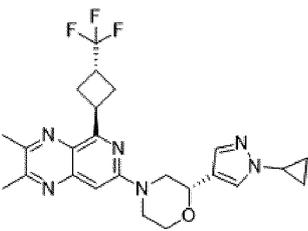
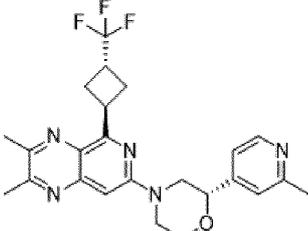
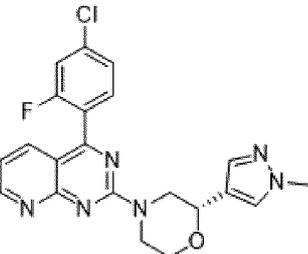
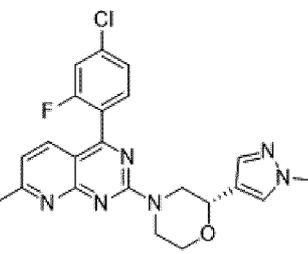
60		4-(3,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(3,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 25)
61		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2,3,4-трифторфенил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(2,3,4-трифторфенил)птеридин (промежуточное соединение 26)
62		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2,4,5-трифторфенил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(2,4,5-трифторфенил)птеридин (промежуточное соединение 27)
63		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин (промежуточное соединение 71)
64		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин (промежуточное соединение 71)

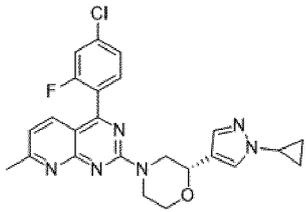
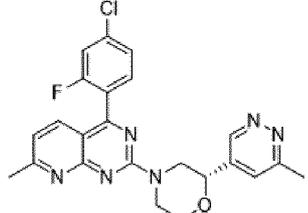
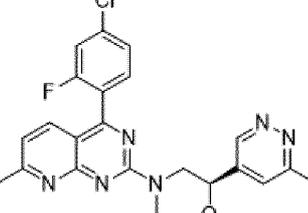
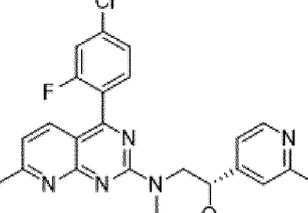
65		6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин (промежуточное соединение 71)
66		4-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 87)
67		4-(4,4-диметил-1-пиперидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 88)
68		4-(3,3-дифтор-1-пиперидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 89)

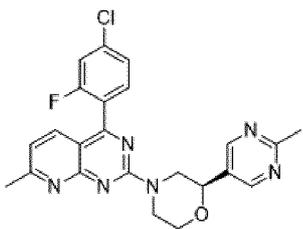
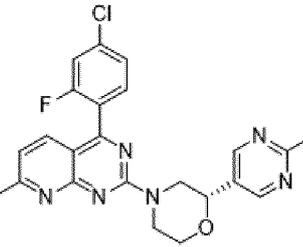
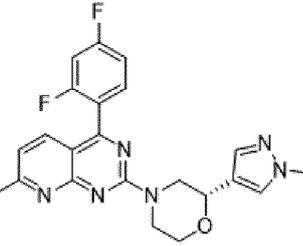
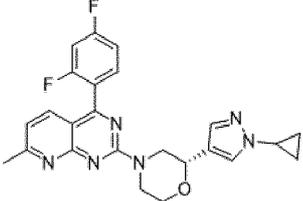
69		<p>4-((3R)-3-фтор-1-пиперидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин</p> <p>Очищали путем хиральной СФХ хроматографии. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p>	<p>(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)</p>	<p>2-хлор-4-(3-фторпиперидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 90)</p>
70		<p>4-((3S)-3-фтор-1-пиперидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин</p> <p>Очищали путем хиральной СФХ хроматографии. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p>	<p>(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)</p>	<p>2-хлор-4-(3-фторпиперидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 90)</p>
71		<p>4-(3,3-дифтор-1-пирролидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин</p>	<p>(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)</p>	<p>2-хлор-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 91)</p>

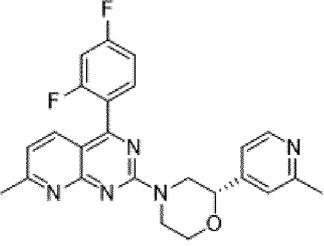
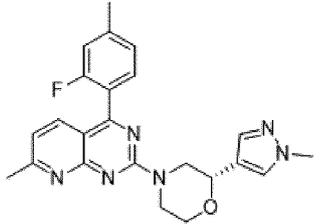
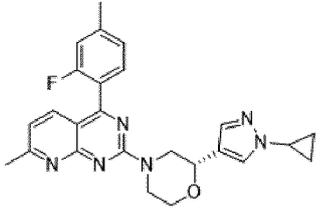
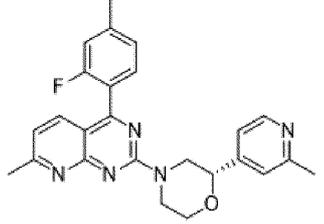
72		4-(3,3-диметил-1-пирролидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 92)
73		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[3,4-b]пиазин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиазин (промежуточное соединение 32)
74		5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[3,4-b]пиазин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метилпиридо[3,4-b]пиазин (промежуточное соединение 33)
75		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиазин	(S)-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Intermed, Inc. Kiev, Ukraine)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиазин (промежуточное соединение 32)
76		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиазин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиазин (промежуточное соединение 32)

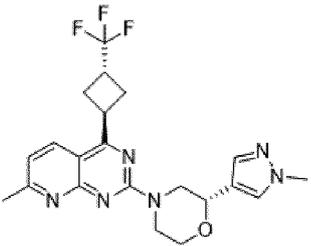
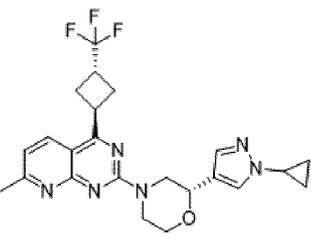
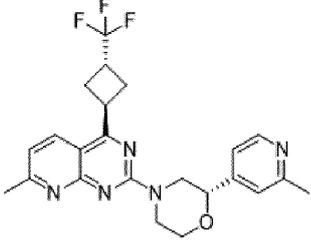
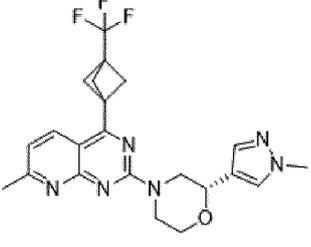
77		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридилил)-4-морфолинил)пиридо[3,4-b]пиазидин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиазидин (промежуточное соединение 32)
78		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(2-метокси-4-пиридилил)-4-морфолинил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиазидин	(S)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиазидин (промежуточное соединение 32)
79		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиазол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[3,4-b]пиазидин	(S)-2-(1-метил-1H-пиазол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиазидин (промежуточное соединение 33)
80		2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиазол-4-ил)-4-морфолинил)-5-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[3,4-b]пиазидин	(S)-2-(1-метил-1H-пиазол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	7-хлор-2,3-диметил-5-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[3,4-b]пиазидин (промежуточное соединение 63)

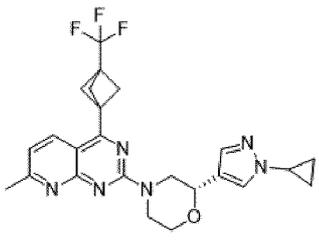
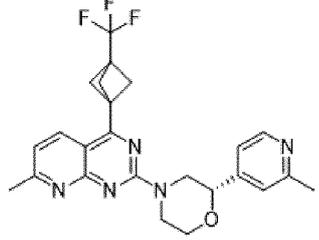
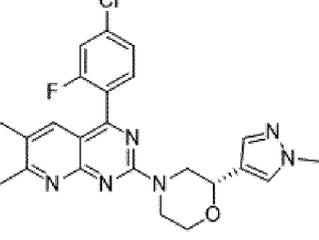
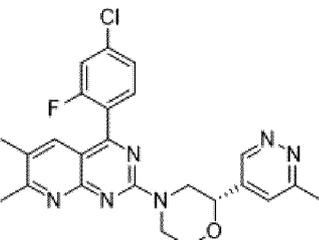
81		7-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметил-5-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[3,4-b]пиразин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	7-хлор-2,3-диметил-5-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[3,4-b]пиразин (промежуточное соединение 63)
82		2,3-диметил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)-5-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[3,4-b]пиразин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	7-хлор-2,3-диметил-5-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[3,4-b]пиразин (промежуточное соединение 63)
83		4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 36)
84		4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 37)

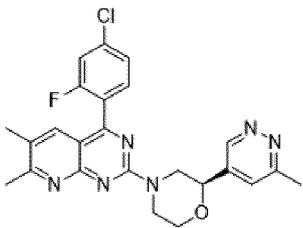
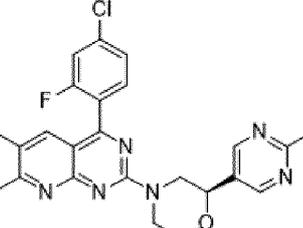
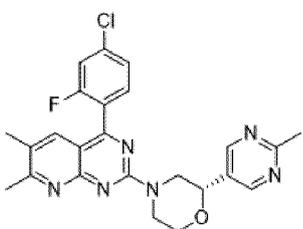
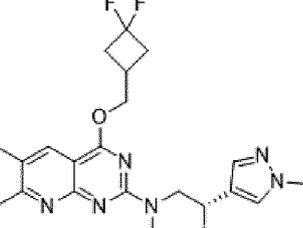
85		4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 37)
86		4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	2-(6-метилпиридазин-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 37)
87		4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2R)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	2-(6-метилпиридазин-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 37)
88		4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 37)

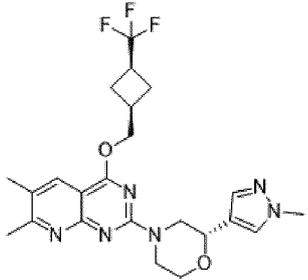
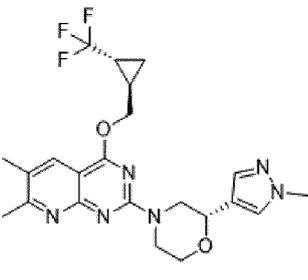
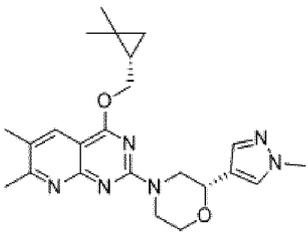
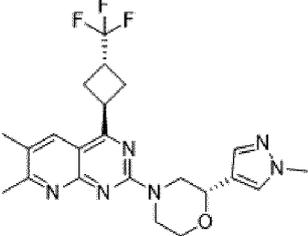
89		<p>4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2R)-2-(2-метил-5-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пириимидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p>	<p>2-(2-метилпириимидин-5-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)</p>	<p>2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пириимидин (промежуточное соединение 37)</p>
90		<p>4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-5-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пириимидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p>	<p>2-(2-метилпириимидин-5-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)</p>	<p>2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пириимидин (промежуточное соединение 37)</p>
91		<p>4-(2,4-дифторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пириимидин</p>	<p>(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)</p>	<p>2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пириимидин (промежуточное соединение 38)</p>
92		<p>2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пириимидин</p>	<p>(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)</p>	<p>2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пириимидин (промежуточное соединение 38)</p>

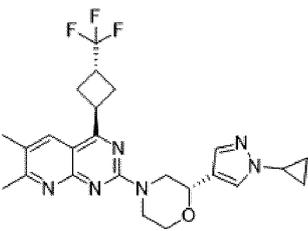
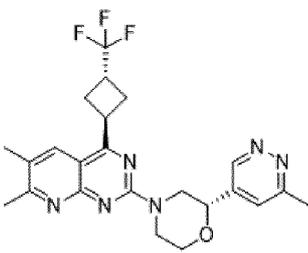
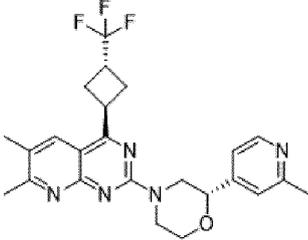
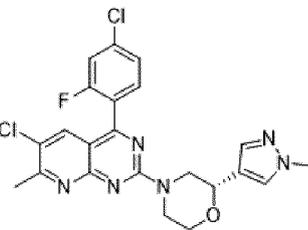
93		4-(2,4-дифторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 38)
94		4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 39)
95		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пирозол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пирозол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 39)
96		4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 39)

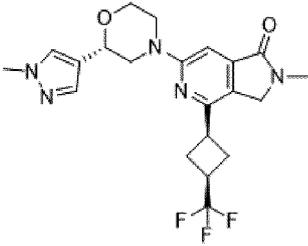
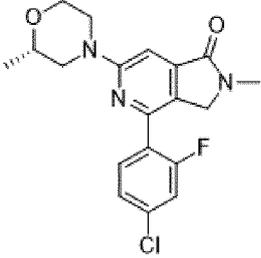
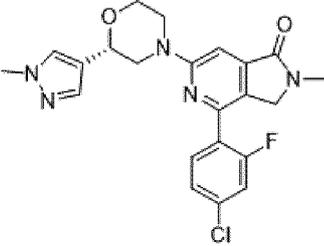
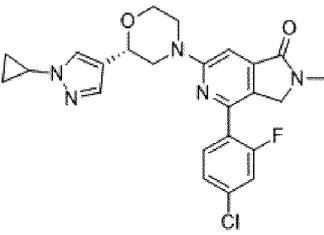
97		7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-7-метил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 64)
98		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-7-метил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 64)
99		7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-7-метил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 64)
100		7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 72)

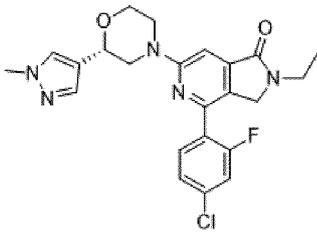
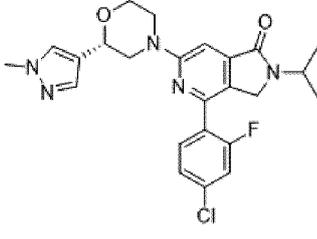
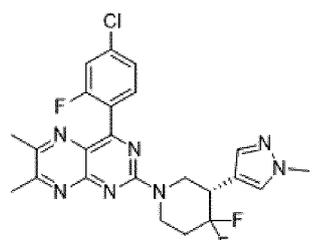
101		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[2,3-d]пириимидин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[2,3-d]пириимидин (промежуточное соединение 72)
102		7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[2,3-d]пириимидин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[2,3-d]пириимидин (промежуточное соединение 72)
103		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пириимидин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пириимидин (промежуточное соединение 40)
104		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пириимидин Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	2-(6-метилпиридазин-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пириимидин (промежуточное соединение 40)

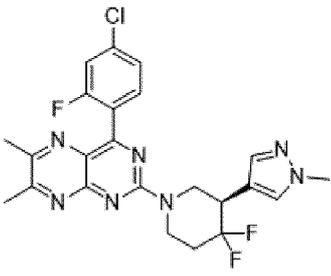
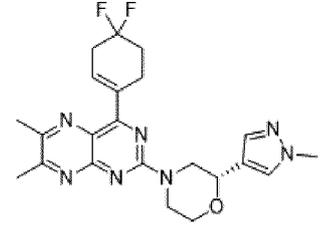
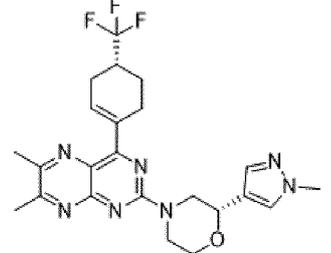
105		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	2-(6-метилпиридазин-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 40)
106		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R)-2-(2-метил-5-пиримидинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	2-(2-метилпиримидин-5-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 40)
107		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-5-пиримидинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	2-(2-метилпиримидин-5-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 40)
108		4-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 93)

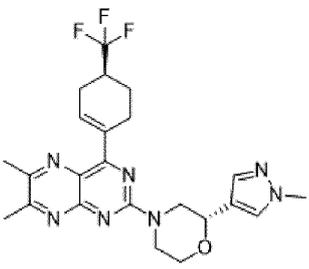
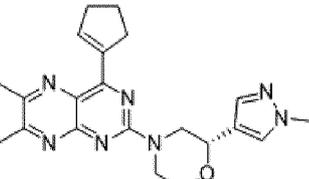
109		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-((цис-3-(трифторметил)циклобутил)метокси)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(((цис)-3-(трифторметил)циклобутил)метокси)пиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 94)
110		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропил)метокси)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропил)метокси)пиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 95)
111		4-(((1S)-2,2-диметилциклопропил)метокси)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	(S)-2-хлор-4-((2,2-диметилциклопропил)метокси)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 96)
112		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 65)

113		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-6,7-диметил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-6,7-диметил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 65)
114		6,7-диметил-2-((2S)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	2-(6-метилпиридазин-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-6,7-диметил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 65)
115		6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-6,7-диметил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 65)
116		6-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2,6-дихлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 43)

117		2-метил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	6-хлор-2-метил-4-(3-(трифторметил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (промежуточное соединение 66)
118		4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-6-((2S)-2-метил-4-морфолинил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	(S)-2-метилморфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	6-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (промежуточное соединение 10)
119		4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	6-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (промежуточное соединение 10)
120		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	6-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (промежуточное соединение 10)

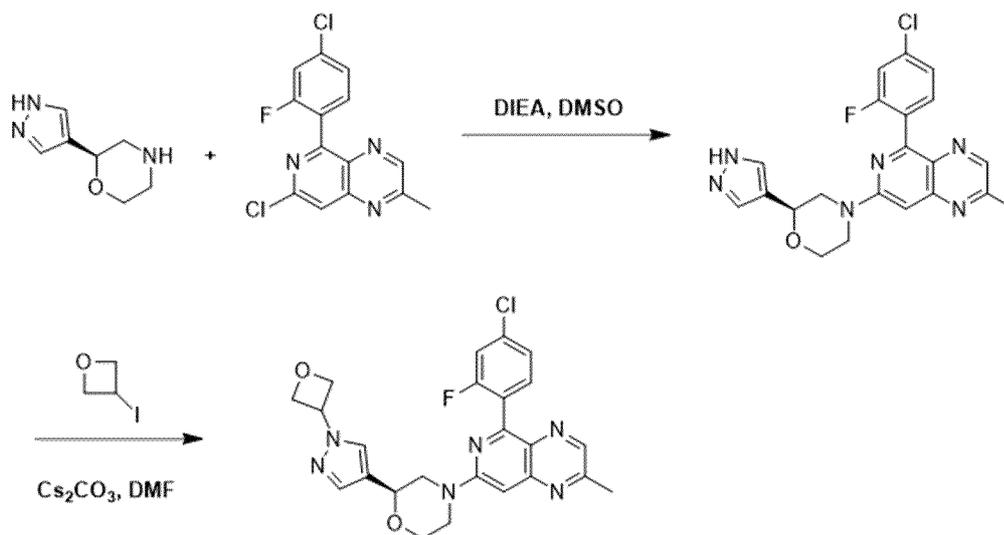
121		4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-этил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	6-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-этил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (промежуточное соединение 46)
122		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-(2-пропанил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	6-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (промежуточное соединение 47)
123		4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((3S)-4,4-дифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)-6,7-диметилптеридин Очищали путем хиральной СФХ хроматографии. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.	4,4-дифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин (промежуточное соединение 73)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)

124		<p>4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((3R)-4,4-дифтор-3-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-1-пиперидинил)-6,7-диметилптеридин</p> <p>Очищали путем хиральной СФХ хроматографии. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p>	<p>4,4-дифтор-3-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)пиперидин (промежуточное соединение 73)</p>	<p>2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)</p>
125		<p>4-(4,4-дифтор-1-циклогексен-1-ил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин</p>	<p>(S)-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)</p>	<p>2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 49)</p>
126		<p>6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-4-морфолинил)-4-((4R)-4-(трифторметил)-1-циклогексен-1-ил)птеридин</p> <p>Очищали путем хиральной СФХ хроматографии. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p>	<p>(S)-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)</p>	<p>2-хлор-6,7-диметил-4-(4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил)птеридин (промежуточное соединение 48)</p>

127		<p>6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-((4S)-4-(трифторметил)-1-циклогексен-1-ил)птеридин</p> <p>Очищали хиральной хроматографии. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p> <p>путем СФХ</p>	<p>(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)</p>	<p>2-хлор-6,7-диметил-4-(4-(трифторметил)циклогексен-1-ил)птеридин (промежуточное соединение 48)</p>
128		<p>4-(1-циклопентен-1-ил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин</p>	<p>(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)</p>	<p>2-хлор-4-(циклопент-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 51)</p>

Способ 2

Пример 129: 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-(3-оксетанил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[3,4-b]пиазин



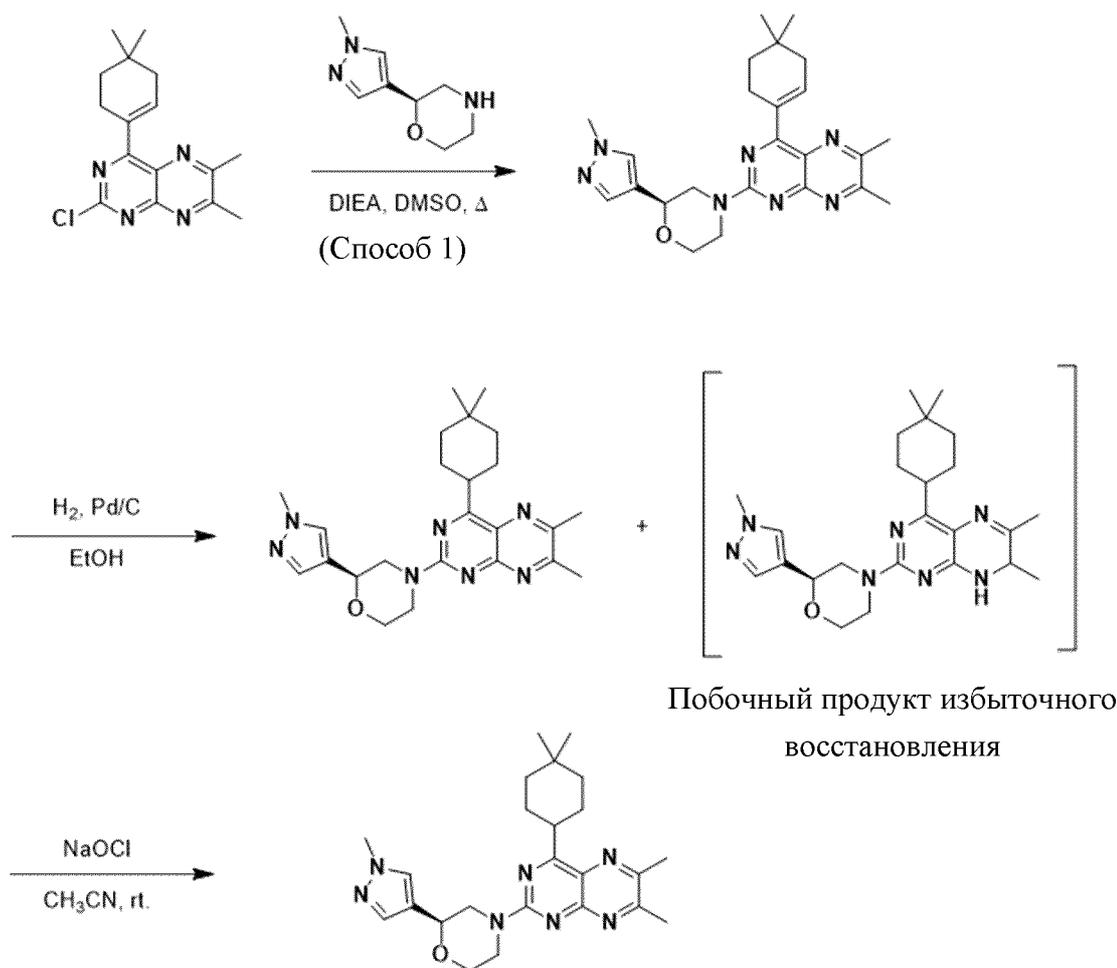
Пример 129

В 10 мл пробирку добавляли 7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиазин (промежуточное соединение 32) (0,154 г, 0,5 ммоль), (S)-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Inc.) (0,128 г, 0,600 ммоль), диизопропилэтиламин (0,323 г, 0,437

мл, 2,500 ммоль) и ДМСО (1,5 мл). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 5 часов, охлаждали до к.т., затем разделяли в EtOAc и H₂O. Сушили органическую фазу над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Растворяли неочищенное промежуточное соединение (0,106 г, 0,25 ммоль) в N, N-диметилформамиде (1 мл), добавляли 3-йодоксетан (92 мг, 0,5 ммоль) и Cs₂CO₃ (163 мг, 0,50 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 12 часов. Охлаждали смесь до к.т., затем разделяли в EtOAc и H₂O. Сушили органическую фазу над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали неочищенный продукт путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-(3-оксетанил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[3,4-b]пиразина. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,49-8,55 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 5,51-5,61 (m, 1H), 4,87-4,94 (m, 4H), 4,58-4,65 (m, 1H), 4,42-4,48 (m, 1H), 4,24-4,29 (m, 1H), 4,01-4,09 (m, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,09-3,14 (m, 1H), 3,02-3,07 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 3H). *m/z* (ИЭР, положительный ион): 481,0 (M+H)⁺.

Способ 3

Пример 130: 4-(4,4-диметилциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин



Пример 130

Стадия 1: (S)-4-(4-(4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин-2-

ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин. В 50 мл круглодонную колбу добавляли 2-хлор-4-(4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 54, 270 мг, 0,892 ммоль) и DIEA (0,3 мл, 1,76 ммоль) в ДМСО (8 мл). Затем добавляли (S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (164 мг, 0,98 ммоль) и продолжали перемешивать реакционную массу при 100°C в течение 2 часов. Гасили реакцию H₂O (15 мл), экстрагировали смесь ДХМ (2×20 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Reveleris C18, CH₃CN/H₂O, градиент от 0% до 55% в течение 30 минут, с получением (S)-4-(4-(4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолина (300 мг, 0,692 ммоль, выход 65,5%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,47 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,72 (d, J=12,9 Гц, 1H), 4,61 (d, J=13,3 Гц, 1H), 4,51 (dd, J=10,4, 2,7 Гц, 1H), 4,01 (d, J=10,5 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (td, J=11,5, 2,7 Гц, 1H), 3,19 (q, J=14,7, 13,6 Гц, 2H), 2,59 (d, J=11,4 Гц, 8H), 2,14 (dt, J=4,7, 2,4 Гц, 2H), 1,51 (t, J=6,5 Гц, 2H), 0,98 (s, 6H).

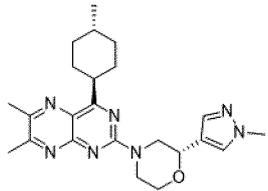
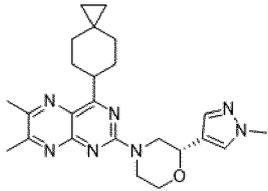
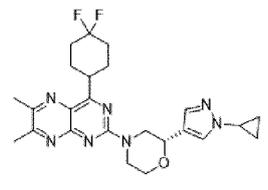
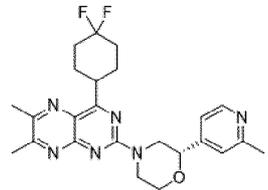
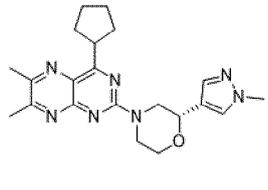
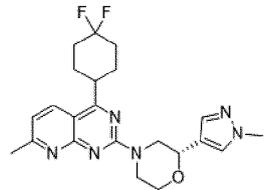
Стадия 2: 4-(4,4-диметилциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин и (2S)-4-(4-(4,4-диметилциклогексил)-6,7-диметил-7,8-дигидроптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин. В 100 мл круглодонную колбу добавляли (S)-4-(4-(4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (0,27 г, 0,623 ммоль) в EtOH (20 мл), затем 10% Pd/C (0,265 г, 2,491 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере газообразного водорода (под давлением из баллона) при КТ в течение 5 часов. Фильтровали смесь через подложку целита и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси ~1:1 целевого продукта и побочного продукта избыточного восстановления ((2S)-4-(4-(4,4-диметилциклогексил)-6,7-диметил-7,8-дигидроптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин), которую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: 4-(4,4-диметилциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин. В 50 мл круглодонную колбу добавляли смесь ~1:1 4-(4,4-диметилциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридина и (2S)-4-(4-(4,4-диметилциклогексил)-6,7-диметил-7,8-дигидроптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолина (0,23 г, 0,526 ммоль) в CH₃CN (20 мл). Добавляли гипохлорит натрия (2,19 мл, 26,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 5 минут. Разбавляли реакционную смесь H₂O (30 мл), экстрагировали EtOAc (2×30 мл) и сушили органические экстракты над Na₂SO₄. Концентрировали объединенные органические слои и очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 4-(4,4-диметилциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридина (0,103 г, 0,236 ммоль, выход 45,0%) в виде желтого твердого

вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,02 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 4,85 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,62 (dd, $J=10,1, 2,8$ Гц, 1H), 4,11 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,76-3,89 (m, 2H), 3,35 (dd, $J=28,4, 16,1$ Гц, 2H), 2,68 (d, $J=15,3$ Гц, 6H), 1,91 (q, $J=12,8, 11,3$ Гц, 2H), 1,76 (dd, $J=13,8, 3,6$ Гц, 2H), 1,48 (td, $J=13,2, 3,9$ Гц, 4H), 1,03 (d, $J=6,2$ Гц, 6H). m/z (ИЭР, положительный ион): 436,3 (M+H) $^+$.

Таблица 2. Соединения 131-145 получали согласно процедуре, описанной в способе 3, следующим образом:

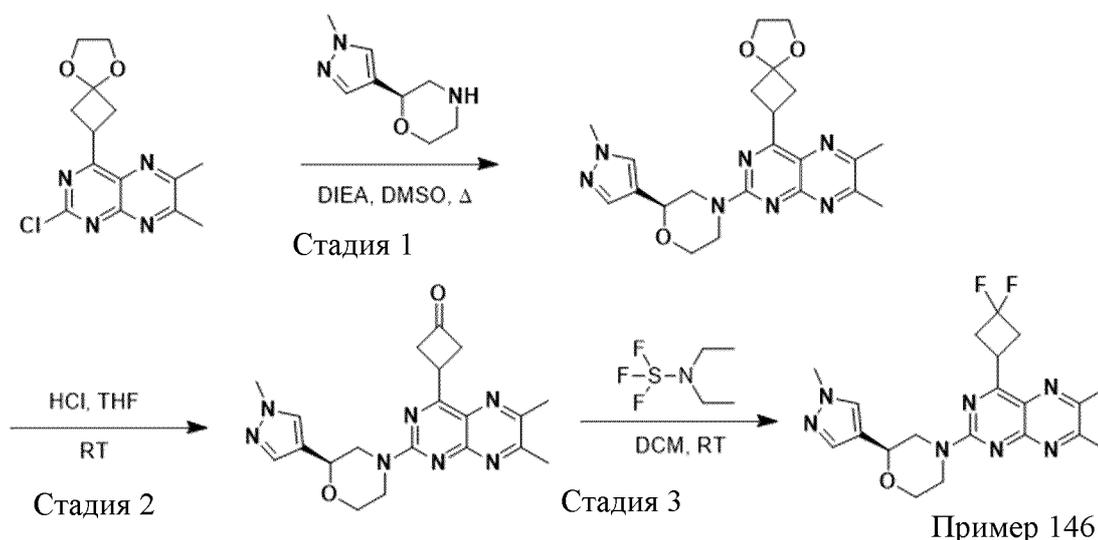
№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
131		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(цис-4-(трифторметил)циклогексил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил)птеридин (промежуточное соединение 48)
132		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-4-(трифторметил)циклогексил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил)птеридин (промежуточное соединение 48)
133		4-(4,4-дифторциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 49)
134		4-циклогексил-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 52)
135		6,7-диметил-4-(цис-4-метилциклогексил)-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(4-метилциклогекс-1-ен-1-ил)птеридин (промежуточное соединение 53)

№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
136		6,7-диметил-4-(транс-4-метилциклогексил)-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(4-метилциклогекс-1-ен-1-ил)птеридин (промежуточное соединение 53)
137		6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(спиро[2,5]октан-6-ил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-6,7-диметил-4-(спиро[2,5]окт-5-ен-6-ил)птеридин (промежуточное соединение 55)
138		2-((2S)-2-(1-(4,4-дифторциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(4,4-дифторциклогексил)-6,7-диметилптеридин	(S)-2-(1-(4,4-дифторциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 49)
139		4-(4,4-дифторциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридилил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 49)
140		4-циклопентил-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(циклопент-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 51)
141		4-(4,4-дифторциклогексил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 57)

№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
142		7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(цис-4-(трифторметил)циклогексил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	2-хлор-7-метил-4-(4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 56)
143		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(4,4-дифторциклогексил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 57)
144		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(цис-4-(трифторметил)циклогексил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-7-метил-4-(4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 56)
145		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(транс-4-(трифторметил)циклогексил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	2-хлор-7-метил-4-(4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 56)

Способ 4

Пример 146: 4-(3,3-дифторциклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин.



Стадия 1: (S)-4-(6,7-диметил-4-(5,8-диоксаспиро[3,4]октан-2-ил)птеридин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин. В 20 мл пробирку добавляли неочищенный 2-хлор-6,7-диметил-4-(5,8-диоксаспиро[3,4]октан-2-ил)птеридин (промежуточное соединение 68, 1,07 г, 3,5 ммоль), (S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA) (0,736 г, 4,40 ммоль) и DIPEA (1,706 г, 2,306 мл, 13,20 ммоль, Sigma) в 5 мл ДМФА. Грели смесь при 90°C в течение 12 часов. Разбавляли смесь EtOAc (200 ил) и промывали 2х солевым раствором. Сушили органический слой над MgSO₄ и концентрировали. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (0%-100% смеси EtOAc/EtOH=3/1 в 10% ДХМ в гептане) с получением (S)-4-(6,7-диметил-4-(5,8-диоксаспиро[3,4]октан-2-ил)птеридин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолина (298 мг, 0,681 ммоль, выход 15,48%) в виде красного твердого вещества. ¹H ЯМР (хлороформ-d, 500 МГц) δ 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,0-5,1 (m, 1H), 4,8-4,9 (m, 1H), 4,62 (dd, 1H, J=2,8, 10,2 Гц), 4,4-4,5 (m, 1H), 4,1-4,1 (m, 1H), 4,0-4,1 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 3,9-3,9 (m, 3H), 3,9-3,9 (m, 3H), 3,8-3,8 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 1H), 2,8-2,9 (m, 2H), 2,7-2,8 (m, 3H), 2,7-2,7 (m, 3H), 2,6-2,7 (m, 3H)

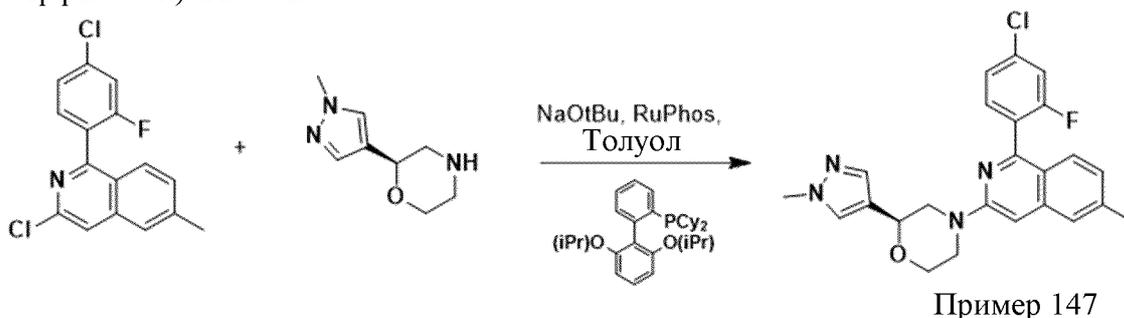
Стадия 2: (S)-3-(6,7-диметил-2-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолино)птеридин-4-ил)циклобутан-1-он. В 40 мл пробирку добавляли (S)-4-(6,7-диметил-4-(5,8-диоксаспиро[3,4]октан-2-ил)птеридин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (285 мг, 0,651 ммоль, 126290-50) и ТГФ (3257 мкл). Затем добавляли 1,5 мл 2н. HCl. Перемешивали красную суспензию при 65°C в течение 5 часов. Гасили реакцию NaHCO₃ (нас., 4 мл) и концентрировали смесь в вакууме. Экстрагировали водный слой ДХМ (20 мл x 3) и разделяли в фазовом сепараторе. Концентрировали растворитель в вакууме и использовали черный остаток (S)-3-(6,7-диметил-2-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолино)птеридин-4-ил)циклобутан-1-она (251 мг, 0,638 ммоль, выход 98%) непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: 4-(3,3-дифторциклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин. В 40 мл пробирку, содержащую (S)-3-(6,7-диметил-2-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолино)птеридин-4-ил)циклобутан-1-он (135

мг, 0,343 ммоль), добавляли 1,0 М раствор трифторида диэтиламиносеры в ДХМ (7205 мкл, 7,21 ммоль) в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до 0°C, гасили реакцию NaHCO₃ и экстрагировали водную фазу ДХМ (20 мл x 3). Объединяли экстракты в ДХМ, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (RediSep 4 г, 2%-100% ЭА/EtOH=3/1 в 10% ДХМ в гептане) с получением 4-(3,3-дифторциклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридина (22,3 мг, 0,054 ммоль, выход 15,6%) в виде светло-красного твердого вещества. ¹H ЯМР (хлороформ-d, 500 МГц) δ 7,5-7,6 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,03 (ушир.d, 1H, J=12,8 Гц), 4,8-4,9 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H, J=2,8, 10,2 Гц), 4,4-4,6 (m, 1H), 4,13 (ушир.d, 1H, J=10,4 Гц), 3,93 (s, 3H), 3,81 (dt, 1H, J=2,9, 11,5 Гц), 3,38 (ddd, 1H, J=3,5, 11,3, 13,5 Гц), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,0-3,1 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). *m/z* (ИЭР, положительный ион): 416,0 (M+H)⁺.

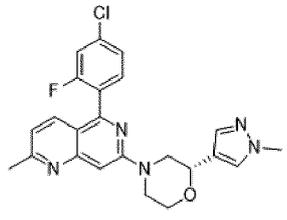
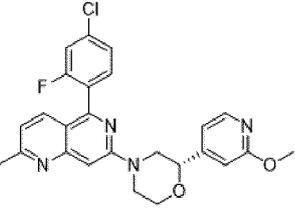
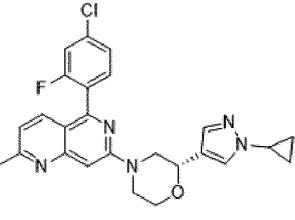
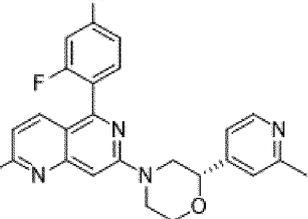
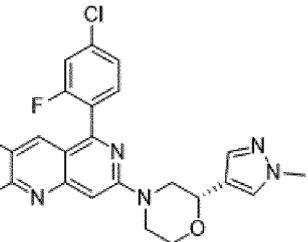
Способ 5

Пример 147: 1-(4-хлор-2-фторфенил)-6-метил-3-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)изохинолин.



В 10 мл пробирку добавляли 3-хлор-1-(4-хлор-2-фторфенил)-6-метилизохинолин (промежуточное соединение 11) (77 мг, 0,250 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (20,91 мг, 0,025 ммоль, Combi-Blocks Inc.), 2-дициклогексилфосфино-2,6-диизопропокси-1,1'-бифенил (11,67 мг, 0,025 ммоль), 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (41,8 мг, 0,042 мл, 0,250 ммоль, Enamine) и трет-бутоксид натрия (72,1 мг, 0,750 ммоль). Добавляли толуол (2 мл) и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 1 часа. Гасили реакцию H₂O и экстрагировали смесь EtOAc. Сушили объединенные органические экстракты, концентрировали и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии с получением 1-(4-хлор-2-фторфенил)-6-метил-3-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)изохинолина. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,55-7,58 (m, 1H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 6,78-6,83 (m, 1H), 4,70-4,75 (m, 1H), 4,30-4,35 (m, 1H), 4,12-4,17 (m, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 3,93-3,98 (m, 1H), 3,90-3,93 (m, 3H), 3,09-3,17 (m, 1H), 3,00-3,07 (m, 1H), 2,47-2,51 (m, 3H). *m/z* (ИЭР, положительный ион): 437,0 (M+H)⁺.

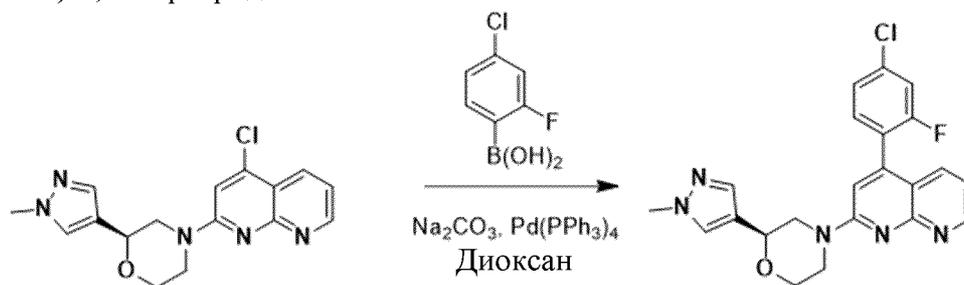
Таблица 3. Соединения 148-154 получали согласно процедуре, описанной в способе 5, следующим образом:

№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
148		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-1,6-нафтиридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин (промежуточное соединение 9)
149		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(2-метокси-4-пиридилил)-4-морфолинил)-2-метил-1,6-нафтиридин	(S)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин (промежуточное соединение 9)
150		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-метил-1,6-нафтиридин	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azepine Ltd. Hampshire, UK)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин (промежуточное соединение 9)
151		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридилил)-4-морфолинил)-1,6-нафтиридин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин (промежуточное соединение 9)
152		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-1,6-нафтиридин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-1,6-нафтиридин (промежуточное соединение 12)

153		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)хиназол ин	(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилхиназол ин (промежуточное соединение 44)
154		5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)хиназол ин	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)	7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-2-метилхиназол ин (промежуточное соединение 45)

Способ 6

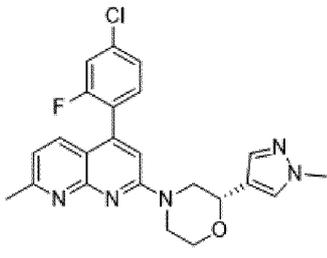
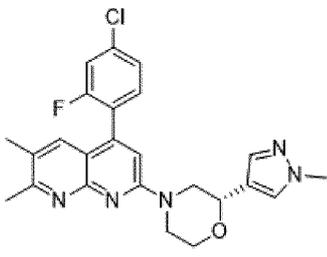
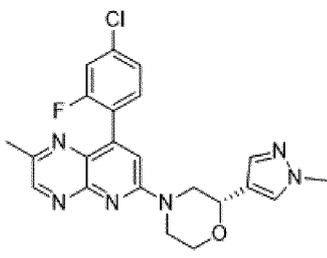
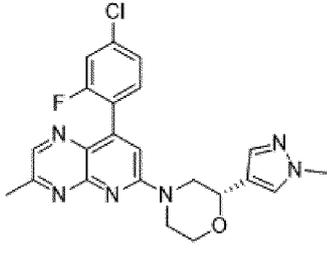
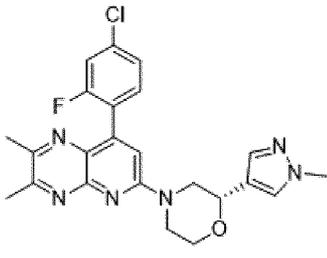
Пример 155: 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-1,8-нафтиридин.

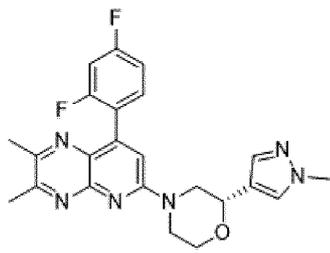
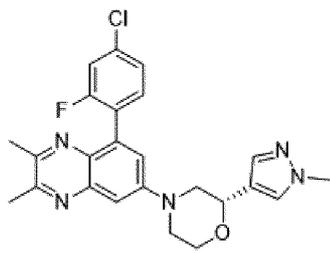
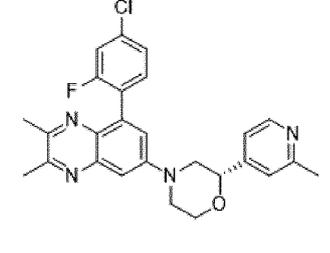
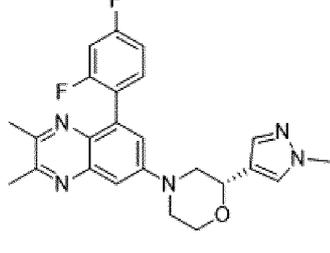


Пример 155

В пробирку, содержащую (S)-4-(4-хлор-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 99) (0,1 г, 0,303 ммоль), карбонат натрия (0,096 г, 0,910 ммоль, JT Baker), (4-хлор-2-фторфенил)бороновую кислоту (0,058 г, 0,334 ммоль, Combi-blocks), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,018 г, 0,015 ммоль), добавляли 1,4-диоксан (0,809 мл) и H₂O (0,202 мл). Продували пробирку N₂ и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 6 часов. После охлаждения обрабатывали реакционную смесь в ДХМ/H₂O и отделяли органическую фазу (в фазовом сепараторе), и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии, элюируя с градиентом 0-10% смесями MeOH(+1% NH₃) в ДХМ, с получением 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-1,8-нафтиридина (0,0134 г, 0,032 ммоль, выход 10,43%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,76-8,80 (m, 1H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 4,60-4,67 (m, 1H), 4,47-4,56 (m, 2H), 4,01-4,07 (m, 1H), 3,81-3,83 (m, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 1H), 3,06-3,12 (m, 1H). m/z (ИЭР, положительный ион): 424,0 (M+H)⁺.

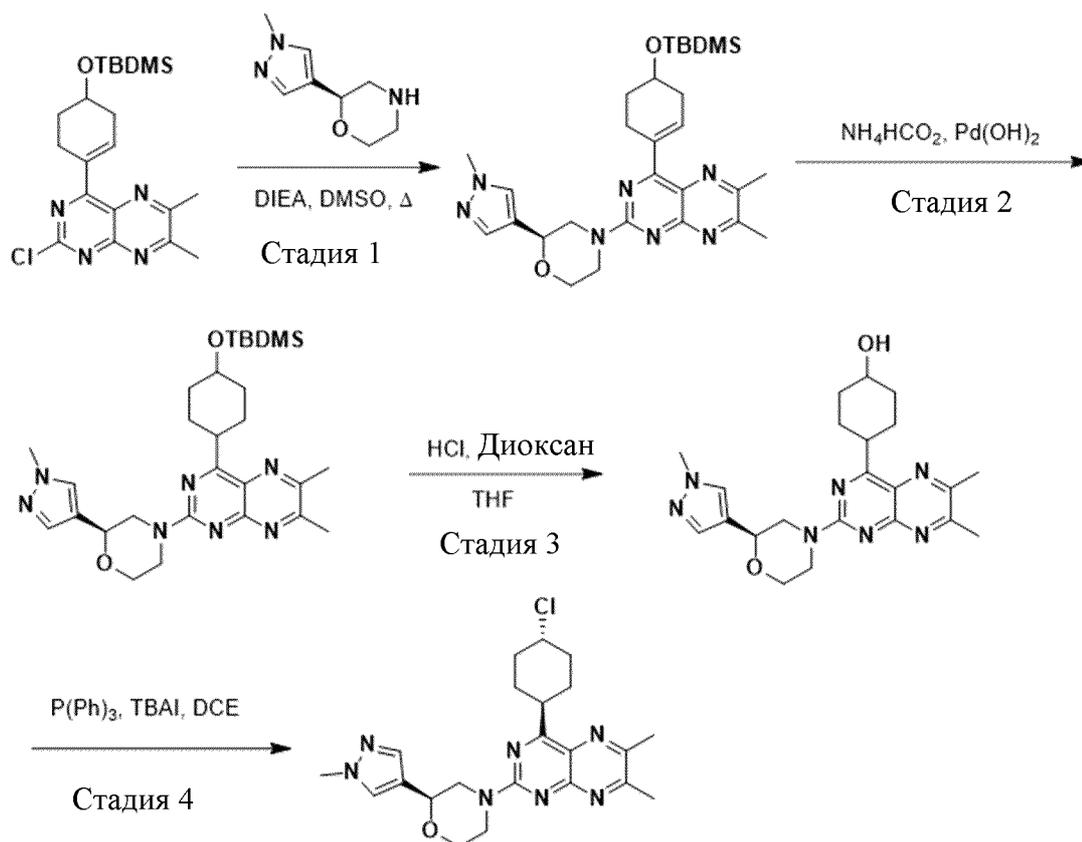
Таблица 4. Соединения 156-164 получали согласно процедуре, описанной в способе 6, следующим образом:

№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
156		4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-1,8-нафтиридин	(4-хлор-2-фторфенил) бороновая кислота	(S)-4-(4-хлор-7-метил-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 98)
157		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-1,8-нафтиридин	(4-хлор-2-фторфенил) бороновая кислота	(S)-4-(4-хлор-6,7-диметил-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 97)
158		8-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-b]пиазин	(4-хлор-2-фторфенил) бороновая кислота	(S)-4-(8-хлор-2-метилпиридо[2,3-b]пиазин-6-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 100)
159		8-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-b]пиазин	(4-хлор-2-фторфенил) бороновая кислота	(S)-4-(8-хлор-3-метилпиридо[2,3-b]пиазин-6-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 101)
160		8-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-b]пиазин	(4-хлор-2-фторфенил) бороновая кислота	(S)-4-(8-хлор-2,3-диметилпиридо[2,3-b]пиазин-6-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное

				соединение 102)
161		8-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-b]пиразин	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота	(S)-4-(8-хлор-2,3-диметилпиридо[2,3-b]пиразин-6-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 102)
162		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)хиноксалин	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота	(S)-4-(8-хлор-2,3-диметилхиноксалин-6-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 104)
163		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)хиноксалин	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота	(S)-4-(8-хлор-2,3-диметилхиноксалин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 103)
164		5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)хиноксалин	(2,4-дифторфенил)бороновая кислота	(S)-4-(8-хлор-2,3-диметилхиноксалин-6-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (промежуточное соединение 104)

Способ 7

Пример 165: 4-(транс-4-хлорциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин



Пример 165

Стадия 1: (2S)-4-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин. В 50 мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогекс-1-ен-1-ил)-2-хлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 50) (0,35 г, 0,864 ммоль) и (S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA) (0,159 г, 0,951 ммоль) в ДМСО (20 мл), и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,223 г, 1,728 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 часов (отслеживали путем ТСХ), затем разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением желтого маслянистого вещества. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле (от 1% до 3% MeOH в ДХМ) с получением (2S)-4-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолина (0,3 г, 0,560 ммоль, выход 64,8%) в виде желтого маслянистого вещества.

Стадия 2: (S)-4-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин. В 10 мл круглодонную колбу добавляли (2S)-4-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (0,05 г, 0,093 ммоль) в 1-бутаноле (1,5 мл). Продували реакционную массу N₂ в течение 15 минут, затем в полученную смесь добавляли гидроксид палладия (II) (0,013 г, 0,093 ммоль) и

перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 4 часов. Фильтровали реакционную смесь через целит, разбавляли фильтрат H₂O (3 мл) и экстрагировали ДХМ (2×5 мл). Сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-4-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолина (0,030 г, 0,056 ммоль, выход 59,8%) в виде светло-желтого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: **(S)-4-(6,7-диметил-2-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)птеридин-4-ил)циклогексан-1-ол.** В 50 мл круглодонную колбу добавляли (S)-4-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (0,28 г, 0,521 ммоль) в ТГФ (5 мл). Охлаждали реакционную смесь до 0°C и по каплям добавляли раствор HCl в диоксане (1,302 мл, 5,21 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до КТ и перемешивали в течение 1,5 часа (отслеживали путем ЖХМС). После завершения взаимодействия добавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл × 2). Сушили объединенные органические слои над большим количеством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Наносили неочищенное вещество на слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (4 г), элюируя 100% EtOAc, с получением (S)-4-(6,7-диметил-2-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)птеридин-4-ил)циклогексан-1-ола (0,15 г, 0,354 ммоль, выход 68,0%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

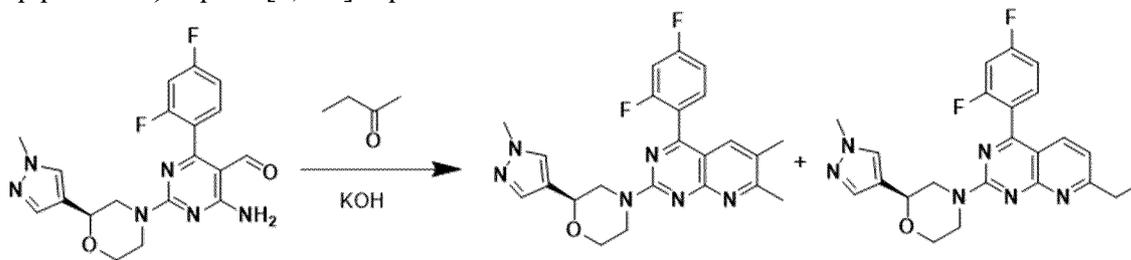
Стадия 4: **4-(транс-4-хлорциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин.** В 100 мл круглодонную колбу добавляли (S)-4-(6,7-диметил-2-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)птеридин-4-ил)циклогексан-1-ол (0,150 г, 0,354 ммоль) и перхлорэтан (1,677 г, 7,08 ммоль), затем добавляли йодид тетрабутиламмония (0,654 г, 1,771 ммоль) и трифенилфосфин (0,464 г, 1,771 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (20 мл). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 5 часов (отслеживали путем ЖХМС). После завершения оставляли реакционную смесь охлаждаться до комнатной температуры, выливали в H₂O и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Промывали органический экстракт нас. NaCl (50 мл) и сушили над Na₂SO₄. Концентрировали раствор с получением неочищенного продукта в виде желтого маслянистого вещества. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле (40% EtOAc в петролейном эфире) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением 4-(транс-4-хлорциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридина (0,017 г, 0,038 ммоль, выход 10,86%) (смесь изомеров 7:2) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,76 (s, 1H), 7,47 (d, J=3,3 Гц, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,59-4,80 (m, 2H), 4,51 (dt, J=10,2, 2,4 Гц, 2H), 3,19-3,24 (s, 3H), 3,91-4,10 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,54-2,73 (m, 6H), 2,15-2,7 (m, 1H), 2,17-2,38 (m, 3H), 1,71-

1,98 (m, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 442,3 (M+H)⁺.

Способ 8

Пример 166: 4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин и

Пример 167: 4-(2,4-дифторфенил)-7-этил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин



Пример 188

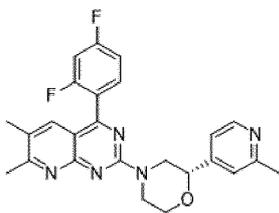
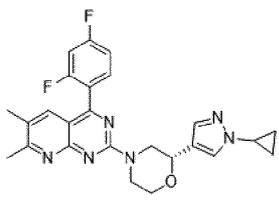
Пример 187

В 5 мл пробирку добавляли (S)-4-амино-6-(2,4-дифторфенил)-2-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиримидин-5-карбальдегид (промежуточное соединение 105) (2,0164 г, 0,410 ммоль, 125891-11-1), метилэтилкетон (0,410 мл) и измельченный KOH (0,023 г, 0,410 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при КТ. Добавляли H₂O и нейтрализовали водную фазу HCl (1н.), и экстрагировали ДХМ (в фазовом сепараторе). Концентрировали растворитель в вакууме и очищали неочищенный продукт путем хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH (+1% NH₃) в ДХМ) с получением:

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидина (0,0502 г, 0,115 ммоль, выход 28,0%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 7,75 (s, 1H), 7,71 (dt, J=6,62, 8,37 Гц, 1H), 7,59 (ушир.dd, J=0,78, 3,11 Гц, 1H), 7,50 (ddd, J=2,59, 9,47, 10,25 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (dt, J=2,08, 8,43 Гц, 1H), 4,67-4,83 (m, 1H), 4,60 (ушир.d, J=13,49 Гц, 1H), 4,52 (ушир.dd, J=2,47, 10,51 Гц, 1H), 3,93-4,08 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,59-3,73 (m, 1H), 3,11-3,25 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 437,0 (M+H)⁺.

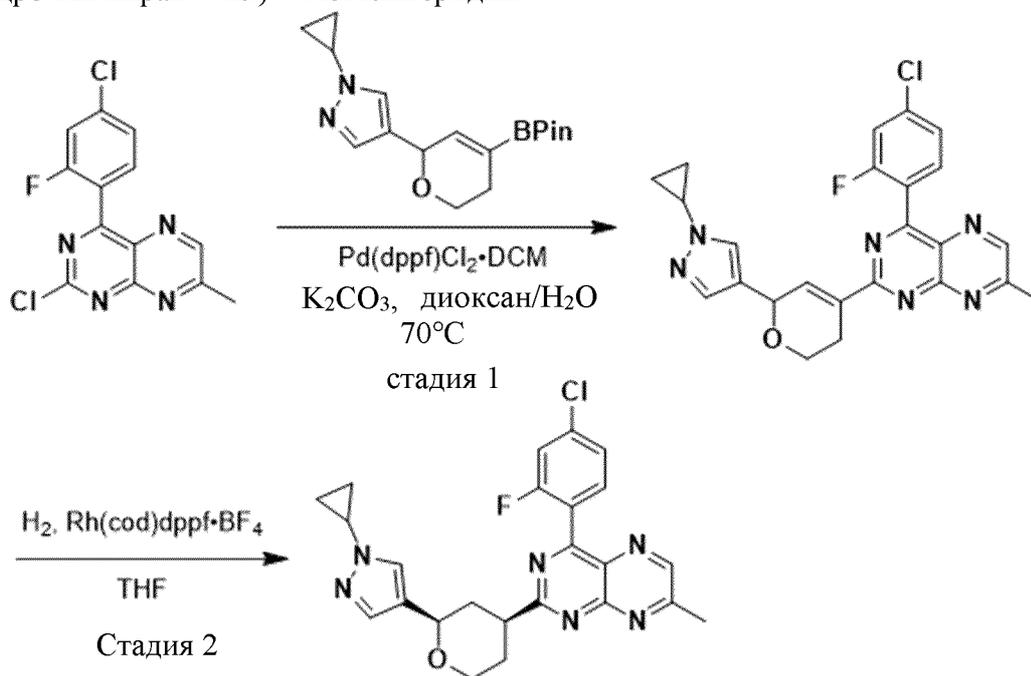
4-(2,4-дифторфенил)-7-этил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидина (0,0447 г, 0,102 ммоль, выход 24,9%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 7,81 (dd, J=8,3, 3,2 Гц, 1H), 7,69-7,78 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (td, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,70-4,84 (m, 1H), 4,64 (ушир.d, J=13,9 Гц, 1H), 4,52 (dd, J=10,3, 2,3 Гц, 1H), 4,01 (ушир.d, J=13,0 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60-3,72 (m, 1H), 3,13-3,27 (m, 2H), 2,88 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,29 (t, J=7,5 Гц, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 437,2 (M+H)⁺.

Таблица 5. Соединения 168-169 получали согласно процедуре, описанной в способе 8, следующим образом:

№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество
168		4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-4-амино-6-(2,4-дифторфенил)-2-(2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолино)пиримидин-5-карбальдегид (промежуточное соединение 106)
169		2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин	(S)-4-амино-2-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)-6-(2,4-дифторфенил)пиримидин-5-карбальдегид (промежуточное соединение 107)

Способ 9

Пример 170: 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7-метилптеридин



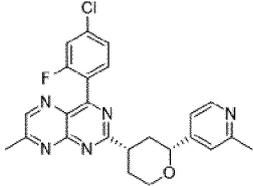
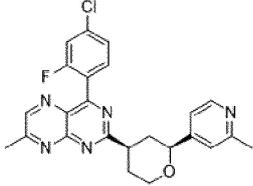
Пример 170

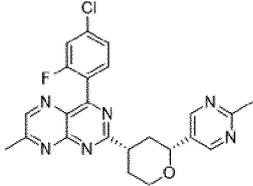
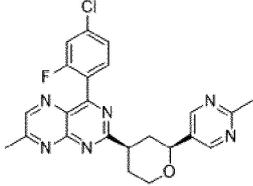
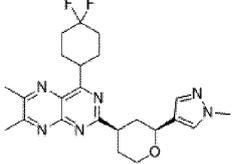
Стадия 1: 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-7-метилптеридин. В 50 мл круглодонную колбу добавляли 2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилптеридин (промежуточное соединение 13) (600 мг, 1,857 ммоль) и 1-циклопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-

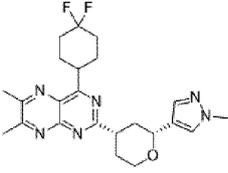
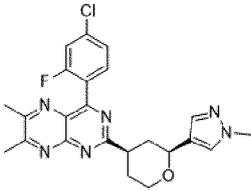
дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 80) (881 мг, 2,79 ммоль) в смеси диоксан;H₂O (9 мл, 5:1 (об./об.)), затем добавляли карбонат калия (513 мг, 3,71 ммоль). Продували реакционную смесь N₂ в течение 10 минут и добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-ДХМ (227 мг, 0,279 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 70°C в течение 3 часов. Фильтровали реакционную смесь через целит, промывали подложку этилацетатом (40 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Хроматография на силикагеле (70% EtOAc в гексане) и последующее растирание с 2 мл ДХМ в 50 мл гексана приводили к получению 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(6-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-7-метилптеридина (350 мг, 0,734 ммоль, выход 39,5%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,81 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,42 (s, 3H), 3,99 (s, 1H), 2,81 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,69 (d, J=4,6 Гц, 3H) 1,01 (s, 3H), 0,92 (t, J=1,0 Гц, 6H). *m/z* (ИЭР, положительный ион): 477,1 (M+H)⁺.

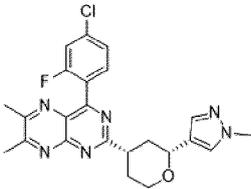
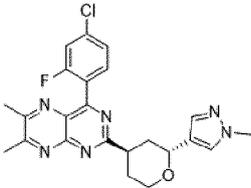
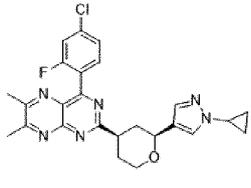
Стадия 2: 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7-метилптеридин. В круглодонную колбу (25 мл) добавляли 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(6-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-7-метилптеридин (20 мг, 0,043 ммоль) и тетрафторборат 1,1'-бис(диизопропилфосфино)ферроцен(1,5-циклооктадиен)родия (I) (20 мг, 0,043 ммоль) в ТГФ (10 мл). Перемешивали реакционную смесь под давлением 14 psi (97 кПа) и отслеживали путем ТСХ (смеси EtOAc/петролейный эфир). После завершения взаимодействия фильтровали смесь через целит и промывали этилацетатом (10 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя 80% EtOAc в гексане, с получением смеси цис- и транс-изомеров 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7-метилптеридина (10 мг, 0,022 ммоль, выход 49,8%) в виде коричневого вязкого вещества. Очищали рацемическую смесь путем хиральной СФХ (колонка Chiralpak AD-H 2×15 см, 5 мкм, 30% EtOH, F=120 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (элюируемый первым пик) 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7-метилптеридина (6 мг, 0,013 ммоль, выход 14%; абсолютную стереохимию присваивали произвольно; относительную стереохимию (цис-/транс-) определяли согласно ЯМР), а также других (примесных) изомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, J= 9,9 Гц, 1H), 7,55 (d, J= 8,3 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,53 (d, J= 9,9 Гц, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,74-3,62 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,31 (d, J= 13,2 Гц, 1H), 2,08 (d, J= 13,1 Гц, 1H), 1,87-1,99 (m, 2H), 1,06-0,96 (m, 2H), 0,94-0,83 (m, 2H). *m/z* (ИЭР, положительный ион): 465,2 (M+H)⁺.

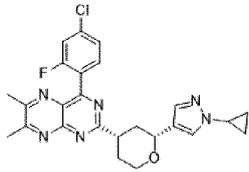
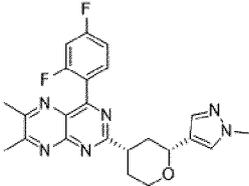
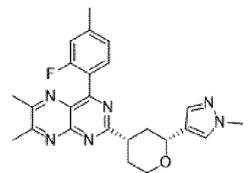
Таблица 6. Соединения 171-203 получали согласно процедуре, описанной в способе 9, следующим образом:

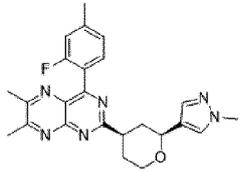
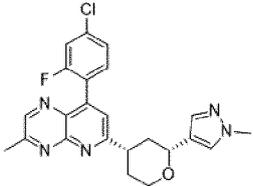
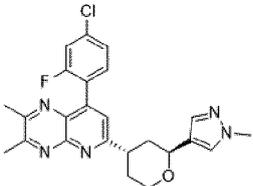
№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
171		<p>4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридирил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p> <p>Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>2-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)пиридин (промежуточное соединение 81)</p>	<p>2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилптеридин (промежуточное соединение 13)</p>
172		<p>4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридирил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p> <p>Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>2-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)пиридин (промежуточное соединение 81)</p>	<p>2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилптеридин (промежуточное соединение 13)</p>

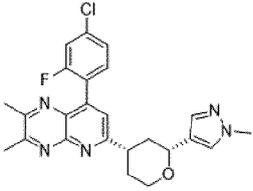
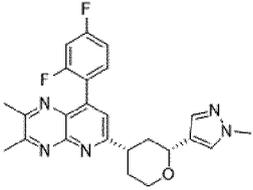
№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
173		<p>4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-5-пиримидинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p> <p>Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>2-метил-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)пиримидин (промежуточное соединение 82)</p>	<p>2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилптеридин (промежуточное соединение 13)</p>
174		<p>4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-5-пиримидинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p> <p>Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>2-метил-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)пиримидин (промежуточное соединение 82)</p>	<p>2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилптеридин (промежуточное соединение 13)</p>
175		<p>4-(4,4-дифторциклогексил)-6,7-диметил-2-</p>	<p>1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-</p>	<p>2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-</p>

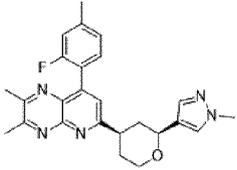
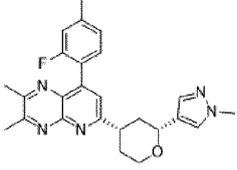
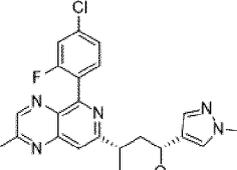
№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
		<p>((2S,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p> <p>Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)</p>	<p>диметилптеридин (промежуточное соединение 49)</p>
176		<p>4-(4,4-дифторциклогексил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p> <p>Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)</p>	<p>2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 49)</p>
177		<p>4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин.</p> <p>Абсолютная стереохимия</p>	<p>1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-</p>	<p>2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение</p>

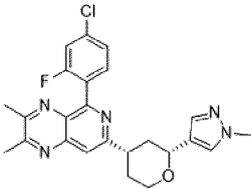
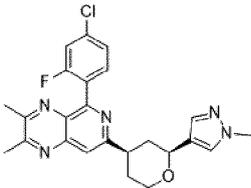
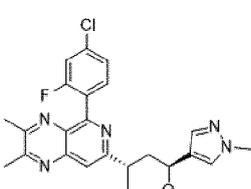
№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
		присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)	16)
178		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)
179		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин	1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)
180		4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S,4R)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6,7-диметилптеридин. Абсолютная стереохимия	1-циклопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)

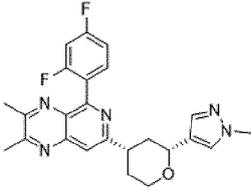
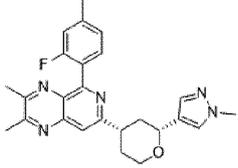
№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
		присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	(промежуточное соединение 80)	
181		4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-диметилптеридин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	1-циклопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (промежуточное соединение 80)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)
182		4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (промежуточное соединение 79)	2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 17)
183		4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин. Абсолютная	1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2H-	2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточно

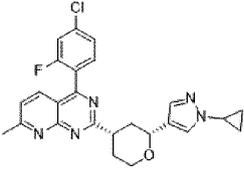
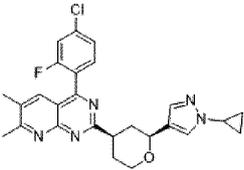
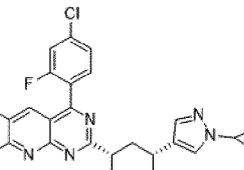
№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
		<p>стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)</p>	<p>е соединение 19)</p>
184		<p>4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)</p>	<p>2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 19)</p>
185		<p>8-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-6-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-б]пиразин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)</p>	<p>6-хлор-8-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метилпиридо[2,3-б]пиразин (промежуточное соединение 28)</p>
186		<p>8-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-6-((2S,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-</p>	<p>1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-</p>	<p>6-хлор-8-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[2,3-</p>

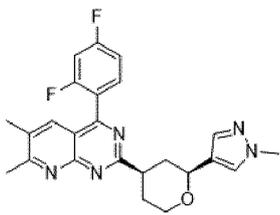
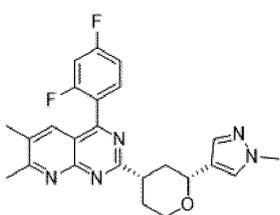
№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
		ил)пиридо[2,3- b]пиразин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)	b]пиразин (промежуточное соединение 29)
187		8-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-6-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3- b]пиразин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)	6-хлор-8-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[2,3- b]пиразин (промежуточное соединение 29)
188		8-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-6-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3- b]пиразин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)	6-хлор-8-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметилпиридо[2,3- b]пиразин (промежуточное соединение 30)

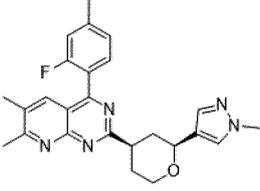
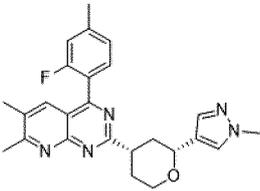
№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
189		<p>8-(2-фтор-4-метилфенил)-2,3-диметил-6-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-b]пиразин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (промежуточное соединение 79)</p>	<p>6-хлор-8-(2-фтор-4-метилфенил)-2,3-диметилпиридо[2,3-b]пиразин (промежуточное соединение 31)</p>
190		<p>8-(2-фтор-4-метилфенил)-2,3-диметил-6-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-b]пиразин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (промежуточное соединение 79)</p>	<p>6-хлор-8-(2-фтор-4-метилфенил)-2,3-диметилпиридо[2,3-b]пиразин (промежуточное соединение 31)</p>
191		<p>5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиразин. Абсолютная стереохимия присвоена</p>	<p>1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (промежуточное</p>	<p>7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиразин (промежуточное соединение 32)</p>

№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
		произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	соединение 79)	
192		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[3,4-б]пиразин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-б]пиразин (промежуточное соединение 33)
193		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[3,4-б]пиразин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-б]пиразин (промежуточное соединение 33)
194		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-	1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-

№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
		ил)пиридо[3,4- b]пиразин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)	b]пиразин (промежуточное соединение 33)
195		5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[3,4- b]пиразин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.	1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)	7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4- b]пиразин (промежуточное соединение 34)
196		5-(2-фтор-4-метилфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[3,4- b]пиразин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР	1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)	7-хлор-5-(2-фтор-4-метилфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4- b]пиразин (промежуточное соединение 35)

№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
197		<p>4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>1-циклопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (промежуточное соединение 80)</p>	<p>2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 37)</p>
198		<p>4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S,4R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>1-циклопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (промежуточное соединение 80)</p>	<p>2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 40)</p>
199		<p>4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин.</p>	<p>1-циклопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2H-пиран-2-ил)-</p>	<p>2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение</p>

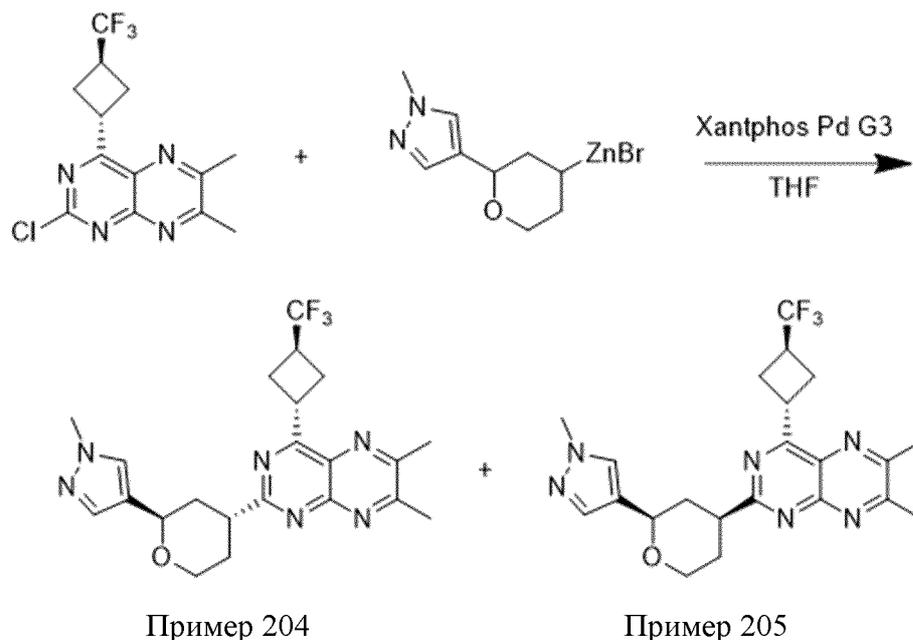
№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
		<p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>1Н-пиразол (промежуточное соединение 80)</p>	<p>40)</p>
200		<p>4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)</p>	<p>2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 41)</p>
201		<p>4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)</p>	<p>2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 41)</p>

№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
202		<p>4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)</p>	<p>2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 42)</p>
203		<p>4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия (цис-/транс-) определена согласно ЯМР.</p>	<p>1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 79)</p>	<p>2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 42)</p>

Способ 10

Пример 204: 6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин; и

Пример 205: 6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин



В 10 мл пробирку добавляли Xantphos Pd G3 (1,46 мг, 0,023 ммоль) и 2-хлор-6,7-диметил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (промежуточное соединение 59) (89,6 мг, 0,283 ммоль). 3 раза вакуумировали пробирку и наполняли N_2 . Добавляли 0,2 мл ТГФ, затем бромид (2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 74, 1476 мкл, 0,339 ммоль). Перемешивали смесь при 50°C в течение 5 часов, и суспензия превращалась в коричневый раствор. Концентрировали смесь, добавляли ДХМ и гасили реакцию H_2O и 2н. HCl. Экстрагировали водный слой ДХМ и концентрировали объединенные органические слои. Хроматография на силикагеле (2%-60% смеси EtOAc/EtOH 3/1 в 10% ДХМ в гептане) приводила к получению 6,7-диметил-2-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридина (28 мг, 0,063 ммоль, выход 22,17%) в виде смеси диастереомеров. Очищали смесь путем СФХ (колонка Chiralpak IG 2×25 см, 5 мкм; 30% EtOH, F=80 мл/мин) с получением 2 из 4 возможных диастереомеров:

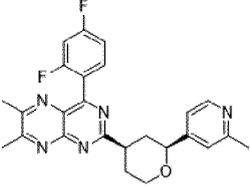
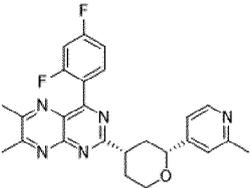
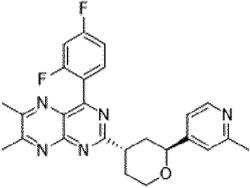
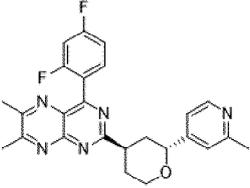
Пик 1: 6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (3,45 мг, э.и. >99%). 1H ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц) δ 7,5-7,6 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,9-5,0 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 5H), 3,69 (квинт., 1H, J=5,5 Гц), 3,1-3,3 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 11H), 2,4-2,6 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,1-2,3 (m, 1H). m/z (ИЭР, положительный ион): 447,0 (M+H)⁺. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.

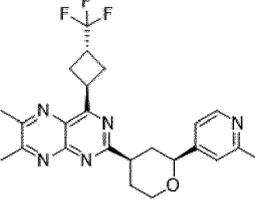
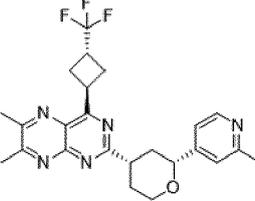
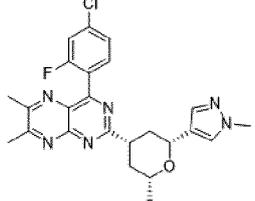
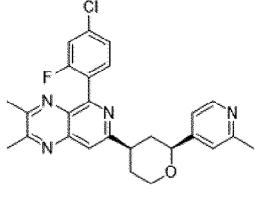
Пик 2: 6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (9,83 мг, э.и. >99%) 1H ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц) δ 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,91 (квинт., 1H, J=8,1 Гц), 4,60 (dd, 1H, J=1,8, 11,4 Гц), 4,3-4,3 (m, 1H), 3,8-3,9 (m, 4H), 3,4-3,6 (m, 1H), 3,1-3,3 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,6-2,8 (m, 7H), 2,45 (ушир.d, 1H, J=13,4 Гц), 2,1-2,3 (m, 3H). m/z (ИЭР, положительный ион): 447,0 (M+H)⁺. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная

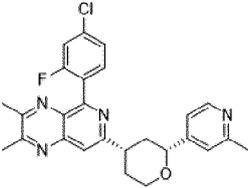
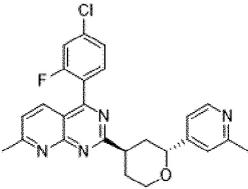
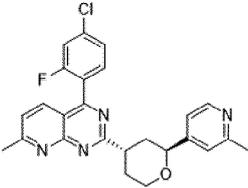
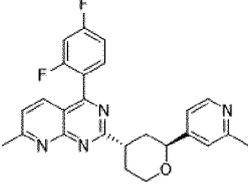
стереохимия определена согласно ЯМР.

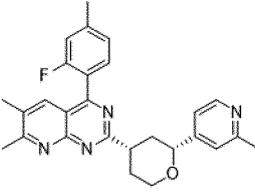
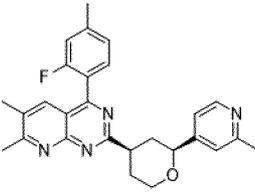
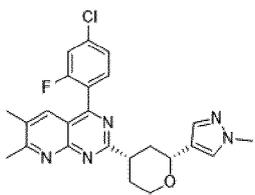
Таблица 7. Соединения 206-230 получали согласно процедуре, описанной в способе 10, следующим образом:

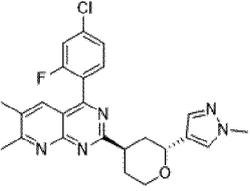
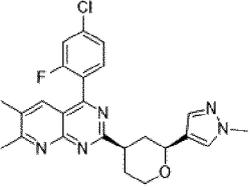
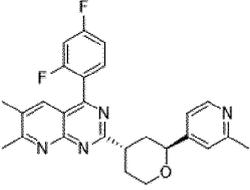
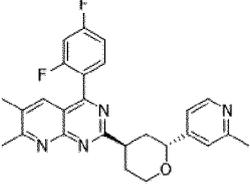
№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
206		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)
207		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)
208		4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2R,4S)-2-(2-метокси-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6,7-диметилптеридин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	бромид (2-(2-метоксипиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 76)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)
209		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-5-пиримидинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена	бромид (2-(2-метилпиримидин-5-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 77)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)

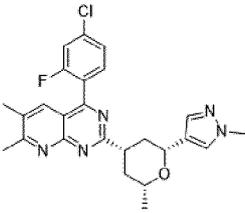
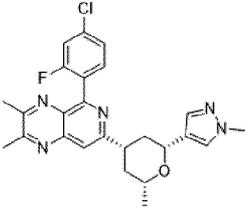
№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
210		<p>4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.</p>	<p>бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)</p>	<p>2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 17)</p>
211		<p>4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.</p>	<p>бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)</p>	<p>2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 17)</p>
212		<p>4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.</p>	<p>бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)</p>	<p>2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 17)</p>
213		<p>4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.</p>	<p>бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)</p>	<p>2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 17)</p>

№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
214		<p>6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p> <p>Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.</p>	<p>бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)</p>	<p>2-хлор-6,7-диметил-4-((транс)-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (промежуточное соединение 59)</p>
215		<p>6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p> <p>Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.</p>	<p>бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)</p>	<p>2-хлор-6,7-диметил-4-((транс)-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (промежуточное соединение 59)</p>
216		<p>4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S,6R)-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p> <p>Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.</p>	<p>бромид (2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 78)</p>	<p>2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 16)</p>
217		<p>5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиразин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p>	<p>бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)</p>	<p>7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиразин (промежуточное соединение 16)</p>

№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
		Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	75)	ное соединение 33)
218		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[3,4-б]пиразин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-б]пиразин (промежуточное соединение 33)
219		4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2R,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-д]пиримидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилпиридо[2,3-д]пиримидин (промежуточное соединение 37)
220		4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-д]пиримидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилпиридо[2,3-д]пиримидин (промежуточное соединение 37)
221		4-(2,4-дифторфенил)-7-метил-2-((2S,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-	бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-	2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилпиридо

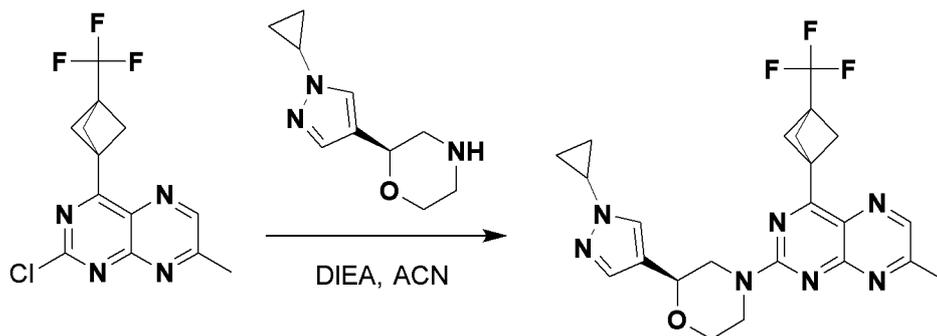
№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
		ил)пиридо[2,3-d]пиримидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)	[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 38)
222		4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)	2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 42)
223		4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)	2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 42)
224		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена	бромид 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное

№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
		согласно ЯМР.		соединение 40)
225		<p>4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p> <p>Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.</p>	<p>бромид 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)цинка (II)</p>	<p>2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 40)</p>
226		<p>4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p> <p>Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.</p>	<p>бромид 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)цинка (II)</p>	<p>2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 40)</p>
227		<p>4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин.</p> <p>Абсолютная стереохимия присвоена произвольно.</p> <p>Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.</p>	<p>бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)</p>	<p>2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 41)</p>
228		<p>4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-</p>	<p>бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-</p>	<p>2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилпир</p>

№ пр.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
		ил)пиридо[2,3-d]пиримидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	ил)цинка (II) (промежуточное соединение 75)	идо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 41)
229		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S,6R)-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	бромид (2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 78)	2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (промежуточное соединение 40)
230		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S,6R)-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиазин. Абсолютная стереохимия присвоена произвольно. Относительная стереохимия определена согласно ЯМР.	бромид (2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II) (промежуточное соединение 78)	7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиазин (промежуточное соединение 33)

Пример 231: (S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин-2-ил)морфолин

Промежуточное соединение 109

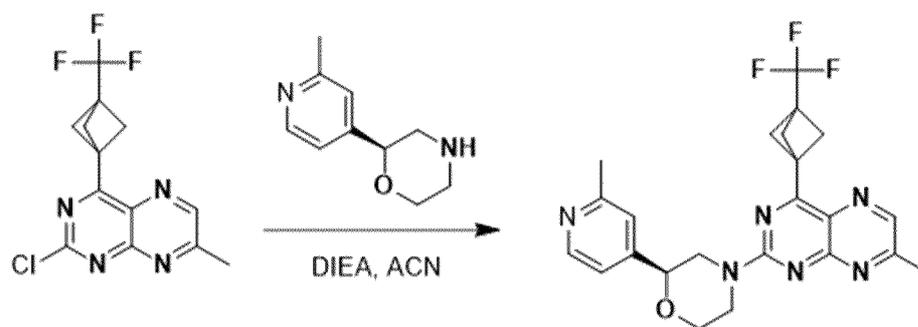


Промежуточное соединение 108

Пример 231

В пробирку объемом 1 драм (3,7 мл) помещали 2-хлор-7-метил-4-(3-трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин (43,4 мг, 0,138 ммоль, промежуточное соединение 108) и (S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (32,0 мг, 0,165 ммоль, промежуточное соединение 109). Помещали в пробирку вкладыш магнитной мешалки и добавляли ацетонитрил (690 мкл), затем N, N-диизопропилэтиламин (53,5 мг, 72,3 мкл, 0,414 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Оставляли смесь перемешиваться при 24°C и отслеживали в разные моменты времени путем ЖХМС. После обнаружения достаточной конверсии обрывали реакцию, выделяли неочищенный продукт и очищали, как описано в способе 1, с получением (S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(7-метил-4-(3-трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин-2-ил)морфолина (22,5 мг, 0,0478 ммоль, выход 35%). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,53-8,56 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,76 (ушир. d, J=12,53 Гц, 1H), 4,62 (ушир. s, 1H), 4,49 (dd, J=10,35, 2,72 Гц, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,14-3,25 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,57 (s, 6H), 1,19-1,32 (m, 1H), 0,93-1,05 (m, 5H). m/z (ИЭР, положительный ион): 472,0 (M+H)⁺.

Пример 232: (S)-4-(7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин-2-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин



Промежуточное соединение 108

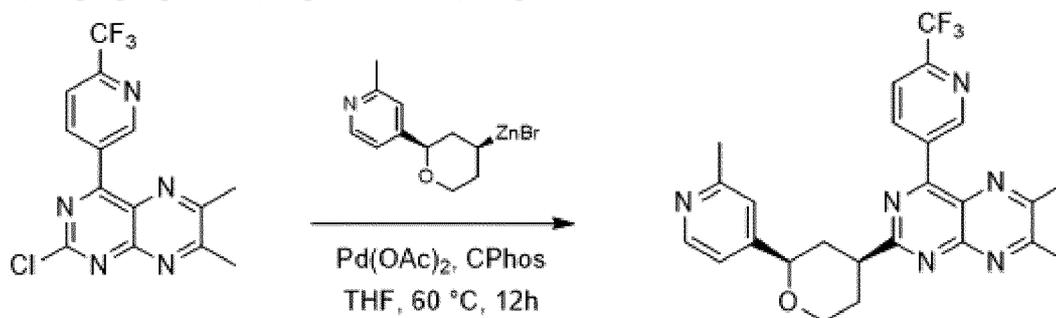
Пример 232

В пробирку объемом 1 драм (3,7 мл) помещали 2-хлор-7-метил-4-(3-трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин (43,4 мг, 0,138 ммоль, промежуточное соединение 108) и (S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (29,5 мг, 0,165 ммоль, Syngene). Помещали в пробирку вкладыш магнитной мешалки и добавляли ацетонитрил (690 мкл),

затем N, N-диизопропилэтиламин (53,5 мг, 72,3 мкл, 0,414 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation). Оставляли смесь перемешиваться при 24°C и отслеживали в разные моменты времени путем ЖХМС. После обнаружения достаточной конверсии обрывали реакцию, выделяли неочищенный продукт и очищали, как описано в способе 1, с получением (S)-4-(7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин-2-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолина (11,7 мг, 0,0256 ммоль, выход 18,5%). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,56 (s, 1H), 8,43-8,51 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 4,87 (ушир.d, J=11,63 Гц, 1H), 4,61 (ушир.dd, =10,44, 2,45 Гц, 1H), 4,15 (ушир.dd, J=11,90, 2,27 Гц, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 2,98-3,10 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,58 (s, 5H), 2,52-2,53 (m, 1H), 2,43-2,49 (m, 1H), 0,97-1,07 (m, 1H). m/z (ИЭР, положительный ион): 457,0 (M+H)⁺.

Способ 37

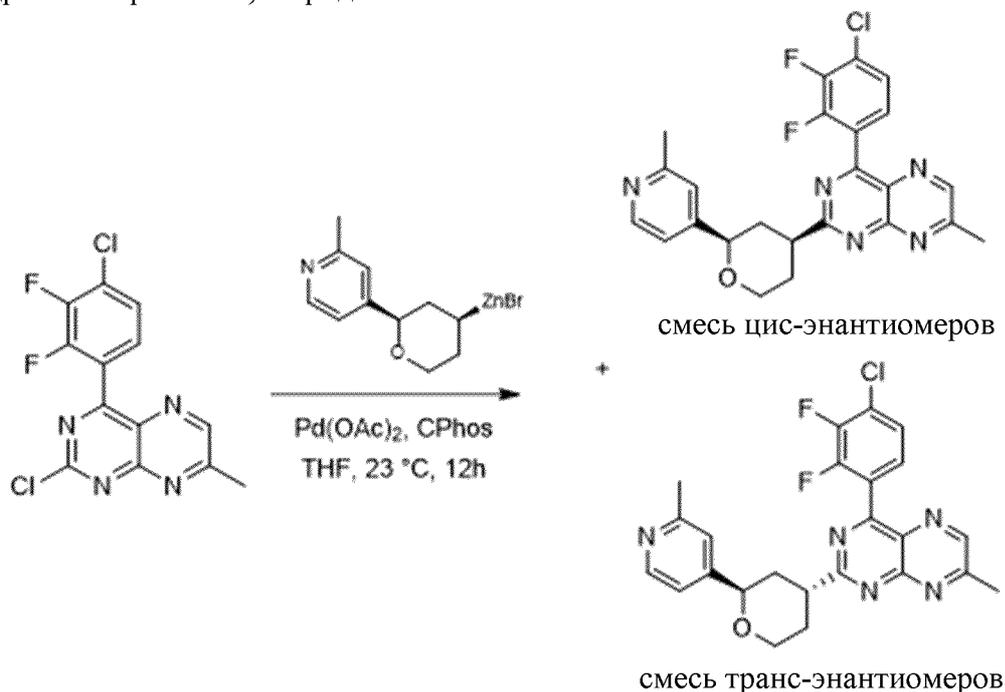
Пример 309: 6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)птеридин



В высушенную пламенем пробирку для микроволнового реактора помещали 2-хлор-6,7-диметил-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)птеридин (105 мг, 308 мкмоль), CPhos (25,8 мг, 59,0 мкмоль) и ТГФ (2,70 мл). Дегазировали реакционную смесь в течение 5 минут аргоном, затем по каплям добавляли бромид ((2S,4S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II) (1,54 мл, 384 мкмоль). Герметично закрывали реакционную пробирку и погружали в предварительно нагретую масляную баню при 60°C. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 60°C. Когда анализ ЖХМС свидетельствовал о полной конверсии, охлаждали реакционную смесь до к.т., разбавляли EtOAc (5 ил) и пропускали через подложку с диоксидом кремния (1 см). Промывали диоксид кремния EtOAc (10 мл), затем 10% MeOH в CH₂Cl₂. Удаляли летучие вещества в вакууме и очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (колонка Isco RediSep® 24 г, использовали градиент от 50% EtOAc в CH₂Cl₂ до 100% EtOAc, затем 5 CV (объем колонки) 10% MeOH в CH₂Cl₂). Упаривали выбранные фракции с получением целевого 6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)птеридина (57,2 мг, 39%). ЖХМС: m/z (ИЭР) [M+H]⁺ 481,20, t_R=1,302 мин. ¹H ЯМР, основной диастереомер (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ_H 1,77 (1H, q, J=12,2 Гц), 2,06-1,93 (1H, m), 2,16 (1H, d, J=13,1 Гц), 2,44 (3H, s), 2,73 (3H, s), 2,78 (3H, s), 3,59 (1H, t, J=11,6 Гц), 3,80 (1H, t, J=11,8 Гц), 4,25 (1H, dd, J=11,3, 4,2 Гц), 4,62 (1H, d, J=11,2 Гц), 7,19 (1H, d, J=5,3 Гц), 7,27 (1H, s), 8,15 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,37 (1H, d, J=5,3 Гц), 8,90 (1H, d, J=8,2 Гц), 9,59 (1H, s).

Способ 38

Пример 394: 4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-7-метил-2-((2R,4S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин

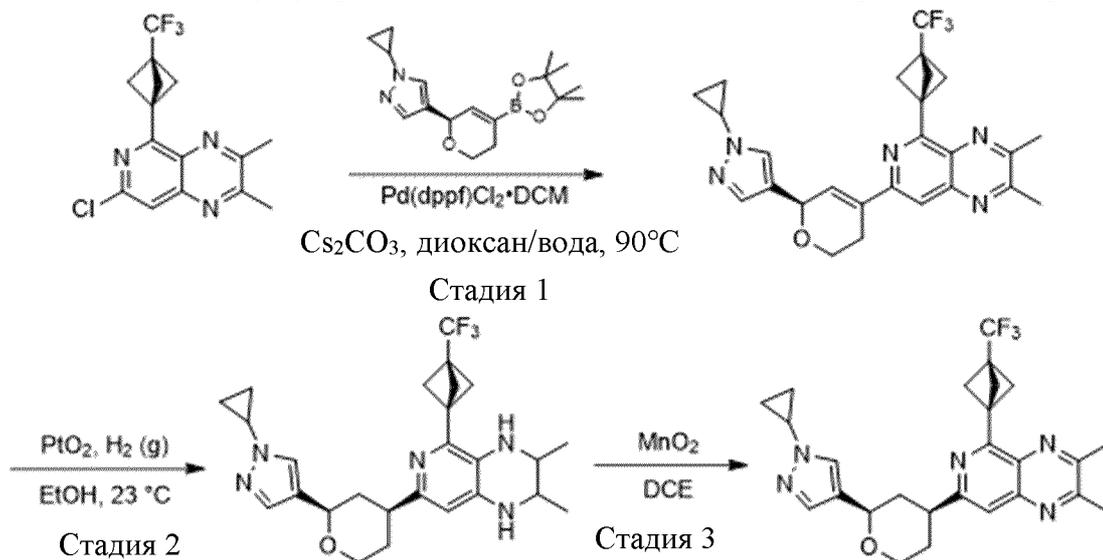


В высушенную пламенем 50 мл пробирку для микроволнового реактора добавляли 2-хлор-4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-7-метилптеридин (100 мг, 0,306 ммоль), ацетат палладия (6,9 мг, 0,0306 ммоль), C-Phos (0,200 экв., 27 мг, 0,0611 ммоль) и ТГФ (3,5 мл). Дегазировали реакционную смесь в течение 5 минут в атмосфере N_2 и по каплям добавляли раствор бромида бром-[2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]цинка (0,17 М в ТГФ) (1,8 мл, 0,3057 ммоль) в течение 30 минут. Перемешивали смесь при 22°C в течение 2 часов. Гасили реакцию, добавляя нас. NaHCO_3 (20 мл), и экстрагировали реакционную смесь ДХМ (50 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над Na_2SO_4 и удаляли растворитель в вакууме. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (колонка Isco RediSep® 40 г) с использованием EtOAc и гексанов (0-100%), затем MeOH и ДХМ (0-10%) с получением твердого вещества (100 мг), которое дополнительно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка Gemini® 5 мкм NX-C18 110 Å, 100×30 мм) с использованием MeOH и водного 10 mM формиата аммония с получением 4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-7-метил-2-[*рац.*-(2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]птеридина в виде смеси *цис*-диастереомеров (32,3 мг, 22%) и 4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-7-метил-2-[*рац.*-(2R,4R)-2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]птеридина в виде смеси *транс*-диастереомеров (2,8 мг, 2%). *Цис*-изомеры: ИЭР-МС (m/z): 468,20 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, ЖХ-РТ: 1,307 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 8,81 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,55 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,34 (dd, $J=10,6, 3,8$ Гц, 1H), 3,84 (td, $J=11,7, 3,2$ Гц, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm -133,01 (s), -138,66 (s). *Транс*-изомеры: ^1H

ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ ppm 8,85 (s, 1H), 8,42 (d, *J*=5,5 Гц, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (d, *J*=4,7 Гц, 1H), 4,78 (dd, *J*=9,6, 2,4 Гц, 1H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,90 (td, *J*=11,3, 2,5 Гц, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,52 (s, 2H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 1H).

Способ 39

Пример 392: 7-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-диметил-5-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[3,4-*b*]пиазин



Стадия 1: В раствор 7-хлор-2,3-диметил-5-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пиридо[3,4-*b*]пиазина (490 мг, 1,50 ммоль, промежуточное соединение 114) и 1-циклопропил-4-[(6*R*)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-6-ил]пиразола (520 мг, 1,64 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (1461 мг, 4,49 ммоль), воду (1 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (109 мг, 0,150 ммоль). Затем перемешивали смесь при 90°C в течение ночи. После завершения охлаждали смесь до кт и разбавляли EtOAc. Затем промывали органический слой водой, после этого солевым раствором и сушили над MgSO₄, фильтровали через слой диоксида кремния и концентрировали в вакууме. Затем очищали остаток путем флэш-хроматографии смесями ДХМ/EtOAc с градиентом (20%-100%) с получением целевого вещества (560 мг, 75%) в виде светло-желтой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*): δ ppm 7,69 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,18 (1H, s), 5,42 (1H, d, *J*=2,9 Гц), 4,09-4,16 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,54-3,60 (1H, m), 2,74 (4H, s), 2,73 (3H, s), 2,67 (1H, m), 2,62 (6H, s), 1,10-1,13 (2H, m), 0,97-1,03 (2H, m).

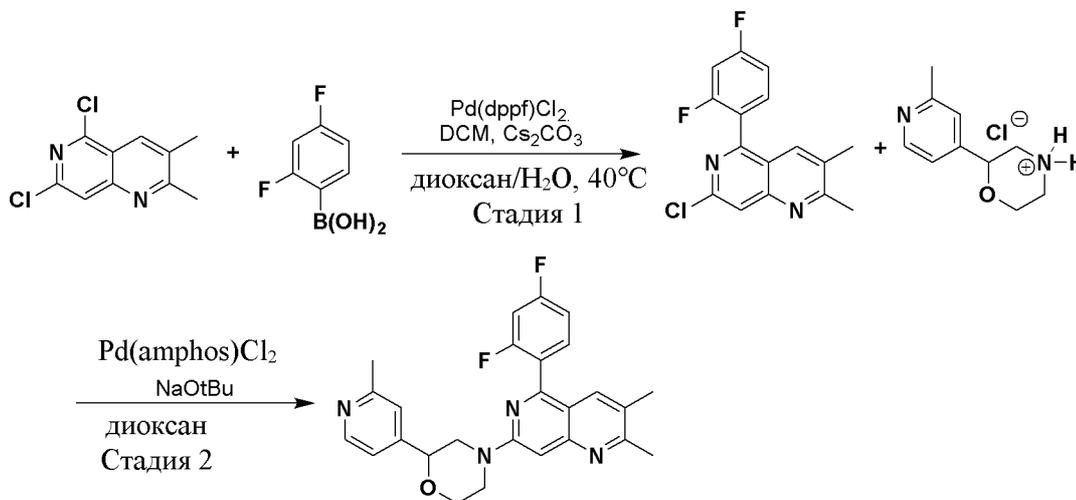
Стадия 2: В атмосфере аргона в колбу, содержащую 2,3-диметил-7-[(6*R*)-6-(1-циклопропилпиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил]-5-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пиридо[3,4-*b*]пиазин (1,00 экв., 254 мг, 0,528 ммоль) в этаноле (8 мл), добавляли PtO₂ (0,710 экв., 85 мг, 0,374 ммоль). Продували систему водородом и перемешивали в течение ночи под давлением 1 атм H₂. Когда анализы ЖХМС и ¹H ЯМР свидетельствовали о завершении взаимодействия, разбавляли смесь EtOAc, фильтровали через целит и упаривали. Использовали неочищенное вещество на следующей стадии без

дополнительной очистки.

Стадия 3: В атмосфере аргона в колбу, содержащую 2,3-диметил-7-[(2*R*,4*S*)-2-(1-циклопропилпиразол-4-ил)тетрагидропиран-4-ил]-5-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,4-*b*]пиразин (1,00 экв., 254 мг, 0,521 ммоль) в ДХЭ (5 мл), добавляли MnO₂ (20,1 экв., 900 мг, 10,5 ммоль). Затем перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 50°C. После завершения охлаждали смесь до к.т., разбавляли EtOAc и фильтровали через слой диоксида кремния, и выпаривали растворитель в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии смесями ДХМ/EtOAc с градиентом 35%-100% с получением целевого вещества в виде смеси диастереомеров 11:1. Дополнительная очистка путем обращенно-фазовой хроматографии на колонке Gemini® 5 мкм NX-C18 110 Å, 100×30 мм с использованием смесей метанол/вода (10 mM формиат аммония) с градиентом 55%-75% приводила к получению целевого продукта (113 мг, 45%) в виде белого твердого вещества после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*): δ ppm 7,54 (1H, s), 7,48 (2H, s), 4,55 (1H, d, *J*=11,2 Гц), 4,25 (1H, d, *J*=11,4 Гц), 3,84-3,78 (1H, m), 3,59-3,53 (1H, m), 3,22 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,73 (3H, s), 2,61 (6H, s), 2,30 (1H, d, *J*=13,1 Гц), 2,02-1,95 (3H, m), 1,10 (2H, m), 1,04-0,97 (2H, m). ЖХМС: *m/z* (ИЭР) [M+H]⁺ 484,2

Способ 40

Пример 346: 4-(5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-1,6-нафтиридин-7-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин



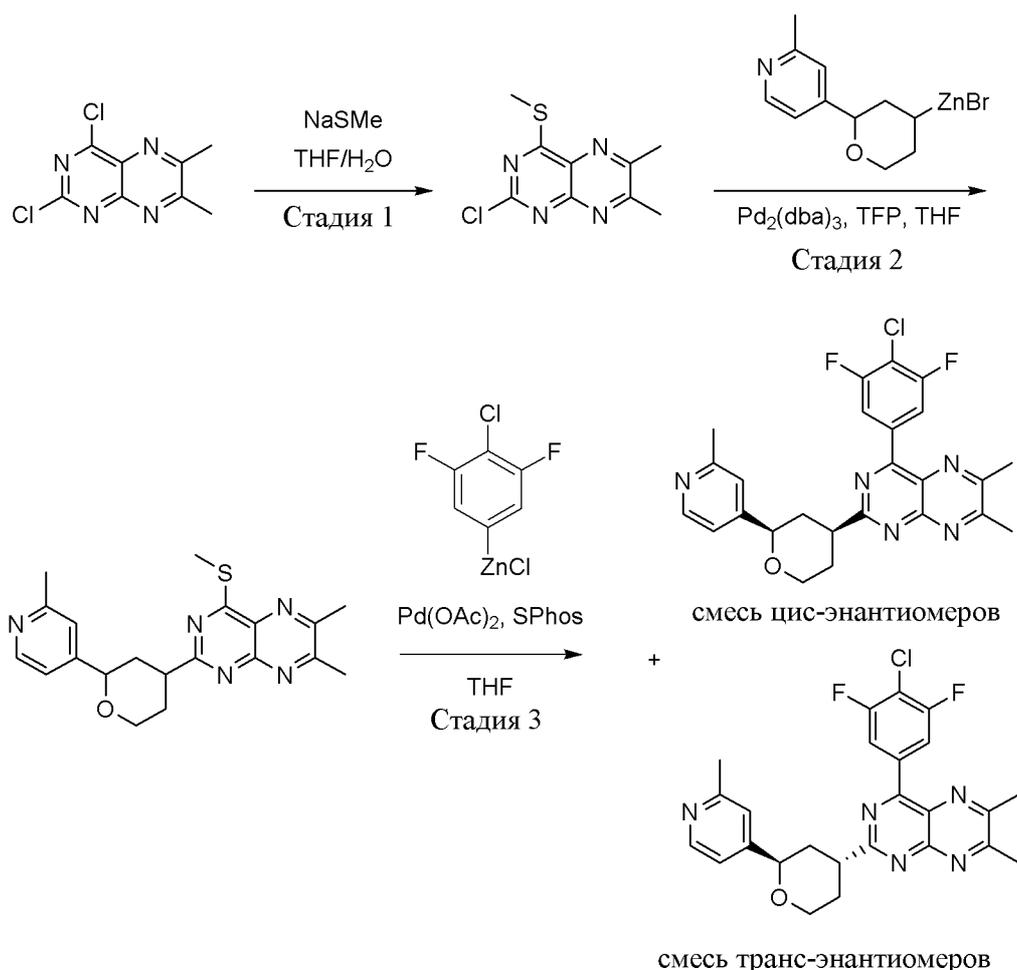
Стадия 1: В 50 мл пробирку для микроволнового реактора помещали (2,4-дифторфенил)бороновую кислоту (556 мг, 3,52 ммоль), 5,7-дихлор-2,3-диметил-1,6-нафтиридин (800 мг, 3,52 ммоль), карбонат цезия (3,44 г, 10,6 ммоль), 1,4-диоксан (16 мл) и воду (4,8 мл). Дегазировали реакционную смесь азотом в течение 10 минут. Добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (144 мг, 0,176 ммоль) и грели смесь при 40°C в течение 1 часа. Охлаждали смесь до к.т. и разбавляли ДХМ (50 мл) и водой (10 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (2×25 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (80 г картридж SilicaSep) с использованием EtOAc и

гексанов (30-40%) с получением 7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-1,6-нафтиридина (660 мг, 2,17 ммоль, 62%) в виде твердого вещества. ИЭР-МС (m/z): 305,1 $[M+H]^+$, ЖХ-РТ: 2,09 мин. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,70 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,62-7,53 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ ppm -107,43 (s), -109,37 (s).

Стадия 2: Проводили три цикла вакуумирования/наполнения азотом смеси 7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-1,6-нафтиридина (50 мг, 0,164 ммоль), хлорида 2-(2-метил-4-пиридил)морфолин-4-ия (36 мг, 0,169 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (63 мг, 0,658 ммоль) и $Pd(amphos)Cl_2$ (12 мг, 0,0164 ммоль) в 10 мл пробирке для микроволнового реактора. Добавляли 1,4-диоксан (2,5 мл) и перемешивали смесь при 80°C в течение 5 часов. Охлаждали смесь до к.т. и разбавляли $EtOAc$ (50 мл) и водой (20 мл). Разделяли слои и экстрагировали водный слой $EtOAc$ (2×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (SilicaSep® 24 г картридж) с использованием $MeOH$ и дихлорметана (20-30%) с получением маслянистого вещества, которое дополнительно очищали путем обращенно-фазовой хроматографии на системе препаративной ВЭЖХ АССQ (колонка Gemini 150 \times 30 мм C18) с использованием ацетонитрила и воды (80-90%) с получением 4-[5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-1,6-нафтиридин-7-ил]-2-(2-метил-4-пиридил)морфолина (19 мг, 0,0410 ммоль, 25%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС (m/z): 447,20 $[M+H]^+$, ЖХ-РТ: 2,313 мин. 1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm 8,45 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,18 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,12-6,98 (m, 3H), 4,64 (dd, $J=10,4, 2,5$ Гц, 1H), 4,46 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,25-4,16 (m, 2H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,85 (dd, $J=12,7, 10,6$ Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm -109,71 (s), -110,69 (s).

Способ 41

Примеры 389 и 390: 4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-6,7-диметил-2-[(2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]птеридин и 4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-6,7-диметил-2-[(2R,4R)-2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]птеридин



Стадия 1: В 100 мл круглодонную колбу помещали 2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (3,00 г, 13,1 ммоль) и ТГФ (40 мл). Охлаждали раствор до -10°C и по каплям добавляли суспензию NaSMe (1,01 г, 14,4 ммоль) в воде (5 мл). Нагревали реакционную смесь до к.т. и перемешивали в течение 17 часов. Разбавляли смесь ДХМ (50 мл) и водой (10 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (2×10 мл). Сушили объединенные органические слои над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле (80 г колонка SilicaSep) с использованием EtOAc и гексанов (50-60%) с получением 2-хлор-6,7-диметил-4-метилсульфанилптеридина (1,92 г, 7,98 ммоль, 61%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ИЭР-МС (m/z+): 241,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ЖХ-РТ: 2,907 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 2,79 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

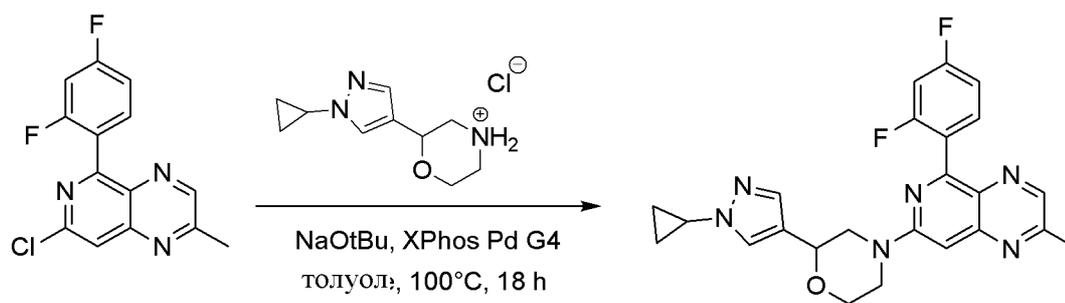
Стадия 2: В 50 мл пробирку для микроволнового реактора помещали раствор 2-хлор-6,7-диметил-4-метилсульфанилптеридина (600 мг, 2,49 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (36 мг, 0,0626 ммоль) и три(2-фурил)фосфина (30 мг, 0,129 ммоль) в ТГФ (12 мл) и проводили три цикла вакуумирования/наполнения азотом. Затем по каплям добавляли раствор бромида бром-[2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]цинка (0,16 М в ТГФ, 23 мл, 3,74 ммоль) при 25°C и перемешивали смесь в течение 44 часов. Разбавляли смесь ДХМ (100 мл) и нас. NaHCO_3 (20 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (2×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и

концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (SilicaSep 40 г картридж) с использованием EtOAc и гексанов (0-100%), затем MeOH и ДХМ (5-15%) с получением маслянистого вещества, которое дополнительно очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (30 г картридж C-18) с использованием ацетонитрила и 0,1% водной муравьиной кислоты с получением 6,7-диметил-2-[2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]-4-метилсульфанилптеридина (255 мг, 0,655 ммоль, 26%) в виде твердого вещества. ИЭР-МС (m/z): 382,10 $[M+H]^+$, ЖХ-РТ: 2,136 мин. 1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm 8,41 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 1H).

Стадия 3: В высушенную пламенем 50 мл пробирку для микроволнового реактора добавляли 6,7-диметил-2-[2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]-4-метилсульфанилптеридин (122 мг, 0,320 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (1,8 мг, 0,0080 ммоль), SPhos (6,6 мг, 0,016 ммоль) и ТГФ (1 мл). Дегазировали смесь в течение 5 минут в атмосфере N_2 и по каплям добавляли раствор хлорида хлор-(4-хлор-2,3-дифторфенил)цинка (0,089 М в ТГФ) (5,3 мл, 0,4797 ммоль) при 25°C в течение 30 минут. Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Гасили реакцию, добавляя нас. $NaHCO_3$ (20 мл), и экстрагировали реакционную смесь ДХМ (50 мл). Экстрагировали водный слой (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над Na_2SO_4 и удаляли растворитель в вакууме. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (колонка Isco RediSep® 40 г) с использованием EtOAc и гексанов (0-100%), затем MeOH и ДХМ (10-20%) с получением твердого вещества (34 мг), которое дополнительно очищали путем препаративной ВЭЖХ (Gemini® 5 мкм NX-C18 110 Å, 100×30 мм) с использованием MeOH и водного бикарбоната аммония с получением смеси *цис*-изомеров 4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-6,7-диметил-2-[*рац.*-(2*R*,4*S*)-2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]птеридина (14 мг, 0,0277 ммоль, 9%) в виде одного пика и смеси *транс*-изомеров 4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-6,7-диметил-2-[*рац.*-(2*R*,4*R*)-2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]птеридина (4,5 мг, 0,00907 ммоль, 3%) в виде другого пика. *Цис*-изомеры: ИЭР-МС (m/z): 482,2 $[M+H]^+$, ЖХ-РТ: 1,598 мин. 1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm 8,41 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,56 (dd, $J=11,3, 1,1$ Гц, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 2H), 2,01-1,88 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm -113,77 (s), -113,80 (s). *Транс*-изомеры: ИЭР-МС (m/z): 482,2 $[M+H]^+$, ЖХ-РТ: 1,560 мин. 1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm 8,42 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,35 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,69-4,57 (m, 2H), 4,40-4,33 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm -113,54 (s), -113,56 (s).

Способ 42

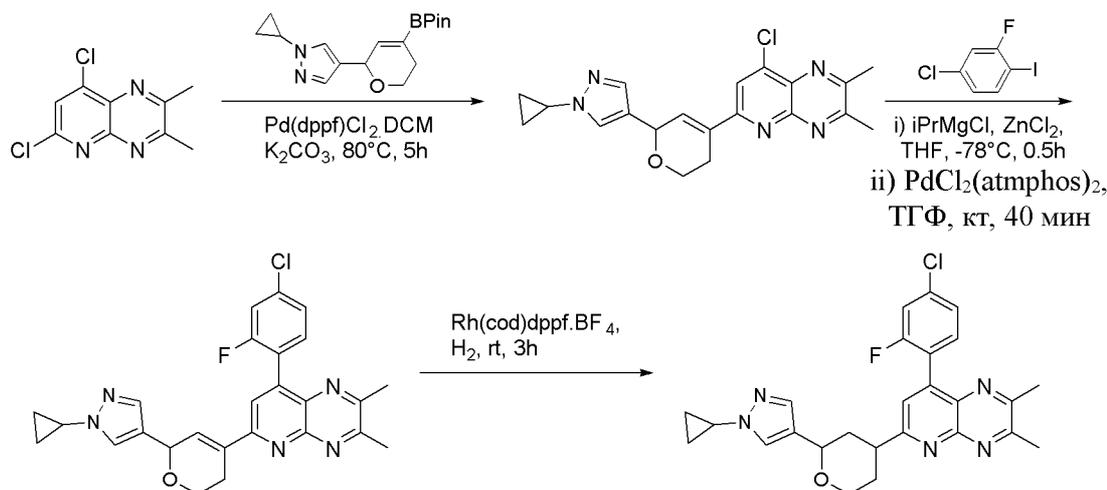
Пример 341: 2-(1-циклопропилпиразол-4-ил)-4-[5-(2,4-дифторфенил)-2-метилпиридо[3,4-*b*]пиразин-7-ил]морфолин



В смесь 7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-2-метилпиридо[3,4-*b*]пиазина (90 мг, 0,309 ммоль), хлорида 2-(1-циклопропилпиазол-4-ил)морфолин-4-ия (85 мг, 0,370 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (26 мг, 0,269 ммоль) в толуоле (2,5 мл) добавляли XPhos Pd G4 (19 мг, 0,022 ммоль). Нагревали смесь до 100°C и перемешивали в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до к.т. и добавляли воду. Отфильтровывали твердое вещество через целит и промывали EtOAc. Экстрагировали продукт из фильтрата при помощи EtOAc и промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 20-100% смесями EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения 2-(1-циклопропилпиазол-4-ил)-4-[5-(2,4-дифторфенил)-2-метилпиридо[3,4-*b*]пиазин-7-ил]морфолина (65 мг, 0,138 ммоль, выход 45%) в виде оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,51 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (td, *J*=8,4, 6,6 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (td, *J*=9,8, 2,5 Гц, 1H), 7,23 (td, *J*=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,56 (dd, *J*=10,4, 2,7 Гц, 1H), 4,41 (d, *J*=13,2 Гц, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 4,09-3,86 (m, 1H), 3,89-3,52 (m, 2H), 3,21-2,84 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,11-0,98 (m, 2H), 0,98-0,89 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР⁺) *m/z*=449,2 [M+H]⁺

Способ 44

Пример 402: 8-(4-хлор-2-фторфенил)-6-(2-(1-циклопропил-1H-пиазол-4-ил)тетрагидро-2H-пиазан-4-ил)-2,3-диметилпиридо[2,3-*b*]пиазин



Стадия 1: В раствор 6,8-дихлор-2,3-диметилпиридо[2,3-*b*]пиазина (1 г, 4,4 ммоль) в диоксане (20 мл) и H₂O (4 мл) добавляли 1-циклопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (1,4 г, 4,4 ммоль) и K_2CO_3 (1,8 г, 13 ммоль) и продували реакционную смесь азотом. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot ДХМ$ (0,29 г, 0,36 ммоль) и грели реакционную смесь при $80^\circ C$ в течение 5 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до КТ и отслеживали путем ЖХМС. После завершения экстрагировали водный слой этилацетатом (3×200 мл), сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ : ЭА=1:1) с получением 8-хлор-6-(6-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[2,3-б]пиазина (1,3 г, 76%) в виде пурпурного твердого вещества. ЖХМС: $(M+H)^+ = 382,0$;

Стадия 2: В 250 мл круглодонную колбу добавляли 4-хлор-2-фтор-1-йодбензол (2,2 г, 8,6 ммоль) в ТГФ (40 мл). Охлаждали смесь до $-40^\circ C$, по каплям добавляли $iPrMgCl$ (4,7 мл, 9,5 ммоль) (2 М раствор в ТГФ) и перемешивали в течение 30 минут при $-40^\circ C$, затем охлаждали реакционную смесь до $-78^\circ C$. После этого по каплям добавляли $ZnCl_2$ (4,3 мл, 8,6 ммоль) (2 М раствор в ТГФ) и оставляли реакционную смесь нагреваться до КТ, добавляли 40 мл ТГФ и перемешивали в течение 10 минут с получением йодида (4-хлор-2-фторфенил)цинка (II), который непосредственно использовали для следующего взаимодействия.

В 250 мл 3-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в атмосфере N_2 , помещали 8-хлор-6-(6-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[2,3-б]пиазин (1,1 г, 2,9 ммоль) и $PdCl_2(AtmPhos)_2$ (0,1 г, 0,14 ммоль) в ТГФ (10 мл). Перемешивали реакционную смесь и добавляли йодид (4-хлор-2-фторфенил)цинка (II) (2,2 г, 8,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 40 минут и отслеживали путем ЖХМС. После завершения гасили реакцию H_2O (200 мл). Экстрагировали водный слой ЭА (3×200 мл), сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ : ЭА=1:1) с получением 8-(4-хлор-2-фторфенил)-6-(6-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[2,3-б]пиазина (900 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $(M+H)^+ = 476,0$.

Стадия 3: В раствор 8-(4-хлор-2-фторфенил)-6-(6-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[2,3-б]пиазина (400 мг, 0,84 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли $Rh(cod)dppf.BF_4$ (122 мг, 0,17 ммоль) и продували реакционную смесь водородом в течение 3 часов при комнатной температуре. Отслеживали прохождение взаимодействия путем ЖХМС. После завершения взаимодействия упаривали реакционную смесь при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (ПЭ : ЭА=1:2) с получением 8-(4-хлор-2-фторфенил)-6-(2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[2,3-б]пиазина (123 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $(M+H)^+ = 478,0$.

Таблица 8. Данные анализа соединений согласно примерам 1-232

№ пр.	ЯМР	M+H
1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,53 (s, 1 H), 7,74 (br d, J=8,2 Гц, 2 H), 7,64 (dd, J=9,8, 1,8 Гц, 1 H), 7,41-7,54 (m, 2 H), 4,77 (br d, J=12,6 Гц, 1 H), 4,64 (br d, J=13,6 Гц, 1 H), 4,54 (br d, J=8,3 Гц, 1 H), 3,95-4,11 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,62-3,73 (m, 1 H), 3,20-3,29 (m, 2 H), 2,66 (s, 3 H)	440,0
2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,53 (s, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,73 (br t, J=7,91 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=1,82, 9,60 Гц, 1H), 7,41-7,53 (m, 2H), 4,77 (br d, J=11,94 Гц, 1H), 4,65 (br d, J=13,49 Гц, 1H), 4,41-4,60 (m, 1H), 3,90-4,12 (m, 1H), 3,57-3,78 (m, 2H), 3,16-3,35 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 0,98-1,07 (m, 2H), 0,90-0,97 (m, 2H)	466,0
3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,55 (s, 1H), 8,46 (br d, J=4,67 Гц, 1H), 7,75 (br t, J=7,91 Гц, 1H), 7,64 (br dd, J=2,08, 9,86 Гц, 1H), 7,50 (br dd, J=1,95, 8,17 Гц, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,21-7,30 (m, 1H), 4,81-4,95 (m, 1H), 4,73 (br d, J=13,49 Гц, 1H), 4,64 (br dd, J=1,82, 10,12 Гц, 1H), 4,09-4,23 (m, 1H), 3,77 (dt, J=1,69, 11,74 Гц, 1H), 3,30-3,34 (m, 1H), 3,01-3,14 (m, 1H), 2,67 (s, 3H) (один синглет Me не наблюдали вследствие перекрывания с пиком растворителя)	451,0
4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,80 (s, 2 H), 8,56 (s, 1 H), 7,77 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,66 (dd, J=9,8, 2,1 Гц, 1 H), 7,51 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 4,85 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,73 (d, J=11,7 Гц, 2 H), 4,15 (d, J=11,3 Гц, 1 H), 3,77 (t, J=11,4 Гц, 1 H), 3,25-3,45 (m, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H)	452,1
5	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,51-8,53 (m, 1 H), 7,71-7,76 (m, 1 H), 7,62-7,66 (m, 1 H), 7,49-7,53 (m, 1 H), 4,59-4,78 (m, 2 H), 3,94-4,04 (m, 1 H), 3,71-3,85 (m, 2 H), 3,54-3,68 (m, 3 H), 3,41-3,53 (m, 1 H), 3,16-3,24 (m, 1 H), 2,90-3,01 (m, 1 H), 2,65-2,67 (m, 3 H), 2,29-2,37 (m, 1 H), 1,89-2,05 (m, 1 H), 1,56-1,75 (m, 1 H)	430,0
6	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,47-8,59 (m, 1 H), 7,73-7,81 (m, 2 H), 7,38-7,52 (m, 2 H), 7,23-7,32 (m, 1 H), 4,72-4,84 (m, 1 H), 4,61-4,68 (m, 1 H), 4,50-4,57 (m, 1 H), 3,96-4,06 (m, 1 H), 3,78-3,87 (m, 3 H), 3,62-3,72 (m, 1 H), 3,19-3,30 (m, 2 H), 2,61-2,70 (m, 3 H)	424,2
7	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,50-8,56 (m, 1 H), 7,85 (br s, 1 H), 7,74-7,81 (m, 1 H), 7,40-7,49 (m, 2 H), 7,24-7,32 (m, 1 H), 4,73-4,83 (m, 1 H), 4,62-4,68 (m, 1 H), 4,47-4,56 (m, 1 H), 3,99-4,08 (m, 1 H), 3,62-3,73 (m, 2 H), 3,21-3,29 (m, 2 H), 2,64-2,66 (m, 3 H), 1,00-1,05 (m, 2 H), 0,91-0,96 (m, 2 H)	450,0
8	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,53-8,58 (m, 1 H), 8,42-8,49 (m, 1 H), 7,76-7,83 (m, 1 H), 7,45 (td, J=9,9, 2,6 Гц, 1 H), 7,23-7,36 (m, 3 H), 4,82-4,93 (m, 1 H), 4,70-4,77 (m, 1 H), 4,61-4,67 (m, 1 H), 4,12-4,23 (m, 1 H), 3,73-3,82 (m, 1 H), 3,26-3,30 (m, 1 H), 3,01-3,15 (m, 1 H), 2,66-2,67 (m, 3 H), 2,49-2,49 (m, 3 H)	435,2

№ пр.	ЯМР	M+H
9	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,49-8,55 (m, 1 H), 7,78-7,90 (m, 1 H), 7,52-7,60 (m, 1 H), 7,43-7,51 (m, 1 H), 7,14-7,24 (m, 2 H), 4,71-4,83 (m, 1 H), 4,63-4,69 (m, 1 H), 4,49-4,56 (m, 1 H), 3,97-4,08 (m, 1 H), 3,61-3,75 (m, 2 H), 3,19-3,28 (m, 2 H), 2,64-2,66 (m, 3 H), 2,38-2,43 (m, 3 H), 1,00-1,06 (m, 2 H), 0,90-0,97 (m, 2 H)	446,2
10	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,51-8,57 (m, 1 H), 8,42-8,48 (m, 1 H), 7,55-7,62 (m, 1 H), 7,30-7,36 (m, 1 H), 7,23-7,28 (m, 1 H), 7,15-7,23 (m, 2 H), 4,82-4,92 (m, 1 H), 4,69-4,77 (m, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 4,11-4,21 (m, 1 H), 3,72-3,81 (m, 1 H), 3,25-3,30 (m, 1 H), 3,02-3,13 (m, 1 H), 2,64-2,68 (m, 3 H), 2,48-2,49 (m, 3 H), 2,42-2,44 (m, 3 H)	431,2
11	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,43-8,55 (m, 1 H), 7,70-7,85 (m, 1 H), 7,45-7,52 (m, 1 H), 4,49-4,98 (m, 5 H), 3,98-4,12 (m, 1 H), 3,97-4,15 (m, 1 H), 4,04 (br d, J=11,4 Гц, 1 H), 3,62-3,74 (m, 1 H), 3,54-3,79 (m, 1 H), 3,2-3,3 (m, 2 H), 2,65-2,76 (m, 2 H), 2,59-2,65 (m, 3 H), 2,52-2,59 (m, 2 H)	434,0
12	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,49-8,53 (m, 1H), 7,82 (br s, 1 H), 7,45 (br s, 1 H), 4,80 (br s, 1 H), 4,53-4,63 (m, 1 H), 4,52 (dd, J=10,26, 2,45 Гц, 1 H), 4,03 (br d, J=10,90 Гц, 1 H), 3,69-3,73 (m, 1 H), 3,64-3,69 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,52-2,59 (m, 3 H), 0,99-1,05 (m, 2 H), 0,93-0,99 (m, 2 H)	460,0
13	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 0,93-0,98 (m, 2 H) 0,99-1,06 (m, 2 H) 2,51-2,58 (m, 2 H) 2,59-2,65 (m, 3 H) 2,66-2,77 (m, 2 H) 3,14-3,25 (m, 1 H) 3,64-3,74 (m, 2 H) 4,03 (br d, J=11,63 Гц, 1 H) 4,52 (dd, J=10,26, 2,63 Гц, 1 H) 4,63 (dt, J=16,53, 8,45 Гц, 1 H) 4,82 (br s, 1 H) 7,48 (s, 1H) 7,85 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H)	460,0
14	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 9,15 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,61 (br s, 1H), 4,77-5,19 (m, 2H), 4,74 (dd, J=2,36, 10,17 Гц, 1H), 4,59 (quin, J=8,72 Гц, 1H), 4,19 (br d, J=11,08 Гц, 1H), 3,78 (dt, J=2,63, 11,67 Гц, 1H), 3,31-3,46 (m, 2H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,52-2,62 (m, 4H)	446,2
15	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,48-2,52 (m, 4 H) 2,54-2,61 (m, 4 H) 2,63 (s, 4 H) 3,75 (td, J=11,72, 2,72 Гц, 1 H) 4,17 (br d, J=9,99 Гц, 1 H) 4,56-4,66 (m, 3 H) 4,89 (br s, 1 H) 7,20-7,29 (m, 1 H) 7,29-7,35 (m, 1 H) 8,47 (d, J=5,09 Гц, 1 H) 8,53 (s, 1 H)	445,0
16	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,51-2,59 (m, 2 H) 2,61-2,65 (m, 3 H) 2,73 (br d, J=10,72 Гц, 2 H) 3,05 (br s, 1 H) 3,72-3,81 (m, 1 H) 4,17 (br d, J=11,44 Гц, 1 H) 4,60-4,67 (m, 2 H) 4,92 (br s, 1 H) 7,27 (br d, J=5,09 Гц, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 8,47 (d, J=5,09 Гц, 1 H) 8,50-8,55 (m, 1 H)	445,0

№ пр.	ЯМР	М+Н
17	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,83 (t, J=7,3 Гц, 1 H), 7,55-7,63 (m, 2 H), 7,52 (d, J=9,4 Гц, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 4,85 (d, J=13,8 Гц, 1 H), 4,62 (dd, J=9,9, 2,7 Гц, 1 H), 4,12 (d, J=11,6 Гц, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,83 (td, J=11,5, 2,7 Гц, 1 H), 3,40 (t, J=12,2 Гц, 1 H), 3,31 (dd, J=13,4, 10,3 Гц, 1 H), 2,75 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H)	488,1
18	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,28 (t, J=8,1 Гц, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 4,88 (d, J=13,5 Гц, 1 H), 4,62 (dd, J=10,3, 2,8 Гц, 1 H), 4,15 (d, J=11,9 Гц, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,83 (td, J=11,5, 2,8 Гц, 1 H), 3,26-3,47 (m, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 2,71 (s, 3 H)	456,2
19	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 9,73 (1H, d, J=1,8 Гц), 8,89 (1H, dd, J=7,8, 2,1 Гц), 7,88 (1H, dd, J=8,2, 0,9 Гц), 7,59 (1H, s), 7,47 (1H, s), 5,07 (1H, s), 4,90 (1H, d, J=13,5 Гц), 4,63 (1H, dd, J=10,4, 2,8 Гц), 4,12-4,18 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,84 (1H, td, J=11,5, 2,8 Гц), 3,37-3,48 (1H, m), 3,32 (1H, dd, J=13,4, 10,3 Гц), 2,77 (3H, s), 2,69 (3H, s)	471,1
20	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 9,34 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,54 (dd, J=7,9, 2,3 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,41-7,54 (m, 2H), 4,81 (d, J=11,5 Гц, 1H), 4,55 (dd, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (td, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 3,20 (d, J=12,1 Гц, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,60 (d, J=9,0 Гц, 6H)	417,1
21	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,70-7,81 (m, 2 H), 7,64 (dd, J=9,7, 1,9 Гц, 1 H), 7,42-7,54 (m, 2 H), 4,73 (br d, J=13,0 Гц, 1 H), 4,61 (br d, J=13,8 Гц, 1 H), 4,53 (dd, J=10,3, 2,5 Гц, 1 H), 4,02 (br d, J=11,2 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,68 (td, J=11,5, 2,6 Гц, 1 H), 3,16-3,27 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H)	454,0
22	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,72 (br t, J=7,91 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=1,95, 9,73 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=1,82, 8,30 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,73 (br d, J=12,46 Гц, 1H), 4,61 (br d, J=13,49 Гц, 1H), 4,52 (dd, J=2,34, 10,38 Гц, 1H), 3,91-4,08 (m, 1H), 3,59-3,75 (m, 2H), 3,16-3,28 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 0,98-1,06 (m, 2H), 0,89-0,98 (m, 2H)	480,2
23	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,45 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,74 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,65 (dd, J=9,7, 1,9 Гц, 1 H), 7,50 (dd, J=8,3, 1,8 Гц, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,25 (br d, J=4,0 Гц, 1 H), 4,83 (br d, J=12,8 Гц, 1 H), 4,69 (br d, J=13,6 Гц, 1 H), 4,63 (dd, J=10,5, 2,3 Гц, 1 H), 4,09-4,22 (m, 1 H), 3,76 (td, J=11,8, 2,7 Гц, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,22-3,30 (m, 1 H), 2,96-3,07 (m, 1 H), 2,66 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H)	465,0
24	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,80 (s, 2 H), 7,75 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,66 (dd, J=9,8, 2,0 Гц, 1 H), 7,47-7,54 (m, 1 H), 4,81 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 4,70 (t, J=10,2 Гц, 2 H), 4,15 (d, J=11,5 Гц, 1 H), 3,76 (t, J=11,2 Гц, 1 H), 3,18-3,27 (m, 1 H), 2,66 (d, J=6,3 Гц, 4 H), 2,55 (s, 6 H)	466,1

№ пр.	ЯМР	M+H
25	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,80 (s, 2 H), 7,75 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,66 (dd, J=9,8, 2,0 Гц, 1 H), 7,47-7,54 (m, 1 H), 4,81 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 4,70 (t, J=10,2 Гц, 2 H), 4,15 (d, J=11,5 Гц, 1 H), 3,76 (t, J=11,2 Гц, 1 H), 3,18-3,27 (m, 1 H), 2,66 (d, J=6,3 Гц, 4 H), 2,55 (s, 6 H)	466,1
26	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,72 (t, J=7,9 Гц, 2 H), 7,64 (dd, J=9,7, 1,9 Гц, 2 H), 7,49 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 2 H), 4,70 (br d, J=13,1 Гц, 1 H), 4,57 (br d, J=13,2 Гц, 3 H), 3,98 (br t, J=12,3 Гц, 2 H), 3,69-3,85 (m, 4 H), 3,50-3,68 (m, 5 H), 3,43-3,49 (m, 1 H), 3,32-3,42 (m, 2 H), 3,09-3,21 (m, 2 H), 2,86-2,96 (m, 2 H), 2,65 (s, 6 H), 2,51 (br s, 6 H), 2,32-2,38 (m, 2 H), 1,90-2,07 (m, 2 H), 1,82 (dq, J=12,3, 7,6 Гц, 1 H), 1,55-1,67 (m, 1 H) (примечание: спектр рацемической смеси 1:1 диастереомеров)	444,0
27	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,60-7,82 (m, 1 H), 7,28-7,53 (m, 1 H), 4,74-4,86 (m, 1 H), 4,79 (br d, J=12,7 Гц, 1 H), 4,64 (br d, J=12,7 Гц, 1 H), 4,59-4,69 (m, 1 H), 4,52 (br d, J=13,1 Гц, 1 H), 4,41-4,47 (m, 1 H), 4,43 (br d, J=9,8 Гц, 1 H), 4,28-4,40 (m, 1 H), 4,10-4,20 (m, 1 H), 3,91-4,01 (m, 2 H), 3,76-3,86 (m, 3 H), 3,53-3,64 (m, 1 H), 3,14-3,20 (m, 2 H), 2,96-3,14 (m, 2 H), 2,75-2,84 (m, 1 H), 2,57-2,69 (m, 1 H), 2,45-2,53 (m, 4 H)	443,0
28	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,38-2,49 (m, 2 H) 2,52-2,63 (m, 1 H) 3,02 (br dd, J=13,17,10,45 Гц, 1 H) 3,05-3,11 (m, 1 H) 3,15-3,25 (m, 1 H) 3,58 (td, J=11,49, 2,63 Гц, 1 H) 3,77-3,86(m, 4 H) 3,95 (dt, J=9,85, 1,70 Гц, 1 H) 4,34-4,39 (m, 2 H) 4,41-4,48 (m, 2 H) 4,53 (br d, J=13,44Гц, 1 H) 4,66 (br d, J=13,26 Гц, 1 H) 4,89 (br s, 1 H) 7,41-7,48 (m, 1 H) 7,70-7,76 (m, 1 H)	411,0
29	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 3,44 (br dd, J=6,90, 5,09 Гц, 1 H), 3,15-3,28 (m, 10 H), 2,61 (br s, 2 H), 2,35-2,48 (m, 3 H), 1,50 (s, 1 H), 1,35 (s, 1 H), 1,23 (br s, 1 H), 1,03-1,18 (m, 3 H), 0,85 (s, 1 H)	399,0
30	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,72 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 4,93 (br s, 1 H), 4,67 (br d, J=13,26 Гц, 2 H), 4,54 (br d, J=13,08 Гц, 1 H), 4,43 (br dd, J=10,08, 2,27 Гц, 2 H), 4,19 (br s, 1 H), 3,95 (br d, J=11,44 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,79 (br dd, J=9,26, 4,90 Гц, 1 H), 3,59 (td, J=11,44, 2,72 Гц, 1 H), 3,25-3,14 (m, 1 H), 3,12-3,06 (m, 1 H), 3,03 (dd, J=13,26, 10,35 Гц, 1 H), 2,53-2,51 (m, 2 H)	449,0
31	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,73-7,80 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,44 (td, J=9,9, 2,5 Гц, 1 H), 7,28 (td, J=8,4, 2,6 Гц, 1 H), 4,75 (br d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,62 (br d, J=13,6 Гц, 1 H), 4,54 (dd, J=10,4, 2,6 Гц, 1 H), 4,02 (br d, J=10,9 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,69 (td, J=11,6, 2,7 Гц, 1 H), 3,17-3,27 (m, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H)	438,2

№ пр.	ЯМР	М+Н
32	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,84 (s, 1 H), 7,71-7,81 (m, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,39-7,46 (m, 1 H), 7,27 (td, J=8,4, 2,1 Гц, 1 H), 4,74 (br d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,62 (br d, J=13,1 Гц, 1 H), 4,51 (dd, J=10,4, 2,3 Гц, 1 H), 3,96-4,05 (m, 1 H), 3,58-3,78 (m, 2 H), 3,17-3,28 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 0,99-1,08 (m, 2 H), 0,90-0,97 (m, 2 H)	464,2
33	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,52 (s, 3H), 2,64-2,66 (m, 3H), 3,03 (br t, J=11,68 Гц, 1H), 3,23-3,27 (m, 1H), 3,76 (td, J=11,68, 2,72 Гц, 1H), 4,15 (br d, J=9,34 Гц, 1H), 4,63 (dd, J=10,25, 2,47 Гц, 1H), 4,70 (br d, J=13,10 Гц, 1H), 4,84 (br d, J=13,23 Гц, 1H), 7,23-7,34 (m, 3H), 7,44 (td, J=9,86, 2,47 Гц, 1H), 7,78 (td, J=8,34, 6,68 Гц, 1H), 8,46 (d, J=4,93 Гц, 1H)	449,2
34	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,73-7,82 (m, 1 H), 7,44 (td, J=9,9, 2,3 Гц, 1 H), 7,29 (td, J=8,4, 2,2 Гц, 1 H), 4,71 (br d, J=13,0 Гц, 1 H), 4,59 (br d, J=13,3 Гц, 1 H), 3,92-4,02 (m, 1 H), 3,81 (br t, J=8,1 Гц, 1 H), 3,72-3,79 (m, 1 H), 3,64 (q, J=7,7 Гц, 1 H), 3,49-3,62 (m, 2 H), 3,34-3,43 (m, 1 H), 3,09-3,21 (m, 1 H), 2,91 (br dd, J=12,8, 10,8 Гц, 1 H), 2,66 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 2,31-2,38 (m, 1 H), 1,93-2,09 (m, 1 H), 1,56-1,71 (m, 1 H)	428,0
35	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,73-7,81 (m, 1 H), 7,44 (td, J=9,8, 2,4 Гц, 1 H), 7,29 (td, J=8,5, 2,1 Гц, 1 H), 4,58 (br d, J=13,3 Гц, 2 H), 4,01 (br d, J=10,6 Гц, 1 H), 3,81 (br t, J=5,8 Гц, 1 H), 3,70-3,78 (m, 1 H), 3,62-3,69 (m, 1 H), 3,57 (td, J=11,5, 2,2 Гц, 1 H), 3,48 (br t, J=7,2 Гц, 1 H), 3,35-3,44 (m, 1 H), 3,14-3,23 (m, 1 H), 2,94 (br dd, J=13,0, 10,6 Гц, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 2,33-2,42 (m, 1 H), 1,90-2,04 (m, 1 H), 1,78-1,88 (m, 1 H)	428,0
36	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,73-7,80 (m, 1 H), 7,44 (td, J=9,8, 2,2 Гц, 1 H), 7,29 (td, J=8,5, 2,2 Гц, 1 H), 4,71 (br d, J=13,3 Гц, 1 H), 4,59 (br d, J=13,3 Гц, 1 H), 3,98 (br d, J=9,8 Гц, 1 H), 3,81 (t, J=8,1 Гц, 1 H), 3,71-3,79 (m, 1 H), 3,64 (q, J=7,7 Гц, 1 H), 3,51-3,61 (m, 2 H), 3,35-3,39 (m, 1 H), 3,12-3,20 (m, 1 H), 2,91 (dd, J=12,9, 10,7 Гц, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 2,30-2,38 (m, 1 H), 1,95-2,06 (m, 1 H), 1,58-1,67 (m, 1 H)	428,0
37	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,56 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,15-7,24 (m, 2 H), 4,74 (br d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,61 (br d, J=13,5 Гц, 1 H), 4,53 (dd, J=10,3, 2,5 Гц, 1 H), 4,01 (br d, J=11,5 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,68 (td, J=11,5, 2,7 Гц, 1 H), 3,15-3,28 (m, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,51 (br s, 3 H), 2,42 (s, 3 H)	434,2
38	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,84 (s, 1 H), 7,55 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,15-7,22 (m, 2 H), 4,70-4,78 (m, 1 H), 4,62 (br d, J=13,0 Гц, 1 H), 4,51 (dd, J=10,4, 2,5 Гц, 1 H), 3,93-4,05 (m, 1 H), 3,60-3,75 (m, 2 H), 3,17-3,27 (m, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,51 (br s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 0,99-1,07 (m, 2 H), 0,90-0,97 (m, 2 H)	460,2

№ пр.	ЯМР	М+Н
39	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,45 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 7,57 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,25 (br d, J=3,6 Гц, 1 H), 7,16-7,23 (m, 2 H), 4,84 (br d, J=13,0 Гц, 1 H), 4,70 (br d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,63 (dd, J=10,3, 2,5 Гц, 1 H), 4,10-4,19 (m, 1 H), 3,76 (td, J=11,6, 2,7 Гц, 1 H), 3,23-3,29 (m, 1 H), 2,98-3,06 (m, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H)	445,2
40	^1H ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц) δ 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,00 (br d, 1H, J=11,7 Гц), 4,83 (br d, 1H, J=13,8 Гц), 4,59 (dd, 1H, J=2,7, 10,3 Гц), 4,1-4,2 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,7-3,9 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 8H)	422,2
41	^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,53 (d, J=5,18 Гц, 1 H), 7,29-7,34 (m, 1 H), 7,24 (d, J=5,30 Гц, 1 H), 5,10 (br d, J=13,06 Гц, 1 H), 4,93 (br d, J=13,58 Гц, 1 H), 4,56 (dd, J=10,52, 2,64 Гц, 1 H), 4,22 (dd, J=11,66, 2,54 Гц, 1 H), 3,83 (td, J=11,77, 2,80 Гц, 1 H), 3,58-3,67 (m, 2 H), 3,30 (ddd, J=13,55, 11,90, 3,58 Гц, 1 H), 2,95-3,10 (m, 1 H), 2,56-2,83 (m, 11 H)	433,2
42	^1H ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц) δ 7,58 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,06 (br d, 1H, J=13,2 Гц), 4,89 (br d, 1H, J=13,8 Гц), 4,7-4,8 (m, 1H), 4,62 (dd, 1H, J=2,7, 10,3 Гц), 4,13 (br d, 1H, J=11,0 Гц), 3,93 (s, 3H), 3,83 (dt, 1H, J=2,7, 11,5 Гц), 3,3-3,5 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 1H), 2,6-2,7 (m, 10H)	448,0
43	^1H ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц) δ 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,07 (br d, 1H, J=13,5 Гц), 4,88 (br d, 1H, J=12,2 Гц), 4,5-4,7 (m, 2H), 4,13 (br d, 1H, J=10,6 Гц), 3,93 (s, 3H), 3,82 (dt, 1H, J=2,8, 11,5 Гц), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,11 (qd, 1H, J=9,0, 17,7 Гц), 2,6-2,7 (m, 10H)	448,0
44	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,68-7,83 (m, 1 H), 7,28-7,54 (m, 1 H), 5,81-6,27 (m, 1 H), 5,77-6,21 (m, 1 H), 4,61-4,86 (m, 2 H), 4,46-4,56 (m, 2 H), 3,99-4,07 (m, 1 H), 4,02 (br d, J=11,4 Гц, 1 H), 3,67 (td, J=11,5, 2,6 Гц, 1 H), 3,57-3,63 (m, 1 H), 2,83-2,98 (m, 1 H), 2,55-2,63 (m, 6 H), 2,39-2,44 (m, 1 H), 2,42 (br t, J=8,9 Гц, 3 H)	430,0
45	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,68-7,87 (m, 1 H), 7,28-7,56 (m, 1 H), 6,11-6,56 (m, 1 H), 6,05-6,64 (m, 1 H), 4,46-4,87 (m, 4 H), 4,03 (br d, J=11,6 Гц, 1 H), 3,95-4,08 (m, 1 H), 3,79-3,88 (m, 3 H), 3,61-3,62 (m, 1 H), 3,57-3,74 (m, 1 H), 2,71-2,86 (m, 1 H), 2,56-2,63 (m, 6 H), 2,40-2,47 (m, 2 H), 0,91-1,37 (m, 2 H)	430,0
46	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,74 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 4,70-4,84 (m, 1 H), 4,65 (br s, 1 H), 4,44-4,59 (m, 2 H), 4,01 (br d, J=11,26 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,60-3,71 (m, 1 H), 3,16-3,27 (m, 2 H), 2,78 (br t, J=12,35 Гц, 2 H), 2,51-2,61 (m, 11 H)	456,0

№ пр.	ЯМР	М+Н
47	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92-0,99 (m, 2 H) 0,99-1,04 (m, 2 H) 2,38-2,45 (m, 4 H) 2,58 (s, 3 H) 2,59-2,63 (m, 3 H) 2,91 (ttd, J=13,89, 13,89, 9,37, 9,37, 4,72 Гц, 1 H) 3,20-3,25 (m, 1 H) 3,63-3,69 (m, 1 H) 3,69-3,73 (m, 1 H) 4,02 (br d, J=11,63 Гц, 1 H) 4,46-4,54 (m, 2 H) 4,69 (br s, 1 H) 4,78 (br s, 1 H) 5,95 (br s, 1 H) 6,00-6,15 (m, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H)	456,0
48	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,80-7,98 (m, 1 H), 7,40-7,62 (m, 1 H), 6,20-6,57 (m, 1 H), 4,54-4,92 (m, 4 H), 4,06-4,13 (m, 1 H), 3,68-3,83 (m, 2 H), 3,35-3,23 (m, 2H), 2,79-2,92 (m, 1 H), 2,58-2,70 (m, 8 H), 2,55-2,58 (m, 2 H), 0,95-1,15 (m, 4 H)	456,0
49	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,80-7,86 (m, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 4,72-4,87 (m, 1 H), 4,67 (br s, 1 H), 4,46-4,63 (m, 2 H), 3,97-4,06 (m, 1 H), 3,61-3,74 (m, 2 H), 3,30-3,33 (m, 1 H), 3,20-3,27 (m, 1 H), 3,17 (br d, J=5,27 Гц, 1 H), 2,79 (br t, J=12,53 Гц, 2 H), 2,51-2,61 (m, 10 H), 0,90-1,06 (m, 4 H)	482,0
50	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,84 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 4,79 (br s, 1 H), 4,56-4,68 (m, 2 H), 4,51 (dd, J=10,35, 2,54 Гц, 1 H), 3,98-4,06 (m, 1 H), 3,64-3,73 (m, 2 H), 3,18-3,29 (m, 2 H), 2,65-2,77 (m, 2 H), 2,51-2,64 (m, 9 H), 0,91-1,07 (m, 4 H)	474,0
51	^1H ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц) δ 9,45 (br s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 5,30 (br d, 1H, J=12,8 Гц), 5,01 (br d, 1H, J=13,5 Гц), 4,7-4,9 (m, 2H), 4,2-4,4 (m, 1H), 3,91 (dt, 1H, J=2,7, 11,7 Гц), 3,44 (br t, 1H, J=11,0 Гц), 3,1-3,2 (m, 2H), 2,9-3,0 (m, 3H), 2,7-2,8 (m, 10H)	460,0
52	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 9,46 (br s, 1 H), 8,07 (br s, 1 H), 5,30 (br d, J=12,85 Гц, 1 H), 5,01 (br d, J=13,36 Гц, 1 H), 4,72-4,91 (m, 2 H), 4,31 (br dd, J=11,74, 2,01 Гц, 1 H), 3,91 (td, J=11,68, 2,72 Гц, 1 H), 3,44 (br t, J=11,22 Гц, 1 H), 3,05-3,18 (m, 2 H), 2,88-2,95 (m, 3 H), 2,64-2,83 (m, 10 H)	460,0
53	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,47-8,58 (m, 1 H), 7,18-7,41 (m, 2 H), 5,97-6,31 (m, 1 H), 5,85-6,45 (m, 1 H), 4,52-5,05 (m, 5 H), 4,00-4,30 (m, 2 H), 3,73-3,92 (m, 1 H), 3,70-3,87 (m, 1 H), 3,5-3,3 (m, 3H) 2,91-3,02 (m, 1 H), 2,62-2,70 (m, 6 H), 2,54-2,58 (m, 3 H)	441,0
54	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,44-8,61 (m, 1 H), 8,51 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,37-7,39 (m, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,28-7,33 (m, 1 H), 7,31 (br d, J=4,9 Гц, 1 H), 6,22-6,53 (m, 1 H), 6,20-6,51 (m, 1 H), 4,59-5,02 (m, 4 H), 4,17-4,27 (m, 1 H), 4,21 (br d, J=11,4 Гц, 1 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,45-3,25 (m, 3H), 3,02-3,14 (m, 1 H), 2,83-2,94 (m, 1 H), 2,65 (d, J=20,0 Гц, 6 H), 2,55 (s, 3 H)	441,0
55	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,67 (br d, J=5,27 Гц, 1 H), 7,72 (br s, 1 H), 7,65 (br s, 1 H), 4,96 (br s, 1 H), 4,80 (br d, J=10,17 Гц, 2 H), 4,59-4,70 (m, 1 H), 4,20 (br d, J=11,08 Гц, 1 H), 3,76-3,84 (m, 1 H), 3,36-3,54 (m, 1 H), 3,23-3,34 (m, 2 H), 2,54-2,72 (m, 15 H)	459,0

№ пр.	ЯМР	М+Н
56	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,46 (d, J=5,09 Гц, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,25 (br d, J=4,90 Гц, 1 H), 4,88 (br s, 1 H), 4,75 (br s, 1 H), 4,58-4,70 (m, 1 H), 4,49-4,57 (m, 1 H), 4,16 (br d, J=11,26 Гц, 1 H), 3,71-3,79 (m, 1 H), 3,20-3,35 (m, 1 H), 3,00 (br s, 1 H), 2,79 (br t, J=12,53 Гц, 2 H), 2,53-2,63 (m, 12 H), 2,47-2,51 (m, 2 H)	467,0
57	^1H ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц) δ 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,5-4,7 (m, 1H), 4,10 (td, 1H, J=1,6, 11,6 Гц), 3,9-4,0 (m, 4H), 3,7-3,9 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 1H), 1,5-1,7 (m, 3H)	434,0
58	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,55 (s, 1 H), 7,42-7,48 (m, 2 H), 7,28-7,38 (m, 2 H), 5,03 (s, 1 H), 4,85 (d, J=13,5 Гц, 1 H), 4,60 (dd, J=10,6, 2,8 Гц, 1 H), 4,10 (ddd, J=11,7, 3,7, 1,8 Гц, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,81 (td, J=11,6, 2,8 Гц, 1 H), 3,30-3,42 (m, 1 H), 3,26 (dd, J=13,4, 10,4 Гц, 1 H), 2,72 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H)	450,0
59	^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,57 (1H, s), 7,51 (1H, dd, J=8,4, 6,0 Гц), 7,45 (1H, s), 7,01-7,09 (2H, m), 5,05 (1H, s), 4,86 (1H, d, J=13,3 Гц), 4,61 (1H, d, J=10,0 Гц), 4,07-4,15 (1H, m), 3,92 (3H, s), 3,82 (1H, t, J=11,2 Гц), 3,37 (1H, t, J=12,1 Гц), 3,27 (1H, dd, J=13,4, 10,3 Гц), 2,74 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,31 (3H, s)	434,2
60	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,37-8,50 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,64 (dt, J= 10,6, 8,5 Гц, 1 H), 7,49 (d, J= 0,8 Гц, 1 H), 4,70-4,81 (m, 2 H), 4,54 (dd, J= 10,4, 2,7 Гц, 1 H), 4,10 (d, J= 9,94 Гц, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,69 (td, J= 11,6, 2,8 Гц, 1 H), 3,17-3,25 (m, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H)	438,2
61	^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,57 (s, 1 H), 7,47 (d, J=10,9 Гц, 2 H), 7,08-7,19 (m, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 4,85 (d, J=13,6 Гц, 1 H), 4,62 (dd, J=10,3, 2,8 Гц, 1 H), 4,08-4,17 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,82 (td, J=11,5, 2,8 Гц, 1 H), 3,33-3,44 (m, 1 H), 3,30 (dd, J=13,4, 10,3 Гц, 1 H), 2,74 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H)	456,2
62	^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,58-7,64 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,11 (td, J= 9,7, 6,4 Гц, 1 H), 5,02 (bs, 1 H), 4,85 (d, J= 13,5 Гц, 1 H), 4,62 (d, J= 10,2 Гц, 1 H), 4,12 (d, J= 11,6 Гц, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,82 (td, J= 11,5, 2,8 Гц, 1 H), 3,20-3,39 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H)	456,2
63	^1H ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц) δ 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,99 (br d, 1H, J=13,2 Гц), 4,7-4,9 (m, 1H), 4,59 (dd, 1H, J=2,8, 10,2 Гц), 4,1-4,1 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (dt, 1H, J=2,9, 11,5 Гц), 3,2-3,4 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,6-2,6 (m, 6H)	460,0
64	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,80-7,86 (m, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 4,72 (br d, J=12,72 Гц, 1 H), 4,61 (br s, 1 H), 4,48 (dd, J=10,35, 2,54 Гц, 1 H), 3,96-4,04 (m, 1 H), 3,60-3,73 (m, 2 H), 3,12-3,28 (m, 2 H), 2,60 (d, J=4,00 Гц, 6 H), 2,57 (s, 6 H), 0,90-1,07 (m, 4 H)	486,0

№ пр.	ЯМР	М+Н
65	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,46 (d, J=5,09 Гц, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,24 (br d, J=4,90 Гц, 1 H), 4,83 (br d, J=12,72 Гц, 1 H), 4,70 (br s, 1 H), 4,59 (dd, J=10,35, 2,36 Гц, 1 H), 4,14 (br dd, J=11,54, 2,45 Гц, 1 H), 3,73 (td, J=11,67, 2,63 Гц, 1 H), 3,20-3,27 (m, 1 H), 2,92-3,03 (m, 1 H), 2,56-2,65 (m, 11 H), 2,44-2,54 (m, 3 H)	471,0
66	^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,57 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 4,83 (d, J= 13,4 Гц, 1 H), 4,60 (dd, J= 10,2, 2,8 Гц, 1 H), 4,08 (dd, J= 26,1, 9,5 Гц, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,80 (td, J= 11,4, 2,8 Гц, 1 H), 3,33 (dd, J= 29,6, 17,4 Гц, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 2,21-2,34 (m, 2 H), 1,92-2,12 (m, 6 H)	444,1
67	^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,67 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 4,75 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 4,57 (ddd, J=18,7, 11,9, 2,6 Гц, 2 H), 4,33 (s, 4 H), 4,02 (ddd, J=11,4, 3,4, 1,9 Гц, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,72 (td, J=11,3, 2,8 Гц, 1 H), 3,10-3,26 (m, 2 H), 2,56 (d, J=10,9 Гц, 6 H), 1,49-1,56 (m, 4 H), 1,06 (s, 6 H)	437,3
68	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,79-1,89 (m, 2 H) 2,08-2,18 (m, 2 H) 2,52 (s, 3 H) 2,53 (s, 3H) 3,07 (br t, J=11,53 Гц, 1 H) 3,10-3,18 (m, 1 H) 3,61 (td, J=11,49, 2,82 Гц, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,93 -4,00 (m, 1 H) 4,15 (br s, 2 H) 4,43-4,55 (m, 2 H) 4,61 (br d, J=11,26 Гц, 1 H) 4,77 (br s, 2 H) 7,44 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H)	445,0
69	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,72 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 4,87 (br s, 1 H) 4,79 (br s, 1 H) 4,61 (br d, J=11,08 Гц, 1 H) 4,49 (br d, J=12,72 Гц, 2 H) 4,45 (br dd, J=10,17, 2,54 Гц, 1 H) 4,13 (br d, J=17,62 Гц, 1 H) 3,88-3,99 (m, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,56-3,66 (m, 1 H) 3,17 (d, J=5,09 Гц, 1 H) 3,08-3,14 (m, 1 H) 3,03-3,08 (m, 1 H) 2,51-2,54 (m, 3 H) 2,37-2,48 (m, 1 H) 1,97 (br d, J=11,44 Гц, 1 H) 1,90 (br dd, J=9,08, 5,81 Гц, 3 H) 1,58-1,66 (m, 1 H) 1,19-1,30 (m, 1 H)	427,0
70	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,72 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 4,76-4,91 (m, 1 H), 4,62 (br d, J=11,63 Гц, 1 H), 4,41-4,56 (m, 4 H), 4,04-4,21 (m, 1 H), 3,91-4,00 (m, 1 H), 3,60 (td, J=11,44, 2,72 Гц, 1 H), 3,24-3,34 (m, 4 H), 3,02-3,24 (m, 4 H), 2,51-2,54 (m, 3 H), 1,97 (br d, J=10,54 Гц, 1 H), 1,85-1,93 (m, 3 H), 1,57-1,64 (m, 1 H)	427,0
71	^1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ ppm 7,69 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,55 (d, J=3,3 Гц, 1 H), 4,82 (d, J=13,8 Гц, 3 H), 4,55-4,70 (m, 4 H), 4,04 (d, J=11,9 Гц, 2 H), 3,91 (d, J=3,1 Гц, 3 H), 3,74 (td, J=11,5, 3,0 Гц, 1 H), 3,14-3,29 (m, 3 H), 2,60 (d, J=4,8 Гц, 6 H)	431,1
72	^1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ ppm 7,68 (s, 1 H), 7,53-7,55 (m, 1 H), 4,80 (t, J=10,9 Гц, 1 H), 4,65 (d, J=13,7 Гц, 1 H), 4,55 (dd, J=10,2, 2,8 Гц, 1 H), 4,39 (t, J=7,1 Гц, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 4,00-4,05 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,84 (t, J=7,2 Гц, 1 H), 3,73 (td, J=11,4, 2,8 Гц, 1 H), 3,53 (s, 1 H), 3,11-3,26 (m, 2 H), 2,56 (d, J=5,9 Гц, 6 H), 1,89 (t, J=7,1 Гц, 1 H), 1,77 (t, J=7,2 Гц, 1 H), 1,18 (d, J=5,6 Гц, 6 H)	423,3

№ пр.	ЯМР	M+H
73	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,51-8,55 (m, 1 H), 7,73-7,77 (m, 1 H), 7,62-7,67 (m, 1 H), 7,54-7,58 (m, 1 H), 7,47-7,49 (m, 1 H), 7,42-7,46 (m, 1 H), 7,17-7,21 (m, 1 H), 4,56-4,62 (m, 1 H), 4,40-4,45 (m, 1 H), 4,22-4,27 (m, 1 H), 4,01-4,08 (m, 1 H), 3,81-3,85 (m, 3 H), 3,72-3,79 (m, 1 H), 3,07-3,14 (m, 1 H), 3,01-3,06 (m, 1 H), 2,64-2,67 (m, 3 H)	439,0
74	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,82-8,88 (m, 1 H), 7,74-7,77 (m, 1 H), 7,62-7,68 (m, 1 H), 7,53-7,59 (m, 1 H), 7,46-7,51 (m, 1 H), 7,42-7,46 (m, 1 H), 7,22-7,28 (m, 1 H), 4,56-4,62 (m, 1 H), 4,36-4,44 (m, 1 H), 4,19-4,26 (m, 1 H), 4,01-4,08 (m, 1 H), 3,80-3,86 (m, 3 H), 3,73-3,78 (m, 1 H), 3,05-3,12 (m, 1 H), 2,98-3,05 (m, 1 H), 2,53-2,57 (m, 3 H)	439,0
75	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,51-8,53 (m, 1 H), 7,78-7,81 (m, 1 H), 7,62-7,66 (m, 1 H), 7,54-7,58 (m, 1 H), 7,48-7,51 (m, 1 H), 7,42-7,47 (m, 1 H), 7,18-7,21 (m, 1 H), 4,55-4,62 (m, 1 H), 4,41-4,46 (m, 1 H), 4,23-4,30 (m, 1 H), 4,08-4,15 (m, 2 H), 4,01-4,06 (m, 1 H), 3,72-3,78 (m, 1 H), 3,07-3,14 (m, 1 H), 3,00-3,06 (m, 1 H), 2,64-2,67 (m, 3 H), 1,35-1,40 (m, 3 H)	453,0
76	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,49-8,54 (m, 1 H), 7,79-7,87 (m, 1 H), 7,61-7,66 (m, 1 H), 7,54-7,58 (m, 1 H), 7,47-7,49 (m, 1 H), 7,43-7,46 (m, 1 H), 7,17-7,24 (m, 1 H), 4,54-4,59 (m, 1 H), 4,38-4,46 (m, 1 H), 4,23-4,30 (m, 1 H), 4,01-4,06 (m, 1 H), 3,72-3,77 (m, 1 H), 3,65-3,71 (m, 1 H), 3,07-3,14 (m, 1 H), 3,01-3,06 (m, 1 H), 2,64-2,68 (m, 3 H), 1,00-1,05 (m, 2 H), 0,92-0,97 (m, 2 H)	465,0
77	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,52-8,54 (m, 1 H), 8,42-8,47 (m, 1 H), 7,63-7,68 (m, 1 H), 7,55-7,59 (m, 1 H), 7,44-7,47 (m, 1 H), 7,37-7,40 (m, 1 H), 7,28-7,31 (m, 1 H), 7,25-7,28 (m, 1 H), 4,65-4,70 (m, 1 H), 4,50-4,55 (m, 1 H), 4,34-4,39 (m, 1 H), 4,14-4,20 (m, 1 H), 3,79-3,85 (m, 1 H), 3,09-3,16 (m, 1 H), 2,86-2,92 (m, 1 H), 2,64-2,68 (m, 3 H), 2,49-2,50 (m, 3 H)	450,0
78	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,44-8,49 (m, 1 H), 8,17-8,21 (m, 1 H), 7,57-7,62 (m, 1 H), 7,30-7,33 (m, 1 H), 7,25-7,28 (m, 1 H), 6,98-7,00 (m, 1 H), 6,95-6,98 (m, 1 H), 6,85-6,90 (m, 1 H), 4,62-4,68 (m, 1 H), 4,52-4,60 (m, 1 H), 4,21-4,29 (m, 2 H), 3,96-3,99 (m, 3 H), 3,89-3,96 (m, 1 H), 3,18-3,29 (m, 1 H), 2,97 (dd, J=13,0, 10,4 Гц, 1 H), 2,71-2,74 (m, 3 H)	466,0
79	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,73-7,76 (m, 1 H), 7,61-7,66 (m, 1 H), 7,54-7,58 (m, 1 H), 7,47-7,50 (m, 1 H), 7,41-7,45 (m, 1 H), 7,17-7,20 (m, 1 H), 4,56-4,61 (m, 1 H), 4,37-4,42 (m, 1 H), 4,19-4,24 (m, 1 H), 4,01-4,07 (m, 1 H), 3,81-3,85 (m, 3 H), 3,73-3,78 (m, 1 H), 3,04-3,10 (m, 1 H), 2,96-3,02 (m, 1 H), 2,64-2,67 (m, 3 H), 2,52-2,54 (m, 3 H)	453,0

№ пр.	ЯМР	M+H
80	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,85 (br s, 1H), 4,84 (quin, J=8,17 Гц, 1H), 4,72 (dd, J=2,85, 10,25 Гц, 1H), 4,45 (br d, J=12,59 Гц, 1H), 4,26 (br d, J=13,23 Гц, 1H), 4,15-4,20 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 4H), 3,22 (dt, J=3,63, 12,13 Гц, 1H), 3,04-3,18 (m, 2H), 2,68-2,76 (m, 7H), 2,67 (s, 3H)	447,2
81	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,56 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,84 (quin, J=8,17 Гц, 1H), 4,71 (dd, J=2,66, 10,32 Гц, 1H), 4,43 (br d, J=12,59 Гц, 1H), 4,26 (br d, J=12,72 Гц, 1H), 4,13-4,21 (m, 1H), 3,93 (dt, J=2,85, 11,48 Гц, 1H), 3,62 (tt, J=3,71, 7,31 Гц, 1H), 3,17-3,24 (m, 1H), 3,13 (dd, J=10,38, 12,72 Гц, 2H), 2,70-2,74 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,28 (s, 2H), 1,13-1,18 (m, 2H), 1,02-1,07 (m, 2H)	473,2
82	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,56 (d, J=5,19 Гц, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,25 (br dd, J=3,96, 5,13 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,80-4,90 (m, 1H), 4,67-4,74 (m, 1H), 4,53 (br d, J=12,20 Гц, 1H), 4,34 (br d, J=13,36 Гц, 1H), 4,25-4,30 (m, 1H), 3,98 (dt, J=2,79, 11,71 Гц, 1H), 3,22 (dt, J=3,50, 12,26 Гц, 1H), 3,09-3,17 (m, 1H), 2,95 (dd, J=10,51, 12,72 Гц, 1H), 2,63-2,76 (m, 13H)	458,0
83	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,94-8,98 (m, 1 H), 7,91-7,95 (m, 1 H), 7,69-7,77 (m, 3 H), 7,51-7,56 (m, 1 H), 7,44-7,48 (m, 1 H), 7,25-7,29 (m, 1 H), 4,73-4,81 (m, 1 H), 4,61-4,67 (m, 1 H), 4,54 (br dd, J=10,4, 2,3 Гц, 1 H), 3,98-4,07 (m, 1 H), 3,77-3,84 (m, 3 H), 3,63-3,72 (m, 1 H), 3,18-3,27 (m, 2 H)	425,0
84	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,80 (dd, J=3,11, 8,30 Гц, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,70 (dd, J=1,56, 10,12 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,79 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=1,82, 8,30 Гц, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,17 (d, J=8,30 Гц, 1H), 4,66-4,84 (m, 1H), 4,57-4,66 (m, 1H), 4,52 (br dd, J=2,08, 10,38 Гц, 1H), 3,94-4,08 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60-3,72 (m, 1H), 3,14-3,27 (m, 2H), 2,60 (s, 3H)	439,0
85	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,76 (dd, J= 8,3, 3,8 Гц, 1 H), 7,50-7,58 (m, 3 H), 7,37 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 7,34 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 7,04 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 5,12 (bs, 1 H), 4,83-4,91 (m, 1 H), 4,58 (d, J= 10,4 Гц, 1 H), 4,10 (dd, J= 11,6, 1,7 Гц, 1 H), 3,81 (td, J= 11,5, 2,8 Гц, 1 H), 3,55-3,65 (m, 1 H), 3,22-3,44 (m, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 0,99-1,20 (m, 4 H)	465,1
86	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 9,17 (s, 1H), 7,83 (dd, J=3,37, 8,30 Гц, 1H), 7,67-7,79 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (dd, J=2,08, 8,30 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,30 Гц, 1H), 4,80-4,97 (m, 1H), 4,60-4,80 (m, 2H), 4,08-4,27 (m, 1H), 3,77 (dt, J=2,60, 11,68 Гц, 1H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,11 (br dd, J=10,38, 13,23 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,62 (s, 3H)	451,2

№ пр.	ЯМР	M+H
87	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 9,17 (s, 1H), 7,83 (dd, J=3,37, 8,30 Гц, 1H), 7,67-7,78 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (dd, J=1,82, 8,30 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,30 Гц, 1H), 4,81-4,96 (m, 1H), 4,61-4,79 (m, 2H), 4,09-4,22 (m, 1H), 3,77 (dt, J=2,60, 11,55 Гц, 1H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,11 (br dd, J=10,64, 12,72 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,62 (s, 3H)	451,2
88	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,78 (s, 1 H), 8,03-8,09 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,71-7,78 (m, 2 H), 7,58 (dd, J=8,3, 2,0 Гц, 1 H), 7,32 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 4,98 (d, J=13,3 Гц, 1 H), 4,91 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 4,76 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 4,23 (d, J=11,6 Гц, 1 H), 3,80-3,86 (m, 1 H), 3,33 (t, J=12,4 Гц, 1 H), 3,11 (t, J=11,8 Гц, 1 H), 2,70 (d, J=10,8 Гц, 6 H)	450,1
89	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,80 (s, 2H), 7,84 (dd, J=8,3, 3,4 Гц, 1H), 7,68-7,76 (m, 2H), 7,54 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,83 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4,66-4,74 (m, 1H), 4,14 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,69-3,80 (m, 1H), 3,17-3,32 (m, 3H), 2,63 (d, J=10,3 Гц, 6H)	451,1
90	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,80 (s, 2H), 7,84 (dd, J=8,3, 3,4 Гц, 1H), 7,68-7,76 (m, 2H), 7,54 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,83 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4,66-4,74 (m, 1H), 4,14 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,69-3,80 (m, 1H), 3,17-3,32 (m, 3H), 2,63 (d, J=10,3 Гц, 6H)	451,1
91	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,79 (dd, J=3,37, 8,30 Гц, 1H), 7,67-7,77 (m, 2H), 7,50 (dt, J=2,47, 9,93 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (dt, J=2,47, 8,37 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,30 Гц, 1H), 4,76 (br d, J=13,49 Гц, 1H), 4,63 (br d, J=13,49 Гц, 1H), 4,53 (br dd, J=2,47, 10,25 Гц, 1H), 3,94-4,07 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,67 (dt, J=2,34, 11,42 Гц, 1H), 3,12-3,27 (m, 2H), 2,61 (s, 3H)	423,2
92	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,80 (dd, J=3,37, 8,30 Гц, 1H), 7,67-7,76 (m, 1H), 7,50 (dt, J=2,34, 9,86 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (dt, J=2,34, 8,43 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,30 Гц, 1H), 4,75 (br d, J=12,72 Гц, 1H), 4,63 (br d, J=13,49 Гц, 1H), 4,51 (br dd, J=2,21, 10,25 Гц, 1H), 3,94-4,06 (m, 1H), 3,58-3,76 (m, 2H), 3,16-3,26 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 0,99-1,06 (m, 2H), 0,90-0,96 (m, 2H)	449,2
93	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,46 (br d, J=4,93 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=3,37, 8,30 Гц, 1H), 7,74 (dt, J=6,62, 8,50 Гц, 1H), 7,51 (ddd, J=2,47, 9,47, 10,38 Гц, 1H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,26 (br d, J=4,15 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,30 Гц, 1H), 4,86 (br d, J=12,46 Гц, 1H), 4,71 (br d, J=13,49 Гц, 1H), 4,62 (br dd, J=2,60, 10,38 Гц, 1H), 4,08-4,19 (m, 1H), 3,75 (dt, J=2,34, 11,68 Гц, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,02 (br t, J=11,68 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), (один синглет Me не наблюдали по причине перекрывания с пиком растворителя)	434,2

№ пр.	ЯМР	M+H
94	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,70-7,81 (m, 2H), 7,52 (br t, J=7,63, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,15 (d, J=8,36, 1H), 4,76 (br d, J=13,81, 1H), 4,53 (br d, J=12,90, 1H), 4,52 (br d, J=9,99, 1H), 4,01 (br d, J=11,26, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,63-3,75 (m, 1H), 3,15-3,24 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,43 (s, 3H)	419,0
95	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,77 (dd, J=3,37, 8,30 Гц, 1H), 7,52 (t, J=7,79 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (d, J=11,42 Гц, 1H), 7,24 (d, J=7,79 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,30 Гц, 1H), 4,76 (br d, J=13,75 Гц, 1H), 4,64 (br d, J=13,75 Гц, 1H), 4,51 (br dd, J=2,47, 10,51 Гц, 1H), 4,00 (br d, J=11,16 Гц, 1H), 3,60-3,73 (m, 2H), 3,13-3,26 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 0,97-1,08 (m, 2H), 0,90-0,97 (m, 2H)	445,2
96	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,46 (br d, J=4,93 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=3,63, 8,30 Гц, 1H), 7,53 (t, J=7,79 Гц, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,18 (d, J=8,30 Гц, 1H), 4,80-4,96 (m, 1H), 4,72 (br d, J=13,75 Гц, 1H), 4,62 (dd, J=2,08, 10,12 Гц, 1H), 4,07-4,21 (m, 1H), 3,75 (dt, J=2,72, 11,74 Гц, 1H), 3,19-3,27 (m, 1H), 3,01 (br t, J=11,68 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,44 (s, 3H) (один синглет Me не наблюдали, вероятно, по причине перекрывания с пиком растворителя)	430,2
97	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,88 (d, J=8,30 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,02 (d, J=8,30 Гц, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,90 (br d, J=13,62 Гц, 1H), 4,58 (dd, J=2,72, 10,25 Гц, 1H), 4,21-4,32 (m, 1H), 4,10 (br d, J=10,90 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (dt, J=2,72, 11,55 Гц, 1H), 3,34 (ddd, J=3,50, 11,42, 13,49 Гц, 1H), 3,25 (br t, J=10,77 Гц, 1H), 2,94-3,11 (m, 1H), 2,72-2,83 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 2H)	433,3
98	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,91 (br d, J=8,04 Гц, 1H), 7,55 (br d, J=5,19 Гц, 2H), 7,04 (br d, J=8,17 Гц, 1H), 4,98-5,19 (m, 1H), 4,92 (br d, J=13,36 Гц, 1H), 4,58 (br d, J=9,08 Гц, 1H), 4,28 (quin, J=8,17 Гц, 1H), 4,08-4,19 (m, 1H), 3,81 (br t, J=11,03 Гц, 1H), 3,60 (tt, J=3,42, 6,96 Гц, 1H), 3,31-3,43 (m, 1H), 3,14-3,31 (m, 1H), 2,95-3,12 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 2H), 2,71 (br s, 3H), 2,58-2,70 (m, 2H), 1,09-1,16 (m, 2H), 0,98-1,06 (m, 2H)	459,0
99	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,52 (br d, J=5,06 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,17 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,06 (d, J=8,17 Гц, 1H), 5,20 (br d, J=8,43 Гц, 1H), 5,02 (br d, J=13,36 Гц, 1H), 4,57 (br d, J=10,12 Гц, 1H), 4,29 (quin, J=8,08 Гц, 1H), 4,22 (br d, J=11,42 Гц, 1H), 3,85 (br t, J=10,77 Гц, 1H), 3,32 (dt, J=2,60, 11,42 Гц, 1H), 2,95-3,16 (m, 2H), 2,73-2,86 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,64-2,70 (m, 2H), 2,61 (s, 3H)	444,2
100	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,47 (d, J=8,17 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,36 Гц, 1H), 4,76 (br d, J=12,35 Гц, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,49 (dd, J=10,26, 2,45 Гц, 1H), 4,00 (br d, J=11,63 Гц, 1H), 3,64 (td, J=11,44, 2,54 Гц, 1H), 3,08-3,28 (m, 5H), 2,56-2,61 (m, 8H)	445,2

№ пр.	ЯМР	M+H
101	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (d, J=4,90 Гц, 1 H), 8,22-8,30 (m, 1 H), 7,16-7,29 (m, 1 H), 6,65-6,75 (m, 1 H), 4,84-4,92 (m, 1 H), 4,27-4,37 (m, 1 H), 4,16-4,25 (m, 1 H), 3,85-4,03 (m, 1 H), 3,65-3,78 (m, 1 H), 3,55 (br d, J=10,54 Гц, 1 H), 3,40-3,50 (m, 2 H), 3,13-3,31 (m, 3 H), 2,68-2,89 (m, 2 H), 2,19-2,32 (m, 1 H), 1,75-2,03 (m, 5 H), 1,33-1,43 (m, 2 H), 0,91-0,96 (m, 2 H)	471,2
102	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,44-8,52 (m, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,25 (br d, J=4,72 Гц, 1 H), 7,17 (d, J=8,36 Гц, 1 H), 4,86 (br d, J=12,90 Гц, 1 H), 4,71 (br s, 1 H), 4,55-4,61 (m, 1 H), 4,14 (br dd, J=11,53, 2,27 Гц, 1 H), 3,72 (td, J=11,67, 2,63 Гц, 1 H), 3,15-3,30 (m, 4 H), 2,97 (br s, 1 H), 2,56-2,63 (m, 9 H)	456,2
103	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,63-7,72 (m, 2 H), 7,60 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 7,52 (dd, J=8,2, 1,9 Гц, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 4,73 (br d, J=12,3 Гц, 1 H), 4,60 (br d, J=13,4 Гц, 1 H), 4,52 (dd, J=10,4, 2,6 Гц, 1 H), 4,00 (br d, J=11,3 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,67 (td, J=11,5, 2,7 Гц, 1 H), 3,11-3,26 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H)	453,0
104	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 9,17 (s, 1H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,54 (dd, J=1,82, 8,30 Гц, 1H), 4,86 (br d, J=13,23 Гц, 1H), 4,73 (dd, J=2,60, 10,64 Гц, 1H), 4,68 (br d, J=13,23 Гц, 1H), 4,10-4,21 (m, 1H), 3,77 (dt, J=2,60, 11,68 Гц, 1H), 3,21-3,27 (m, 1H), 3,07 (dd, J=10,64, 12,98 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,31 (s, 3H)	465,2
105	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 9,16 (s, 1H), 7,66-7,73 (m, 2H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,53 (dd, J=1,82, 8,30 Гц, 1H), 4,86 (br d, J=12,72 Гц, 1H), 4,73 (dd, J=2,47, 10,51 Гц, 1H), 4,68 (br d, J=13,49 Гц, 1H), 4,08-4,22 (m, 1H), 3,77 (dt, J=2,72, 11,61 Гц, 1H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,07 (dd, J=10,64, 12,98 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,31 (s, 3H)	465,2
106	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,79 (s, 2 H), 7,61-7,74 (m, 3 H), 7,53 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 4,80 (d, J= 13,2 Гц, 1 H), 4,69 (t, J= 11,4 Гц, 2 H), 4,14 (d, J= 11,7 Гц, 1 H), 3,75 (dd, J= 12,6, 9,8 Гц, 1 H), 3,17-3,28 (m, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H)	465,1
107	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,79 (s, 2 H), 7,61-7,74 (m, 3 H), 7,53 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 4,80 (d, J= 13,2 Гц, 1 H), 4,69 (t, J= 11,4 Гц, 2 H), 4,14 (d, J= 11,7 Гц, 1 H), 3,75 (dd, J= 12,6, 9,8 Гц, 1 H), 3,17-3,28 (m, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H)	465,1
108	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,67 (br d, J=12,17 Гц, 1H), 4,51-4,59 (m, 3H), 4,47 (dd, J=2,54, 10,35 Гц, 1H), 3,95-4,01 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,63 (dt, J=2,63, 11,49 Гц, 1H), 3,07-3,20 (m, 2H), 2,65-2,82 (m, 3H), 2,53-2,64 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,31 (s, 3H)	445,2

№ пр.	ЯМР	M+H
109	<p>2,17:1 смесь транс- и цис-изомеров циклобутана. Основной изомер: ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,68 (br d, J=12,53 Гц, 1H), 4,45-4,60 (m, 1H), 4,53 (br d, J=6,72 Гц, 2H) 4,45-4,47 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,07-3,20 (m, 2H), 2,78-2,91 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,16-2,30 (m, 3H), 2,04-2,11 (m, 1H) Неосновной изомер: ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,68 (br d, J=12,53 Гц, 1H), 4,45-4,60 (m, 1H), 4,45-4,47 (m, 1H), 4,44 (d, J=5,45 Гц, 2H), 3,93-4,01 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,07-3,20 (m, 3H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,16-2,30 (m, 4H).</p>	477,2
110	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,67 (br d, J=12,17 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=13,08 Гц, 1H), 4,43-4,52 (m, 2H), 4,33-4,43 (m, 1H), 3,92-4,03 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,62 (dt, J=2,54, 11,44 Гц, 1H), 3,02-3,21 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,01-1,09 (m, 2H)	463,2
111	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,61-4,73 (m, 2H), 4,55 (br d, J=13,26 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=2,45, 10,26 Гц, 1H), 4,27-4,38 (m, 1H), 3,98 (br d, J=11,63 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,62 (dt, J=2,18, 11,44 Гц, 1H), 3,06-3,19 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,11-1,20 (m, 4H), 1,08 (d, J=1,09 Гц, 3H), 0,58 (dd, J=4,18, 8,54 Гц, 1H), 0,34-0,42 (m, 1H)	423,3
112	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,80 (br d, J=11,63 Гц, 1H), 4,68 (br s, 1H), 4,51 (dd, J=10,35, 2,54 Гц, 1H), 4,31-4,40 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,67 (td, J=11,49, 2,63 Гц, 1H), 3,09-3,28 (m, 3H), 2,65-2,77 (m, 2H), 2,59-2,65 (m, 2H), 2,51-2,54 (m, 3H), 2,34 (s, 3H)	447,0
113	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,79 (br d, J=12,35 Гц, 1H), 4,69 (br s, 1H), 4,50 (dd, J=10,35, 2,54 Гц, 1H), 4,35 (quin, J=8,22 Гц, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 3,62-3,74 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 2H), 2,65-2,76 (m, 2H), 2,58-2,65 (m, 2H), 2,51-2,54 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 0,90-1,08 (m, 4H)	473,0
114	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 9,16-9,20 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,94 (br d, J=11,81 Гц, 1H), 4,77 (br s, 1H), 4,72 (dd, J=10,26, 2,63 Гц, 1H), 4,29-4,43 (m, 1H), 4,17 (br dd, J=11,63, 2,00 Гц, 1H), 3,77 (td, J=11,63, 2,54 Гц, 1H), 3,13-3,29 (m, 2H), 3,07 (br s, 1H), 2,68-2,77 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 5H), 2,51-2,55 (m, 3H), 2,33-2,39 (m, 3H)	459,0

№ пр.	ЯМР	М+Н
115	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,46 (d, J=4,90 Гц, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,26 (br d, J=4,90 Гц, 1 H), 4,90 (br d, J=11,63 Гц, 1 H), 4,78 (br s, 1 H), 4,60 (dd, J=10,45, 2,45 Гц, 1 H), 4,29-4,41 (m, 1 H), 4,16 (br dd, J=11,44, 2,36 Гц, 1 H), 3,75 (td, J=11,63, 2,54 Гц, 1 H), 3,18-3,27 (m, 2 H), 2,87-3,06 (m, 1 H), 2,52-2,75 (m, 7 H), 2,50 (s, 3 H), 2,32-2,39 (m, 3 H)	458,0
116	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,91 (d, J=2,91 Гц, 1 H), 7,74 (br s, 1 H), 7,67-7,73 (m, 2 H), 7,53 (br d, J=7,99 Гц, 1 H), 7,45 (br s, 1 H), 4,75 (br s, 1 H), 4,62 (br d, J=13,08 Гц, 1 H), 4,52 (br d, J=9,81 Гц, 1 H), 3,85-4,03 (m, 1 H), 3,62-3,78 (m, 1 H), 3,19-3,31 (m, 4 H), 2,68 (s, 3 H)	472,8
117	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,66 (dd, J=2,72, 10,25 Гц, 1H), 4,39-4,44 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,15-4,21 (m, 1H), 4,12 (ddd, J=1,82, 3,44, 11,61 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (dt, J=2,72, 11,48 Гц, 1H), 3,55 (quin, J=8,66 Гц, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,08 (dd, J=10,25, 12,85 Гц, 1H), 2,95-3,04 (m, 1H), 2,64-2,74 (m, 2H), 2,41-2,52 (m, 2H)	436,0
118	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,70 (t, J= 8,2 Гц, 1 H), 7,62 (dd, J= 10,5, 2,1 Гц, 1 H), 7,45 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 4,14-4,28 (m, 2 H), 3,92 (d, J= 11,5 Гц, 1 H), 3,52-3,64 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 2,82-2,91 (m, 1 H), 2,54-2,61 (m, 1 H), 1,17 (d, J= 6,2 Гц, 3 H)	376,1
119	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,67 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,30-7,35 (m, 1 H), 7,26-7,30 (m, 1 H), 5,00 (d, J=14,7 Гц, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,62 (t, J=12,2 Гц, 2 H), 3,19-3,34 (m, 1 H), 2,74 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,21-2,39 (m, 1 H), 2,09 (dt, J=29,8, 12,8 Гц, 1 H)	442,1
120	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,8-7,9 (m, 1H), 7,7-7,7 (m, 1H), 7,6-7,6 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, J=2,0, 8,4 Гц), 7,2-7,2 (m, 1H), 4,5-4,6 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,35 (br d, 1H, J=12,7 Гц), 4,21 (br d, 1H, J=12,2 Гц), 4,0-4,0 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3 3,0-3,1 (s, 3H), 3,00 (dt, 1H, J=2,9, 12,4 Гц), 2,9-3,0 (m, 1H), 0,9-1,0 (m, 4H)	468,0
121	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,74 (s, 1 H), 7,70 (d, J= 8,2 Гц, 1 H), 7,62 (dd, J= 10,5, 2,1 Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,44 (dd, J= 8,3, 2,1 Гц, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 4,54 (d, J= 10,4 Гц, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,35 (d, J= 12,8 Гц, 1 H), 4,20 (d, J= 12,8 Гц, 1 H), 4,00 (d, J= 7,6 Гц, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,42-3,79 (m, 3 H), 2,87-3,06 (m, 2 H), 1,15 (t, J=7,2 Гц, 3 H)	456,1
122	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,70-7,76 (m, 2 H), 7,62 (d, J= 10,4 Гц, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,42-7,45 (m, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 4,54 (d, J= 10,4 Гц, 1 H), 4,40-4,47 (m, 1 H), 4,33-4,38 (m, 3 H), 4,19 (d, J= 12,8 Гц, 1 H), 3,96-4,06 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,67-3,75 (m, 1 H), 2,86-3,06 (m, 2 H), 1,21 (d, J=6,7 Гц, 6 H)	470,1

№ пр.	ЯМР	М+Н
123	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,67 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,30-7,35 (m, 1 H), 7,26-7,30 (m, 1 H), 5,00 (d, J=14,7 Гц, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,62 (t, J=12,2 Гц, 2 H), 3,19-3,34 (m, 1 H), 2,74 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,21-2,39 (m, 1 H), 2,09 (dt, J=29,8, 12,8 Гц, 1 H)	488,1
124	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,67 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,30-7,35 (m, 1 H), 7,26-7,30 (m, 1 H), 5,00 (d, J=14,7 Гц, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,62 (t, J=12,2 Гц, 2 H), 3,19-3,34 (m, 1 H), 2,74 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,21-2,39 (m, 1 H), 2,09 (dt, J=29,8, 12,8 Гц, 1 H)	488,1
125	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,57 (d, J=0,8 Гц, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 4,99 (d, J=12,8 Гц, 1 H), 4,82 (d, J=13,5 Гц, 1 H), 4,60 (dd, J=10,3, 2,8 Гц, 1 H), 4,11 (ddd, J=11,6, 3,6, 1,8 Гц, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,80 (td, J=11,5, 2,8 Гц, 1 H), 3,22-3,40 (m, 2 H), 3,02 (s, 2 H), 2,86-2,98 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,25 (tt, J=13,7, 6,7 Гц, 2 H)	442,2
126	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,43 (br s, 1 H), 4,72 (br d, J=12,9 Гц, 1 H), 4,60 (br d, J=12,4 Гц, 1 H), 4,50 (br dd, J=10,2, 1,8 Гц, 1 H), 4,01 (br d, J=10,5 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,57-3,73 (m, 1 H), 3,12-3,25 (m, 2 H), 2,81 (br s, 1 H), 2,70 (br d, J=15,4 Гц, 2 H), 2,61-2,64 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,31-2,42 (m, 1 H), 2,11 (br d, J=10,5 Гц, 1 H), 1,59 (qd, J=12,0, 5,3 Гц, 1 H)	474,8
127	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,42 (br s, 1 H), 4,72 (br d, J=12,9 Гц, 1 H), 4,60 (br d, J=11,6 Гц, 1 H), 4,50 (br dd, J=10,3, 2,1 Гц, 1 H), 4,01 (br d, J=10,5 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,60-3,69 (m, 1 H), 3,13-3,25 (m, 2 H), 2,84 (br d, J=16,9 Гц, 1 H), 2,65-2,76 (m, 2 H), 2,61-2,64 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,31-2,43 (m, 1 H), 2,11 (br d, J=10,4 Гц, 1 H), 1,60 (qd, J=12,1, 5,2 Гц, 1 H)	474,0
128	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,86 (td, J=2,8, 1,4 Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,47 (d, J=0,8 Гц, 1 H), 4,73 (d, J=12,9 Гц, 1 H), 4,61 (d, J=13,6 Гц, 1 H), 4,50 (dd, J=10,4, 2,7 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,65 (td, J=11,5, 2,8 Гц, 1 H), 3,18 (dt, J=23,0, 11,4 Гц, 2 H), 2,91 (s, 2 H), 2,53-2,73 (m, 9 H), 1,92 (p, J=7,6 Гц, 2 H)	392,2
129	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,49-8,55 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,62-7,68 (m, 2 H), 7,53-7,58 (m, 1 H), 7,42-7,47 (m, 1 H), 7,19-7,24 (m, 1 H), 5,51-5,61 (m, 1 H), 4,87-4,94 (m, 4 H), 4,58-4,65 (m, 1 H), 4,42-4,48 (m, 1 H), 4,24-4,29 (m, 1 H), 4,01-4,09 (m, 1 H), 3,73-3,80 (m, 1 H), 3,09-3,14 (m, 1 H), 3,02-3,07 (m, 1 H), 2,63-2,68 (m, 3 H)	481,0
130	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,02 (d, J=13,5 Гц, 1H), 4,85 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,62 (dd, J=10,1, 2,8 Гц, 1H), 4,11 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,76-3,89 (m, 2H), 3,35 (dd, J=28,4, 16,1 Гц, 2H), 2,68 (d, J=15,3 Гц, 6H), 1,91 (q, J=12,8, 11,3 Гц, 2H), 1,76 (dd, J=13,8, 3,6 Гц, 2H), 1,48 (td, J=13,2, 3,9 Гц, 4H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 6H)	436,3

№ пр.	ЯМР	М+Н
131	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,76 (s, 1 H), 7,48 (d, J=0,8 Гц, 1 H), 4,76 (d, J=13,5 Гц, 1 H), 4,63 (d, J=13,5 Гц, 1 H), 4,50 (dt, J=10,3, 2,6 Гц, 2 H), 4,01 (ddd, J=11,5, 3,6, 1,7 Гц, 1 H), 3,90 (ddd, J=11,5, 3,6, 1,7 Гц, 2 H), 3,83 (td, J=11,5, 2,5 Гц, 2 H), 3,2 (dt, J=21,8, 12,2 Гц, 3 H), 2,60 (d, J=10,9 Гц, 6 H), 2,02-1,96 (m, 4 H), 1,76-1,67 (q, J=13,3 Гц, 2 H), 1,50-1,45 (qd, J=12,1, 5,3 Гц, 2 H)	476,3
132	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,72 (s, 1 H), 7,42 (d, J=0,8 Гц, 1 H), 4,72 (d, J=13,5 Гц, 1 H), 4,61 (d, J=13,5 Гц, 1 H), 4,50 (dt, J=10,3, 2,6 Гц, 1 H), 4,01 (ddd, J=11,5, 3,6, 1,7 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,66 (td, J=11,5, 2,5 Гц, 1 H), 3,19 (dt, J=21,8, 12,2 Гц, 3 H), 2,82 (s, 1 H), 2,70 (s, 2 H), 2,60 (d, J=10,9 Гц, 6 H), 2,36-2,48 (m, 2 H), 2,12 (d, J=13,3 Гц, 2 H), 1,60 (qd, J=12,1, 5,3 Гц, 2 H)	476,3
133	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,57 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 4,83 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 4,60 (dd, J=10,2, 2,8 Гц, 1 H), 4,08 (dd, J=26,1, 9,5 Гц, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,80 (td, J=11,4, 2,8 Гц, 1 H), 3,33 (dd, J=29,6, 17,4 Гц, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 2,21-2,34 (m, 2 H), 1,92-2,12 (m, 6 H)	444,1
134	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,02 (d, J=13,5 Гц, 1H), 4,85 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,61 (dd, J=10,2, 2,8 Гц, 1H), 4,10 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,81 (td, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3,33 (dd, J=28,6, 16,1 Гц, 2H), 2,68 (d, J=13,4 Гц, 6H), 2,03 (s, 1H), 1,87 (dt, J=28,9, 13,0 Гц, 4H), 1,65-1,73 (m, 2H), 1,53 (t, J=12,7 Гц, 2H), 1,36 (t, J=12,6 Гц, 1H)	408,2
135	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,57 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,03 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,85 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,62 (dd, J=10,1, 2,8 Гц, 1H), 4,11 (d, J=11,4 Гц, 1H), 4,01 (dq, J=9,6, 5,5, 4,7 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (td, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3,35 (dd, J=29,3, 16,7 Гц, 2H), 2,68 (d, J=15,3 Гц, 6H), 1,90-2,05 (m, 3H), 1,70-1,81 (m, 4H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,06 (d, J=7,0 Гц, 3H)	422,3
136	^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,58 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,01 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,84 (d, J=13,5 Гц, 1H), 4,60 (dd, J=10,2, 2,8 Гц, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 3,77-3,96 (m, 5H), 3,33 (dd, J=28,7, 15,4 Гц, 2H), 2,68 (d, J=14,3 Гц, 6H), 1,81-1,99 (m, 4H), 1,69-1,78 (m, 2H), 1,52 (s, 1H), 1,23 (qd, J=12,8, 3,4 Гц, 2H), 0,99 (d, J=6,5 Гц, 3H)	422,3
137	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,03 (d, J=13,5 Гц, 1H), 4,86 (d, J=13,7 Гц, 1H), 4,60-4,68 (m, 1H), 4,11 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,82 (td, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3,35 (dd, J=28,0, 15,9 Гц, 2H), 2,69 (d, J=12,9 Гц, 6H), 2,05 (td, J=12,9, 3,9 Гц, 2H), 1,88 (q, J=12,6 Гц, 4H), 1,02 (d, J=13,1 Гц, 2H), 0,28-0,44 (m, 4H)	434,3

№ пр.	ЯМР	M+H
138	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,85 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 4,67-4,74 (m, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 4,50 (dd, J=10,3, 2,7 Гц, 1 H), 4,01 (d, J=11,1 Гц, 2 H), 3,71 (qd, J=7,8, 3,4 Гц, 1 H), 3,64 (dd, J=11,5, 2,8 Гц, 1 H), 3,20 (dd, J=11,4, 3,2 Гц, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,13 (d, J=14,9 Гц, 3 H), 1,99 (d, J=12,5 Гц, 3 H), 1,90 (t, J=11,4 Гц, 2 H), 1,00-1,08 (m, 2 H), 0,92-1,00 (m, 2 H)	470,3
139	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,54 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 4,92 (d, J=14,0 Гц, 1 H), 4,57 (dd, J=10,5, 2,8 Гц, 1 H), 4,21 (d, J=11,6 Гц, 1 H), 4,00-4,11 (m, 1 H), 3,83 (td, J=11,7, 2,8 Гц, 1 H), 3,30 (t, J=12,3 Гц, 1 H), 3,02 (s, 1 H), 2,72 (s, 3 H), 2,74-2,62 (m, 1 H), 2,67 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,27 (d, J=15,3 Гц, 2 H), 2,05 (s, 5 H)	455,1
140	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,76 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 4,73 (d, J=12,7 Гц, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 4,51 (dd, J=10,4, 2,7 Гц, 1 H), 4,29 (p, J=7,9 Гц, 1 H), 4,01 (ddd, J=11,4, 3,5, 1,7 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,66 (td, J=11,5, 2,8 Гц, 1 H), 3,22 (ddd, J=13,3, 11,4, 3,5 Гц, 1 H), 2,53-2,67 (m, 6 H), 2,46 (q, J=1,8 Гц, 1 H), 2,04 (ddd, J=13,4, 8,0, 4,4 Гц, 2 H), 1,78-1,90 (m, 6 H)	394,3
141	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,11 (dd, J=13,7, 8,3 Гц, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,06 (dd, J=13,5, 8,3 Гц, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 4,86 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 4,59 (dd, J=10,2, 2,8 Гц, 1 H), 4,11 (d, J=11,5 Гц, 1 H), 3,93 (d, J=1,5 Гц, 3 H), 3,80 (td, J=11,5, 2,8 Гц, 1 H), 3,34 (ddd, J=48,1, 24,4, 11,5 Гц, 3 H), 2,87 (d, J=11,3 Гц, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,29 (dd, J=20,2, 12,7 Гц, 2 H), 2,03 (tt, J=43,6, 13,4 Гц, 5 H)	429,1
142	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,08 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,05 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,57-4,62 (m, 1 H), 4,11 (d, J=11,7 Гц, 1 H), 3,92 (d, J=1,2 Гц, 3 H), 3,80 (t, J=11,3 Гц, 2 H), 3,68 (d, J=5,4 Гц, 1 H), 3,37 (d, J=10,4 Гц, 2 H), 3,26 (s, 2 H), 2,71 (d, J=1,2 Гц, 3 H), 2,28 (s, 1 H), 2,14 (m, 3 H), 1,87 (m, 3 H)	461,2
143	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,46 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,20 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 4,73 (d, J= 13,2 Гц, 1 H), 4,63 (bs, 1 H), 4,49 (d, J= 10,3 Гц, 1 H), 4,01 (d, J= 11,5 Гц, 1 H), 3,61-3,79 (m, 3 H), 3,14-3,26 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,10-2,21 (m, 4 H), 1,80-1,99 (m, 4 H), 1,01-1,06 (m, 2 H), 0,99-1,06 (m, 2 H)	455,2
144	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,10 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,07 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 5,02 (bs, 1 H), 4,87 (d, J= 13,5 Гц, 1 H), 4,57 (d, J= 10,4 Гц, 1 H), 4,10 (d, J= 11,7 Гц, 1 H), 3,79 (td, J= 11,5, 2,9 Гц, 1 H), 3,60-3. 65 (m, 1 H), 3,16-3,40 (m, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 1,98-2,24 (m, 5 H), 1,82 (q, J= 13,0 Гц, 2 H), 1. 65-1,80 (m, 2 H), 1,10-1,19 (m, 2 H), 1,01-1,07 (m, 2 H)	487,1

№ пр.	ЯМР	М+Н
145	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,08 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,05 (d, J= 8,3 Гц, 1 H), 4,85 (bs, 1 H), 4,57 (d, J= 10,3 Гц, 1 H), 4,11 (d, J= 11,6 Гц, 1 H), 3,80 (td, J= 11,5, 2,8 Гц, 1 H), 3,68 (t, J= 5,0 Гц, 1 H), 3,52-3,63 (m, 1 H), 3,34 (t, J= 12,1 Гц, 1 H), 3,16-3,30 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,13-2,22 (m, 1 H), 2,01-2,11 (m, 4 H), 1,78-1,96 (m, 4 H), 1,10-1,19 (m, 2 H), 1,01-1,07 (m, 2 H)	487,1
146	^1H ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц) δ 7,5-7,6 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,03 (br d, 1H, J=12,8 Гц), 4,8-4,9 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H, J=2,8, 10,2 Гц), 4,4-4,6 (m, 1H), 4,13 (br d, 1H, J=10,4 Гц), 3,93 (s, 3H), 3,81 (dt, 1H, J=2,9, 11,5 Гц), 3,38 (ddd, 1H, J=3,5, 11,3, 13,5 Гц), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,0-3,1 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,65 (s, 3H)	416,0
147	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,55-7,58 (m, 1 H), 7,48-7,53 (m, 2 H), 7,44-7,48 (m, 2 H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 7,28-7,29 (m, 1 H), 7,25-7,28 (m, 1 H), 7,07-7,11 (m, 1 H), 6,78-6,83 (m, 1 H), 4,70-4,75 (m, 1 H), 4,30-4,35 (m, 1 H), 4,12-4,17 (m, 1 H), 4,05-4,12 (m, 1 H), 3,93-3,98 (m, 1 H), 3,90-3,93 (m, 3 H), 3,09-3,17 (m, 1 H), 3,00-3,07 (m, 1 H), 2,47-2,51 (m, 3 H)	437,0
148	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,73-7,79 (m, 2 H), 7,59-7,67 (m, 2 H), 7,47-7,51 (m, 2 H), 7,13-7,18 (m, 2 H), 4,55-4,61 (m, 1 H), 4,38 (br d, J=12,2 Гц, 1 H), 4,14-4,22 (m, 1 H), 3,99-4,07 (m, 1 H), 3,79-3,84 (m, 3 H), 3,71-3,78 (m, 1 H), 3,01-3,08 (m, 1 H), 2,93-3,00 (m, 1 H), 2,59-2,65 (m, 3 H)	438,0
149	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,15-8,18 (m, 1 H), 7,75-7,80 (m, 1 H), 7,60-7,67 (m, 2 H), 7,48-7,52 (m, 1 H), 7,19-7,23 (m, 1 H), 7,14-7,18 (m, 1 H), 7,08-7,12 (m, 1 H), 6,88-6,93 (m, 1 H), 4,64-4,70 (m, 1 H), 4,46-4,51 (m, 1 H), 4,25-4,31 (m, 1 H), 4,13-4,19 (m, 1 H), 3,86-3,88 (m, 3 H), 3,79-3,84 (m, 1 H), 3,04-3,11 (m, 1 H), 2,80-2,86 (m, 1 H), 2,60-2,63 (m, 3 H)	465,0
150	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,83-7,88 (m, 1 H), 7,73-7,80 (m, 1 H), 7,58-7,67 (m, 2 H), 7,44-7,52 (m, 2 H), 7,13-7,21 (m, 2 H), 4,53-4,59 (m, 1 H), 4,32-4,40 (m, 1 H), 4,18-4,25 (m, 1 H), 3,98-4,08 (m, 1 H), 3,71-3,77 (m, 1 H), 3,66-3,71 (m, 1 H), 2,99-3,08 (m, 1 H), 2,94-2,99 (m, 1 H), 2,59-2,64 (m, 3 H), 0,99-1,05 (m, 2 H), 0,92-0,97 (m, 2 H)	464,0
151	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,43-8,46 (m, 1 H), 7,77 (dd, J=8,4, 2,9 Гц, 1 H), 7,61-7,68 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,36-7,40 (m, 1 H), 7,28-7,31 (m, 1 H), 7,21-7,24 (m, 1 H), 7,15-7,18 (m, 1 H), 4,65-4,68 (m, 1 H), 4,46-4,51 (m, 1 H), 4,27-4,33 (m, 1 H), 4,13-4,19 (m, 1 H), 3,78-3,85 (m, 1 H), 3,04-3,11 (m, 1 H), 2,79-2,87 (m, 1 H), 2,60-2,64 (m, 3 H), 2,47-2,50 (m, 3 H)	449,0

№ пр.	ЯМР	M+H
152	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,73-7,77 (m, 1 H), 7,62-7,65 (m, 1 H), 7,57-7,61 (m, 1 H), 7,54-7,56 (m, 1 H), 7,46-7,49 (m, 2 H), 7,13-7,16 (m, 1 H), 4,55-4,60 (m, 1 H), 4,33-4,38 (m, 1 H), 4,13-4,18 (m, 1 H), 4,00-4,05 (m, 1 H), 3,81-3,83 (m, 3 H), 3,72-3,78 (m, 1 H), 2,99-3,05 (m, 1 H), 2,92-2,97 (m, 1 H), 2,58-2,61 (m, 3 H), 2,30-2,34 (m, 3 H)	452,0
153	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,69 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (dd, J=9,8, 2,0 Гц, 1H), 7,59 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,61 (dd, J=10,4, 2,6 Гц, 1H), 4,15 (dd, J=12,6, 2,7 Гц, 1H), 4,01-4,08 (m, 1H), 3,93 (d, J=12,6 Гц, 1H), 3,82 (s, 4H), 3,04 (td, J=12,1, 3,6 Гц, 1H), 2,95 (dd, J=12,6, 10,5 Гц, 1H), 2,67 (s, 3H)	438,1
154	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,68 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,44 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,62 (td, J=8,6, 6,6 Гц, 1H), 7,56 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,48 (td, J=9,8, 2,6 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 7,24 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,69 (dd, J=10,5, 2,7 Гц, 1H), 4,28 (d, J=12,4 Гц, 1H), 4,13-4,22 (m, 1H), 4,00 (d, J=12,7 Гц, 1H), 3,85 (td, J=11,7, 2,7 Гц, 1H), 3,07 (td, J=12,2, 3,6 Гц, 1H), 2,80 (dd, J=12,5, 10,6 Гц, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,49 (s, 3H)	433,2
155	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,76-8,80 (m, 1 H), 7,74-7,77 (m, 1 H), 7,67-7,73 (m, 2 H), 7,55-7,59 (m, 1 H), 7,47-7,53 (m, 2 H), 7,41-7,44 (m, 1 H), 7,21-7,24 (m, 1 H), 4,60-4,67 (m, 1 H), 4,47-4,56 (m, 2 H), 4,01-4,07 (m, 1 H), 3,81-3,83 (m, 3 H), 3,68-3,75 (m, 1 H), 3,14-3,20 (m, 1 H), 3,06-3,12 (m, 1 H)	424,0
156	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,75-7,76 (m, 1 H), 7,65-7,68 (m, 1 H), 7,58-7,60 (m, 1 H), 7,54-7,57 (m, 1 H), 7,48-7,51 (m, 2 H), 7,32-7,34 (m, 1 H), 7,11-7,14 (m, 1 H), 4,58-4,64 (m, 1 H), 4,54 (dd, J=10,5, 2,5 Гц, 1 H), 4,45-4,50 (m, 1 H), 4,02-4,05 (m, 1 H), 3,82-3,84 (m, 3 H), 3,69-3,74 (m, 1 H), 3,12-3,17 (m, 1 H), 3,06-3,11 (m, 1 H), 2,57-2,59 (m, 3 H)	438,0
157	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,74 (s, 1H), 7,65 (dd, J=1,91, 9,63 Гц, 1H), 7,53 (t, J=8,17 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=2,00, 8,27 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,49-4,60 (m, 2H), 4,42 (br d, J=12,90 Гц, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (dt, J=2,54, 11,44 Гц, 1H), 3,07-3,14 (m, 1H), 3,04 (dd, J=10,31, 12,67 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)	452,2
158	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,43-8,47 (m, 1 H), 7,74-7,76 (m, 1 H), 7,55-7,61 (m, 3 H), 7,47-7,50 (m, 1 H), 7,43-7,46 (m, 1 H), 4,61-4,67 (m, 1 H), 4,48-4,56 (m, 2 H), 4,01-4,06 (m, 1 H), 3,80-3,84 (m, 3 H), 3,67-3,73 (m, 1 H), 3,16-3,23 (m, 1 H), 3,10-3,16 (m, 1 H), 2,60-2,62 (m, 3 H)	439,0
159	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,72 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,54-7,61 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,45 (dd, J=8,2, 1,9 Гц, 1 H), 4,61 (br d, J=12,2 Гц, 1 H), 4,55 (dd, J=10,4, 2,6 Гц, 1 H), 4,50 (br d, J=13,8 Гц, 1 H), 3,97-4,11 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,71 (td, J=11,6, 2,7 Гц, 1 H), 3,07-3,22 (m, 2 H), 2,51 (s, 3 H)	439,0

№ пр.	ЯМР	M+H
160	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,75 (s, 1H), 7,58 (dd, J=9,6, 2,08 Гц, 1H), 7,57 (t, J=8,04 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (dd, J=2,08, 8,30 Гц, 1H), 4,59 (br d, J=13,23 Гц, 1H), 4,54 (dd, J=2,59, 10,38 Гц, 1H), 4,47 (br d, J=14,01 Гц, 1H), 3,99-4,08 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (dt, J=2,72, 11,61 Гц, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 3,09 (br dd, J=10,38, 12,98 Гц, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,48 (s, 4H)	453,0
161	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,54-7,62 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,44 (dd, J=8,2, 1,9 Гц, 1 H), 4,56-4,63 (m, 1 H), 4,54 (dd, J=10,3, 2,7 Гц, 1 H), 4,40-4,51 (m, 1 H), 4,00-4,06 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,70 (td, J=11,5, 2,6 Гц, 1 H), 3,05-3,19 (m, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H)	437,2
162	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ ppm 7,71 (s, 1H), 7,58 (d, J=2,3 Гц, 2H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 3H), 4,77 (dd, J=10,2, 2,7 Гц, 1H), 4,14 (ddd, J=11,5, 3,4, 1,8 Гц, 1H), 3,88-4,00 (m, 5H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,09 (td, J=11,7, 3,5 Гц, 1H), 3,00 (dd, J=12,2, 10,3 Гц, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,59 (s, 3H)	452,1
163	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ ppm 7,68 (s, 1 H), 7,61 (d, J= 2,2 Гц, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,45 (b s, 1 H), 4,63 (dd, J= 10,3, 2,7 Гц, 1 H), 4,50 (dd, J= 10,3, 2,7 Гц, 1 H), 4,39 (d, J= 13,0 Гц, 1 H), 4,22 (d, J= 13,0 Гц, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 3,80 (td, J= 11,6, 2,9 Гц, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 3,05-3,22 (m, 2 H), 2,60 (s, 3 H)	463,1
164	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,17-7,23 (m, 1H), 4,63 (dd, J=10,3, 2,6 Гц, 1H), 4,04 (t, J=11,5 Гц, 2H), 3,82 (s, 5H), 2,90-2,99 (m, 1H), 2,85 (dd, J=12,2, 10,4 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,51 (s, 3H)	436,1
165	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,76 (s, 1H), 7,47 (d, J=3,3 Гц, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,59-4,80 (m, 2H), 4,51 (dt, J=10,2, 2,4 Гц, 2H), 3,19-3,24 (s, 3H), 3,91-4,10 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,54-2,73 (m, 6H), 2,15-2,7 (m, 1H), 2,17-2,38 (m, 3H), 1,71-1,98 (m, 3H)	442,3
166	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,75 (s, 1H), 7,71 (dt, J=6,62, 8,37 Гц, 1H), 7,59 (br dd, J=0,78, 3,11 Гц, 1H), 7,50 (ddd, J=2,59, 9,47, 10,25 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (dt, J=2,08, 8,43 Гц, 1H), 4,67-4,83 (m, 1H), 4,60 (br d, J=13,49 Гц, 1H), 4,52 (br dd, J=2,47, 10,51 Гц, 1H), 3,93-4,08 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,59-3,73 (m, 1H), 3,11-3,25 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)	437,0
167	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,81 (dd, J=8,3, 3,2 Гц, 1 H), 7,69-7,78 (m, 2 H), 7,48-7,54 (m, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,32 (td, J=8,4, 2,5 Гц, 1 H), 7,19 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 4,70-4,84 (m, 1 H), 4,64 (br d, J=13,9 Гц, 1 H), 4,52 (dd, J=10,3, 2,3 Гц, 1 H), 4,01 (br d, J=13,0 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,60-3,72 (m, 1 H), 3,13-3,27 (m, 2 H), 2,88 (q, J=7,6 Гц, 2 H), 1,29 (t, J=7,5 Гц, 3 H)	437,2

№ пр.	ЯМР	M+H
168	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,45 (d, J=5,19 Гц, 1H), 7,72 (td, J=8,43, 6,62 Гц, 1H), 7,60 (d, J=2,47 Гц, 1H), 7,51 (td, J=9,86, 2,47 Гц, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,25 (br d, J=4,93 Гц, 1H), 4,83 (br d, J=12,20 Гц, 1H), 4,71-4,59 (m, 2H), 4,14 (br d, J=11,16 Гц, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,98 (br t, J=12,07 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)	448,2
169	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,70 (dt, J=6,62, 8,37 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=0,78, 3,63 Гц, 1H), 7,50 (dt, J=2,34, 9,86 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (dt, J=2,21, 8,37 Гц, 1H), 4,66-4,79 (m, 1H), 4,60 (br d, J=13,75 Гц, 1H), 4,50 (dd, J=2,47, 10,25 Гц, 1H), 3,93-4,05 (m, 1H), 3,59-3,74 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 0,97-1,06 (m, 2H), 0,88-0,97 (m, 2H)	463,0
170	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 9,00 (s, 1 H), 7,78-7,84 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,70 (d, J= 9,9 Гц, 1 H), 7,55 (d, J= 8,3 Гц, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 4,53 (d, J= 9,9 Гц, 1 H), 4,16-4,08 (m, 1 H), 3,74-3,62 (m, 2 H), 3,56-3,45 (m, 1 H), 2,82 (s, 3 H), 2,31 (d, J= 13,2 Гц, 1 H), 2,08 (d, J= 13,1 Гц, 1 H), 1,87-1,99 (m, 2 H), 1,06-0,96 (m, 2 H), 0,94-0,83 (m, 2 H)	465,2
171	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,84 (s, 1 H), 8,47 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,38 (dd, J=8,3, 1,7 Гц, 1 H), 7,32 (dd, J=9,5, 1,8 Гц, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,14 (br d, J=4,8 Гц, 1 H), 4,51-4,66 (m, 1 H), 4,33-4,49 (m, 1 H), 3,79-3,91 (m, 1 H), 3,65 (ddd, J=15,8, 11,9, 3,8 Гц, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,48 (br d, J=13,2 Гц, 1 H), 2,22-2,32 (m, 2 H), 2,04-2,14 (m, 1 H)	450,0
172	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,84 (s, 1 H), 8,48 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,67-7,74 (m, 1 H), 7,39 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1 H), 7,33 (dd, J=9,5, 1,9 Гц, 1 H), 7,27-7,28 (m, 1 H), 7,18 (br d, J=4,7 Гц, 1 H), 4,58 (dd, J=11,4, 1,8 Гц, 1 H), 4,33-4,47 (m, 1 H), 3,83-3,89 (m, 1 H), 3,56-3,72 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,49 (br dd, J=13,3, 1,9 Гц, 1 H), 2,25-2,32 (m, 2 H), 2,03-2,17 (m, 1 H)	450,6
173	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,77 (t, J=7,90 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=1,73, 9,72 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=1,73, 8,27 Гц, 1H), 4,70 (br d, J=11,44 Гц, 1H), 4,24 (br dd, J=4,18, 10,90 Гц, 1H), 4,10 (q, J=5,21 Гц, 2H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,59 (tdd, J=3,95, 8,08, 11,99 Гц, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,40 (br dd, J=1,36, 12,99 Гц, 1H), 2,15 (br d, J=13,44 Гц, 1H), 2,02 (dq, J=4,54, 12,53 Гц, 1H), 1,89 (q, J=11,99 Гц, 1H)	451,2
174	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,70-8,71 (m, 1H), 7,78 (t, J=7,99 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=1,73, 9,72 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=1,82, 8,17 Гц, 1H), 4,70 (br d, J=11,26 Гц, 1H), 4,25 (br dd, J=4,18, 10,90 Гц, 1H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,59 (tt, J=3,63, 11,90 Гц, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,41 (br d, J=12,90 Гц, 1H), 2,15 (br d, J=13,26 Гц, 1H), 2,02 (dq, J=4,45, 12,62 Гц, 1H), 1,89 (q, J=11,93 Гц, 1H), 1,12 (br t, J=7,08 Гц, 1H)	451,2

№ пр.	ЯМР	М+Н
175	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,54 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 4,59 (d, J= 11,4 Гц, 1 H), 4,28 (d, J= 11,2 Гц, 1 H), 4,18 (t, J= 11,7 Гц, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,79-3,86 (m, 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 Гц, 1 H), 2,32 (d, J= 8,2 Гц, 2 H), 2,96-2,23 (m, 9 H)	443,3
176	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,54 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 4,59 (d, J= 11,4 Гц, 1 H), 4,28 (d, J= 11,2 Гц, 1 H), 4,18 (t, J= 11,7 Гц, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,77-3,89 (m, 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 Гц, 1 H), 2,32 (d, J= 8,2 Гц, 2 H), 1,99-2,20 (m, 9 H)	443,2
177	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,83-2,02 (m, 2 H) 2,04-2,15 (m, 1 H) 2,26-2,36 (m, 1 H) 2,64-2,72 (m, 3 H) 2,74-2,85 (m, 3 H) 3,44-3,56 (m, 1 H) 3,69-3,77 (m, 1 H) 3,77-3,82 (m, 3 H) 4,02-4,18 (m, 1 H) 4,49-4,60 (m, 1 H) 7,34-7,42 (m, 1 H) 7,48-7,57 (m, 1 H) 7,64-7,71 (m, 2 H) 7,73-7,81 (m, 1 H)	453,0
178	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,88-1,98 (m, 2 H) 2,07 (br d, J=13,26 Гц, 1 H) 2,31 (br d, J=12,99 Гц, 1 H) 2,66 (s, 3 H) 2,78 (s, 3 H) 3,45-3,51 (m, 1 H) 3,66-3,76 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 4,08-4,13 (m, 1 H) 4,53 (dd, J=11,40, 1,86 Гц, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,52 (dd, J=8,27, 2,00 Гц, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,67 (dd, J=9,81, 1,91 Гц, 1 H) 7,77 (t, J=7,95 Гц, 1 H)	453,0
179	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,70-7,76 (m, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,37 (dd, J=8,3, 1,6 Гц, 1 H), 7,32 (dd, J=9,5, 1,9 Гц, 1 H), 4,93 (dd, J=7,7, 3,6 Гц, 1 H), 3,93-4,02 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,69-3,79 (m, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 2,77-2,82 (m, 1 H), 2,76 (s, 3 H), 2,43-2,54 (m, 1 H), 2,32-2,42 (m, 1 H), 2,14-2,26 (m, 1 H)	453,0
180	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,79 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=9,8, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,52 (dd, J=11,4, 2,1 Гц, 1H), 4,11 (dd, J=11,1, 4,2 Гц, 1H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,30 (s, 2H), 1,24 (s, 2H), 0,97-1,04 (m, 2H), 0,92 (td, J=7,3, 5,1 Гц, 2H)	479,1
181	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,79 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=9,8, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,52 (dd, J=11,4, 2,1 Гц, 1H), 4,11 (dd, J=11,1, 4,2 Гц, 1H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,30 (s, 2H), 1,24 (s, 2H), 0,97-1,04 (m, 2H), 0,92 (td, J=7,3, 5,1 Гц, 2H)	479,1
182	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,77-7,88 (m, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,49 (td, J=9,9, 2,5 Гц, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,33 (td, J=8,5, 2,5 Гц, 1 H), 4,49-4,57 (m, 1 H), 4,11 (dd, J=11,0, 4,3 Гц, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,71 (d, J=12,0 Гц, 1 H), 3,48 (t, J=12,0 Гц, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,30 (s, 1 H), 2,07 (d, J=13,1 Гц, 1 H), 1,88-1,99 (m, 2 H)	437,0

№ пр.	ЯМР	М+Н
183	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,67 (s, 1 H), 7,62 (q, J=7,8 Гц, 1 H), 7,39 (d, J=0,8 Гц, 1 H), 7,20-7,28 (m, 2 H), 4,53 (dd, J=11,3, 2,1 Гц, 1 H), 4,11 (d, J=12,6 Гц, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,68-3,76 (m, 1 H), 3,42-3,54 (m, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,07 (d, J=13,5 Гц, 1 H), 1,87-1,99 (m, 2 H)	433,0
184	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,67 (s, 1 H), 7,62 (q, J=7,8 Гц, 1 H), 7,39 (d, J=0,8 Гц, 1 H), 7,20-7,28 (m, 2 H), 4,53 (dd, J=11,3, 2,1 Гц, 1 H), 4,11 (d, J=12,6 Гц, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,68-3,76 (m, 1 H), 3,42-3,54 (m, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,07 (d, J=13,5 Гц, 1 H), 1,87-1,99 (m, 2 H)	433,0
185	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,78 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,47-7,53 (m, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,29-7,35 (m, 2 H), 4,59 (dd, J=11,3, 2,1 Гц, 1 H), 4,29 (ddd, J=11,5, 4,5, 1,4 Гц, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,82 (td, J=11,9, 2,2 Гц, 1 H), 3,43 (tt, J=12,1, 3,7 Гц, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 2,35 (ddt, J=13,2, 3,7, 2,0, 2,0 Гц, 1 H), 2,15-2,27 (m, 2 H), 2,04-2,12 (m, 1 H)	438,2
186	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,83 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,61-7,67 (m, 2 H), 7,48 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 4,95 (t, J=4,7 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,71-3,81 (m, 2 H), 3,47-3,57 (m, 1 H), 2,74 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,38-2,44 (m, 1 H), 2,25 (dt, J=13,6, 4,9 Гц, 1 H), 2,12 (ddt, J=17,2, 7,9, 3,8, 3,8 Гц, 1 H), 1,94-2,03 (m, 1 H)	452,0
187	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,79 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,60-7,66 (m, 2 H), 7,48 (dd, J=8,3, 1,8 Гц, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 4,51 (dd, J=11,2, 1,9 Гц, 1 H), 4,08-4,15 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,71 (td, J=11,6, 2,8 Гц, 1 H), 3,40 (tt, J=11,6, 4,0 Гц, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,23 (dt, J=13,0, 1,7 Гц, 1 H), 1,87-2,02 (m, 3 H)	452,2
188	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,78 (s, 1 H), 7,63-7,70 (m, 2 H), 7,45 (ddd, J= 10,3, 9,4, 2,6 Гц, 1 H), 7,40 (d, J= 0,8 Гц, 1 H), 7,25-7,31 (m, 1 H), 4,51 (dd, J= 11,3, 2,1 Гц, 1 H), 4,11 (ddd, J= 11,3, 4,3, 1,9 Гц, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,71 (td, J= 11,4, 3,2 Гц, 1 H), 3,36-3,46 (m, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,22 (ddt, J= 13,0, 3,8, 1,9 Гц, 1 H), 1,94-2,01 (m, 3 H)	436,0
189	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,73 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,46 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,16-7,24 (m, 2 H), 4,50 (dd, J=11,3, 2,1 Гц, 1 H), 4,11 (dt, J=11,4, 2,8 Гц, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,70 (td, J=11,3, 3,4 Гц, 1 H), 3,36-3,46 (m, 1 H), 2,72 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,21 (d, J=13,1 Гц, 1 H), 1,88-2,02 (m, 3 H)	432,1
190	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,73 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,46 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,16-7,24 (m, 2 H), 4,50 (dd, J=11,3, 2,1 Гц, 1 H), 4,11 (dt, J=11,4, 2,8 Гц, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,70 (td, J=11,3, 3,4 Гц, 1 H), 3,36-3,46 (m, 1 H), 2,72 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,21 (d, J=13,1 Гц, 1 H), 1,88-2,02 (m, 3 H)	432,1

№ пр.	ЯМР	М+Н
191	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,89 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,69 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,60 (dd, J=9,7, 2,1 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 4,52 (dd, J=11,2, 1,9 Гц, 1 H), 4,04-4,16 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,72 (td, J=11,6, 2,8 Гц, 1 H), 3,32-3,41 (m, 1 H), 2,77 (s, 3 H), 2,23 (dt, J=13,0, 1,6 Гц, 1 H), 1,84-2,01 (m, 3 H)	438,0
192	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,84 (s, 1 H), 7,63-7,69 (m, 2 H), 7,59 (dd, J=9,7, 1,9 Гц, 1 H), 7,47 (dd, J=8,2, 1,9 Гц, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 4,51 (dd, J=11,3, 1,5 Гц, 1 H), 4,06-4,13 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,71 (td, J=11,7, 2,3 Гц, 1 H), 3,32-3,38 (m, 1 H), 2,74 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,21 (br dd, J=12,9, 1,3 Гц, 1 H), 1,84-2,01 (m, 3 H)	452,0
193	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,84 (s, 1 H), 7,63-7,70 (m, 2 H), 7,59 (dd, J=9,5, 1,2 Гц, 1 H), 7,47 (dd, J=8,4, 1,3 Гц, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 4,51 (br d, J=11,1 Гц, 1 H), 4,10 (br dd, J=11,1, 3,5 Гц, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,67-3,74 (m, 1 H), 3,32-3,37 (m, 1 H), 2,74 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,22 (br dd, J=13,1, 0,7 Гц, 1 H), 1,83-2,00 (m, 3 H)	452,0
194	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,66-7,71 (m, 2 H), 7,60 (dd, J=9,7, 1,9 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 4,82-5,01 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,74 (t, J=5,4 Гц, 2 H), 3,42-3,50 (m, 1 H), 2,74 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,38-2,44 (m, 1 H), 2,20-2,30 (m, 1 H), 2,02-2,14 (m, 1 H), 1,90-2,01 (m, 1 H)	452,0
195	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,22-7,30 (m, 1H), 4,51 (dd, J=11,2, 2,1 Гц, 1H), 4,10 (ddd, J=11,4, 4,4, 1,8 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (td, J=11,4, 3,0 Гц, 1H), 3,30 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,21 (ddt, J=13,0, 4,0, 1,9 Гц, 1H), 1,86-1,97 (m, 3H)	436,0
196	^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,71 (s, 1H), 7,57 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,15 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,05 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,60 (dd, J=11,3, 2,1 Гц, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (td, J=11,7, 2,7 Гц, 1H), 3,38 (ddt, J=11,8, 7,5, 3,8 Гц, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,39-2,46 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 3H)	432,0
197	^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,14 (dd, J= 8,5, 3,5 Гц, 1 H), 7,70-7,79 (m, 3 H), 7,55-7,63 (m, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 4,51 (dd, J= 11,4, 2,1 Гц, 1 H), 4,05-4,16 (m, 1 H), 3,62-3,77 (m, 2 H), 3,45 (tt, J= 11,9, 3,8 Гц, 1 H), 2,76 (s, 3 H), 2,26-2,37 (m, 1 H), 2,06 (d, J= 13,1 Гц, 1 H), 1,85-2,02 (m, 2 H), 0,98 -1,05 (m, 2 H), 0,88-0,97 (m, 2 H)	464,1
198	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,93 (s, 1 H), 7,70-7,77 (m, 3 H), 7,57 (d, J= 8,3 Гц, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 4,51 (d, J= 11,4 Гц, 1 H), 4,07-4,16 (m, 1 H), 3,62-3,77 (m, 2 H), 3,35-3,50 (m, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,29 (d, J= 13,0 Гц, 1 H), 2,01-2,12 (m, 1 H), 1,90-2,00 (m, 2 H), 0,98-1,05 (m, 2 H), 0,89-0,98 (m, 2 H)	478,1

№ пр.	ЯМР	М+Н
199	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,93 (s, 1 H), 7,70-7,78 (m, 3 H), 7,57 (d, J= 8,3 Гц, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 4,50 (d, J= 11,4 Гц, 1 H), 4,06-4,18 (m, 1 H), 3,62-3,79 (m, 2 H), 3,35-3,50 (m, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,29 (d, J= 13,6 Гц, 1 H), 2,01-2,12 (m, 1 H), 1,90-1,98 (m, 2 H), 0,82-1,03 (m, 4 H)	478,1
200	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,78 (dd, J=4,1, 1,1 Гц, 1 H), 7,65 (td, J=8,3, 6,4 Гц, 1 H), 7,52 (d, J=0,8 Гц, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,15 (tdd, J=8,5, 2,4, 0,9 Гц, 1 H), 7,06 (ddd, J=10,0, 8,8, 2,4 Гц, 1 H), 4,55-4,63 (m, 1 H), 4,28 (ddd, J=11,5, 4,4, 1,9 Гц, 1 H), 3,78-3,91 (m, 4 H), 3,53 (ddt, J=11,7, 7,7, 3,9 Гц, 1 H), 2,82 (s, 3 H), 2,41-2,50 (m, 4 H), 2,15-2,32 (m, 3 H)	436,0
201	H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,78 (dd, J=4,1, 1,1 Гц, 1 H), 7,65 (td, J=8,3, 6,4 Гц, 1 H), 7,52 (d, J=0,8 Гц, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,15 (tdd, J=8,5, 2,4, 0,9 Гц, 1 H), 7,06 (ddd, J=10,0, 8,8, 2,4 Гц, 1 H), 4,55-4,63 (m, 1 H), 4,28 (ddd, J=11,5, 4,4, 1,9 Гц, 1 H), 3,78-3,91 (m, 4 H), 3,53 (ddt, J=11,7, 7,7, 3,9 Гц, 1 H), 2,82 (s, 3 H), 2,41-2,50 (m, 4 H), 2,15-2,32 (m, 3 H)	436,0
202	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,87 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,57 (t, J= 7,7 Гц, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,23-7,32 (m, 2 H), 4,52 (d, J= 11,5 Гц, 1 H), 4,06-4,18 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,70-3,76 (m, 1 H), 3,32-3,39 (m, 1 H), 2,70 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 1,80-2,10 (m, 3H)	432,1
203	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,86 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,57 (t, J= 7,7 Гц, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,22-7,29 (m, 2 H), 4,52 (d, J= 11,5 Гц, 1 H), 4,05-4,18 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,68-3,76 (m, 1 H), 3,34-3,44 (m, 1 H), 2,70 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,23-2,36 (m, 1 H), 2,01-2,11 (m, 1 H), 1,90-1,99 (m, 2 H)	432,1
204	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,52-7,57 (m, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 4,88-4,98 (m, 1 H), 3,88-3,99 (m, 4 H), 3,69 (quin, J=5,52 Гц, 1 H), 3,06-3,27 (m, 1 H), 2,72-2,84 (m, 9 H), 2,43-2,57 (m, 1 H), 2,30-2,43 (m, 1 H), 2,13-2,26 (m, 1 H), 1,86 (br s, 4 H)	447,0
205	¹ H ЯМР (Хлороформ-d, 400 МГц) δ 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,91 (quin, 1H, J=8,1 Гц), 4,60 (dd, 1H, J=1,8, 11,4 Гц), 4,3-4,3 (m, 1H), 3,8-3,9 (m, 4H), 3,4-3,6 (m, 1H), 3,1-3,3 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,6-2,8 (m, 7H), 2,45 (br d, 1H, J=13,4 Гц), 2,1-2,3 (m, 3H)	447,0
206	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,47 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,65-7,76 (m, 1 H), 7,37 (dd, J=8,0, 1,9 Гц, 1 H), 7,31 (dd, J=9,5, 1,9 Гц, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,15 (d, J=4,7 Гц, 1 H), 4,56 (dd, J=11,4, 1,9 Гц, 1 H), 4,33-4,45 (m, 1 H), 3,78-3,92 (m, 1 H), 3,57-3,67 (m, 1 H), 2,86 (s, 3 H), 2,74 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,47 (br d, J=13,2 Гц, 1 H), 2,20-2,30 (m, 2 H), 2,02-2,14 (m, 1 H)	464,0

№ пр.	ЯМР	М+Н
207	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,47 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,70 (dd, J=8,1, 7,5 Гц, 1 H), 7,37 (dd, J=8,0, 1,8 Гц, 1 H), 7,31 (dd, J=9,5, 1,9 Гц, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,15 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 4,56 (dd, J=11,5, 1,9 Гц, 1 H), 4,33-4,44 (m, 1 H), 3,81-3,89 (m, 1 H), 3,56-3,66 (m, 1 H), 2,86 (s, 3 H), 2,74 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,47 (br d, J=13,6 Гц, 1 H), 2,21-2,29 (m, 2 H), 2,07 (dt, J=13,2, 11,9 Гц, 1 H)	464,2
208	^1H ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц) δ 8,15 (d, 1H, J=5,4 Гц), 7,70 (t, 1H, J=7,6 Гц), 7,2-7,4 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H, J=1,2, 5,4 Гц), 6,8-6,9 (m, 1H), 4,55 (dd, 1H, J=1,9, 11,5 Гц), 4,3-4,5 (m, 1H), 3,9-4,0 (m, 3H), 3,8-3,9 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,46 (br d, 1H, J=13,4 Гц), 2,1-2,3 (m, 2H), 1,9-2,1 (m, 1H)	480,2
209	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ 1,84-1,92 (m, 1 H) 2,01 (qd, J=12,62, 4,45 Гц, 1 H) 2,14 (br dd, J=13,26, 1,82 Гц, 1 H) 2,37-2,49 (m, 1 H) 2,61 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 2,71-2,80 (m, 3 H) 3,57 (tt, J=11,94, 3,77 Гц, 1 H) 3,80 (td, J=11,99, 2,00 Гц, 1 H) 4,25 (br dd, J=10,72, 4,00 Гц, 1 H) 4,66-4,74 (m, 1 H) 7,52 (d, J=8,32 Гц, 1 H) 7,67 (d, J=9,45 Гц, 1 H) 7,77 (t, J=7,90 Гц, 1 H) 8,71 (s, 2 H)	465,0
210	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,46 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,75 (td, J=8,1, 6,5 Гц, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,14 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 7,07-7,12 (m, 1 H), 6,98-7,04 (m, 1 H), 4,55 (dd, J=11,5, 1,9 Гц, 1 H), 4,38 (dt, J=11,2, 3,2 Гц, 1 H), 3,79-3,93 (m, 1 H), 3,53-3,68 (m, 1 H), 2,85 (s, 3 H), 2,74 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,46 (br d, J=13,4 Гц, 1 H), 2,21-2,30 (m, 2 H), 2,00-2,12 (m, 1 H)	448,2
211	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,46 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,76 (td, J=8,1, 6,6 Гц, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,14 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 7,10 (td, J=8,1, 2,1 Гц, 1 H), 7,01 (td, J=9,4, 2,5 Гц, 1 H), 4,55 (dd, J=11,4, 1,9 Гц, 1 H), 4,39 (dt, J=11,2, 3,2 Гц, 1 H), 3,79-3,90 (m, 1 H), 3,55-3,67 (m, 1 H), 2,85 (s, 3 H), 2,74 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,47 (br d, J=13,4 Гц, 1 H), 2,20-2,28 (m, 2 H), 2,00-2,16 (m, 1 H)	448,2
212	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,41 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,87 (td, J=8,4, 6,7 Гц, 1 H), 7,52 (ddd, J=10,2, 9,4, 2,5 Гц, 1 H), 7,36 (td, J=8,5, 2,5 Гц, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,11-7,16 (m, 1 H), 4,72 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 3,90-3,98 (m, 1 H), 3,76-3,88 (m, 1 H), 3,63-3,73 (m, 1 H), 2,81 (s, 3 H), 2,69-2,75 (m, 4 H), 2,47 (s, 3 H), 2,42 (s, 1 H), 2,02-2,22 (m, 2H)	448,2
213	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,41 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,87 (td, J=8,5, 6,7 Гц, 1 H), 7,52 (ddd, J=10,5, 9,5, 2,5 Гц, 1 H), 7,31-7,42 (m, 1 H), 7,19-7,25 (m, 1 H), 7,13 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 4,72 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 3,91-4,02 (m, 1 H), 3,76-3,87 (m, 1 H), 3,68 (s, 1 H), 2,81 (s, 3 H), 2,63-2,76 (m, 4 H), 2,47 (s, 3 H), 1,99-2,23 (m, 3 H)	448,2

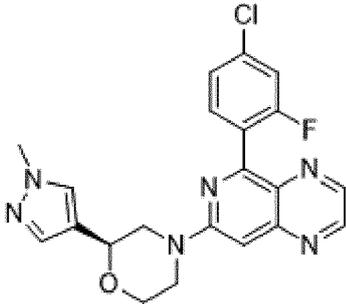
№ пр.	ЯМР	M+H
214	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,47 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,15 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 4,91 (quin, J=8,1 Гц, 1 H), 4,57 (dd, J=11,4, 1,7 Гц, 1 H), 4,33-4,46 (m, 1 H), 3,80-3,92 (m, 1 H), 3,50-3,62 (m, 1 H), 3,10-3,26 (m, 1 H), 2,82 (s, 3 H), 2,77 (s, 7 H), 2,58 (s, 3 H), 2,46 (br d, J=13,4 Гц, 1 H), 2,15-2,28 (m, 2 H), 1,99-2,09 (m, 1 H)	458,0
215	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,47 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,15 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 4,91 (quin, J=8,1 Гц, 1 H), 4,57 (dd, J=11,4, 1,5 Гц, 1 H), 4,33-4,46 (m, 1 H), 3,80-3,94 (m, 1 H), 3,52-3,60 (m, 1 H), 3,10-3,25 (m, 1 H), 2,82 (s, 3 H), 2,70-2,79 (m, 7 H), 2,58 (s, 3 H), 2,46 (br d, J=13,4 Гц, 1 H), 2,18-2,28 (m, 2 H), 1,98-2,09 (m, 1 H)	458,0
216	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,68-7,75 (m, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,37 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1 H), 7,31 (dd, J=9,5, 1,9 Гц, 1 H), 4,65 (dd, J=11,5, 2,0 Гц, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,87 (td, J=5,5, 1,9 Гц, 1 H), 3,59 (tt, J=12,2, 3,6 Гц, 1 H), 2,86 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 2,40-2,46 (m, 1 H), 2,22-2,28 (m, 1 H), 2,08-2,20 (m, 1 H), 1,84-1,93 (m, 1 H), 1,35 (d, J=6,1 Гц, 3 H)	467,0
217	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,39 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,65 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,59 (dd, J=9,6, 1,8 Гц, 1 H), 7,47 (dd, J=8,2, 1,9 Гц, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,20 (d, J=4,6 Гц, 1 H), 4,53-4,62 (m, 1 H), 4,14-4,30 (m, 1 H), 3,79 (td, J=11,7, 2,5 Гц, 1 H), 3,41-3,49 (m, 1 H), 2,74 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,27-2,33 (m, 1 H), 1,91-2,05 (m, 2 H), 1,74 (q, J=11,9 Гц, 1 H)	463,0
218	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,39 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,65 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,59 (dd, J=9,6, 1,9 Гц, 1 H), 7,47 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,20 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 4,60 (br d, J=9,8 Гц, 1 H), 4,25 (br dd, J=11,3, 3,0 Гц, 1 H), 3,79 (td, J=11,7, 2,5 Гц, 1 H), 3,43 (ddt, J=11,6, 7,8, 3,9, 3,9 Гц, 1 H), 2,74 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,29 (br d, J=12,8 Гц, 1 H), 1,92-2,06 (m, 2 H), 1,74 (q, J=12,0 Гц, 1 H)	463,0
219	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,41 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 8,19 (dd, J=8,5, 3,5 Гц, 1 H), 7,75-7,84 (m, 2 H), 7,57-7,66 (m, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,10-7,16 (m, 1 H), 4,73 (dd, J=10,2, 2,7 Гц, 1 H), 3,90-3,98 (m, 1 H), 3,83 (dd, J=12,4, 9,8 Гц, 1 H), 3,65 (t, J=4,4 Гц, 1 H), 2,79 (s, 3 H), 2,65-2,76 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,01-2,21 (m, 2H)	449,0
220	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,41 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 8,19 (dd, J=8,5, 3,5 Гц, 1 H), 7,74-7,85 (m, 2 H), 7,57-7,67 (m, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,13 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 4,73 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 3,90-3,99 (m, 1 H), 3,77-3,88 (m, 1 H), 3,65 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 2,79 (s, 3H), 2,70 (d, J=15,3 Гц, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 1,99-2,21 (m, 2 H)	449,0

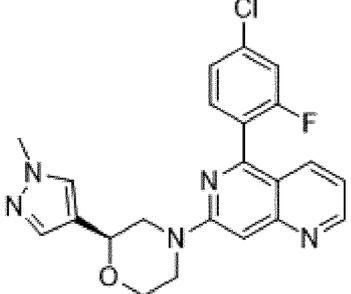
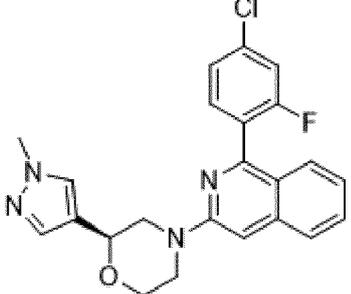
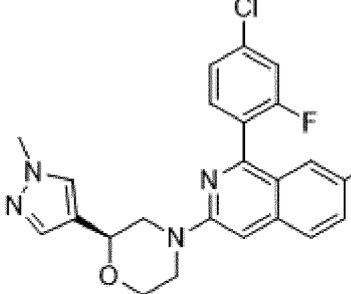
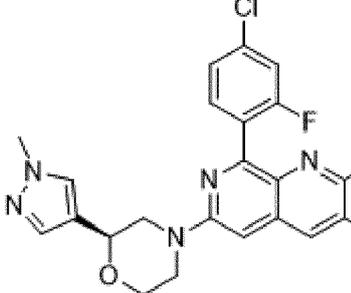
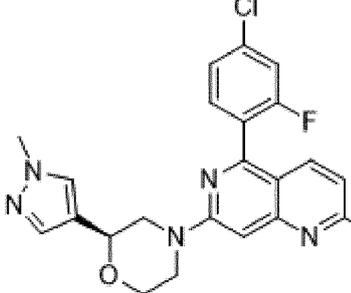
№ пр.	ЯМР	М+Н
221	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,41 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 8,18 (dd, J=8,4, 3,5 Гц, 1 H), 7,84 (td, J=8,5, 6,5 Гц, 1 H), 7,64 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 7,55-7,62 (m, 1 H), 7,40 (td, J=8,4, 2,5 Гц, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,13 (d, J=5,6 Гц, 1 H), 4,73 (dd, J=10,2, 2,7 Гц, 1 H), 3,91-3,99 (m, 1 H), 3,79-3,90 (m, 1 H), 3,61-3,72 (m, 1 H), 2,79 (s, 3 H), 2,65-2,75 (m, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,00-2,21 (m, 2 H)	432,48
222	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,46 (s, 1 H), 7,88 (d, J=3,8 Гц, 1 H), 7,54 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 7,09-7,28 (m, 4 H), 4,83 (d, J=9,4 Гц, 1 H), 3,95-4,07 (m, 2 H), 3,71 (q, J=4,7 Гц, 1 H), 2,91 (d, J=13,7 Гц, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 2,61-2,71 (m, 1 H), 2,44-2,60 (m, 9 H), 2,13-2,33 (m, 2 H)	443,2
223	^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,42-8,51 (m, 1 H), 7,88 (d, J=3,8 Гц, 1 H), 7,54 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 7,20-7,28 (m, 2 H), 7,09-7,20 (m, 2 H), 4,83 (dd, J=9,8, 2,9 Гц, 1 H), 3,95-4,07 (m, 2 H), 3,72 (t, J=4,7 Гц, 1 H), 2,91 (d, J=13,7 Гц, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 2,61-2,70 (m, 1 H), 2,45-2,60 (m, 9 H), 2,22 (dddd, J=18,6, 14,3, 9,6, 5,0 Гц, 2 H)	443,2
224	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,72-7,79 (m, 1 H), 7,60 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,41 (dd, J=8,4, 1,9 Гц, 1 H), 7,35 (dd, J=9,6, 1,9 Гц, 1 H), 4,58 (dd, J=11,4, 1,9 Гц, 1 H), 4,28 (ddd, J=11,5, 4,4, 1,6 Гц, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,82 (td, J=11,8, 2,6 Гц, 1 H), 3,53 (tt, J=11,9, 3,8 Гц, 1 H), 2,82 (s, 3 H), 2,48 (d, J=0,6 Гц, 3 H), 2,41-2,47 (m, 1 H), 2,14-2,30 (m, 3 H)	452,0
225	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,79 (d, J=4,0 Гц, 1 H), 7,60 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,38-7,43 (m, 2 H), 7,36 (dd, J=9,5, 1,9 Гц, 1 H), 4,94 (dd, J=7,3, 3,6 Гц, 1 H), 3,92-4,01 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,66-3,77 (m, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 2,79 (ddd, J=13,5, 6,7, 3,6 Гц, 1 H), 2,49 (d, J=0,6 Гц, 4 H), 2,32-2,41 (m, 1 H), 2,13-2,23 (m, 1 H)	452,0
226	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,77 (d, J=3,9 Гц, 1 H), 7,60 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,52 (d, J=0,8 Гц, 1 H), 7,39-7,44 (m, 2 H), 7,35 (dd, J=9,5, 1,9 Гц, 1 H), 4,58 (dd, J=11,5, 2,2 Гц, 1 H), 4,28 (ddd, J=11,5, 4,4, 1,8 Гц, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,82 (td, J=11,7, 2,9 Гц, 1 H), 3,47-3,58 (m, 1 H), 2,82 (s, 3 H), 2,42-2,51 (m, 4 H), 2,11-2,31 (m, 4 H)	451,9
227	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,46 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,83 (dd, J=3,9, 1,1 Гц, 1 H), 7,66 (td, J=8,4, 6,3 Гц, 1 H), 7,25 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,14-7,20 (m, 2 H), 7,09 (ddd, J=10,0, 8,7, 2,4 Гц, 1 H), 4,82 (dd, J=9,7, 2,9 Гц, 1 H), 3,93-4,07 (m, 2 H), 3,71 (p, J=4,6 Гц, 1 H), 2,78-2,97 (m, 4 H), 2,63 (dd, J=13,2, 4,2 Гц, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,51 (d, J=1,0 Гц, 3 H), 2,16-2,31 (m, 2 H)	447,1

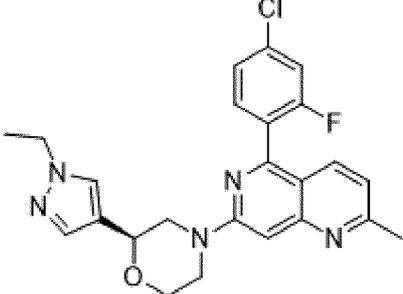
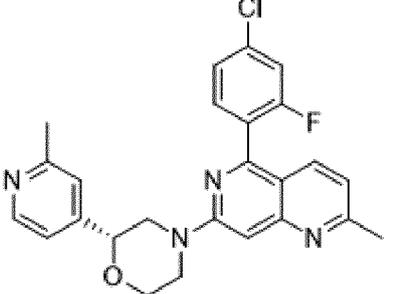
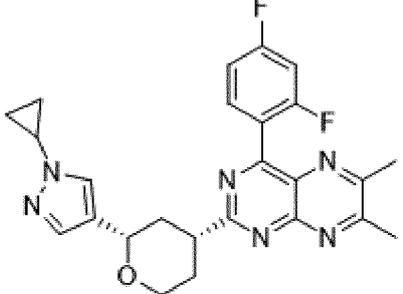
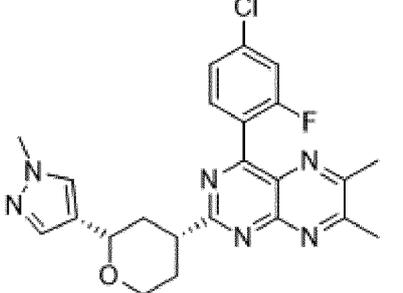
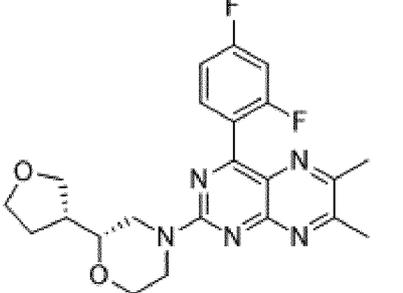
№ пр.	ЯМР	М+Н
228	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,47 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,83 (dd, J=3,9, 1,1 Гц, 1 H), 7,66 (td, J=8,3, 6,3 Гц, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,13-7,21 (m, 2 H), 7,09 (ddd, J=10,0, 8,7, 2,4 Гц, 1 H), 4,82 (dd, J=9,8, 2,9 Гц, 1 H), 3,93-4,09 (m, 2 H), 3,71 (p, J=4,7 Гц, 1 H), 2,85-2,95 (m, 1 H), 2,84 (s, 3 H), 2,61-2,69 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,51 (d, J=1,1 Гц, 3 H), 2,24 (dddd, J=16,2, 13,8, 10,0, 5,1 Гц, 2 H)	447,1
229	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,76 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,59 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,41 (dd, J=8,2, 1,9 Гц, 1 H), 7,35 (dd, J=9,5, 1,9 Гц, 1 H), 4,63 (dd, J=11,4, 2,1 Гц, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (td, J=5,5, 1,9 Гц, 1 H), 3,55 (tt, J=12,2, 3,8 Гц, 1 H), 2,82 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,41 (ddt, J=13,2, 3,7, 1,9, 1,9 Гц, 1 H), 2,23 (ddt, J=13,2, 3,7, 1,9, 1,9 Гц, 1 H), 2,11-2,21 (m, 1 H), 1,85-1,99 (m, 1 H), 1,34 (d, J=6,2 Гц, 3 H)	466,0
230	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,74 (s, 1 H), 7,63 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,31-7,36 (m, 1 H), 7,24-7,27 (m, 1 H), 4,65 (dd, J=11,3, 1,9 Гц, 1 H), 3,83-3,94 (m, 4 H), 3,35-3,52 (m, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 2,31-2,45 (m, 1 H), 2,10-2,25 (m, 1 H), 1,95 (q, J=12,3 Гц, 1 H), 1,63-1,74 (m, 1 H), 1,35 (d, J=6,1 Гц, 3 H)	466,0
231	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,53-8,56 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 4,76 (br d, J=12,53 Гц, 1 H), 4,62 (br s, 1 H), 4,49 (dd, J=10,35, 2,72 Гц, 1 H), 3,98-4,05 (m, 1 H), 3,68-3,73 (m, 1 H), 3,60-3,68 (m, 1 H), 3,14-3,25 (m, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,57 (s, 6 H), 1,19-1,32 (m, 1 H), 0,93-1,05 (m, 5 H)	472,0
232	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,56 (s, 1 H), 8,43-8,51 (m, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,25-7,32 (m, 1 H), 4,87 (br d, J=11,63 Гц, 1 H), 4,61 (br dd, J=10,44, 2,45 Гц, 1 H), 4,15 (br dd, J=11,90, 2,27 Гц, 1 H), 3,68-3,77 (m, 1 H), 2,98-3,10 (m, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 2,58 (s, 5 H), 2,52-2,53 (m, 1 H), 2,43-2,49 (m, 1 H), 0,97-1,07 (m, 1 H)	457,0

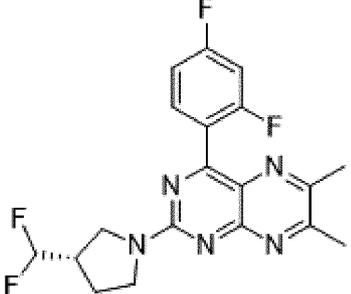
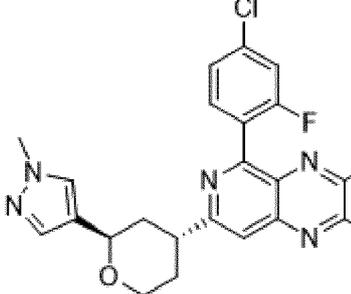
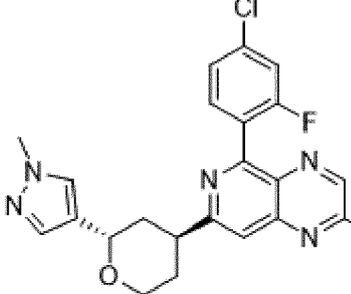
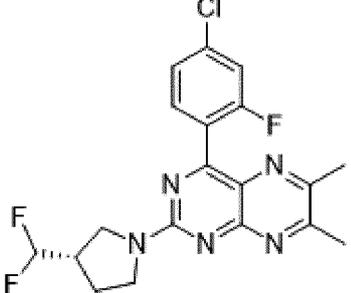
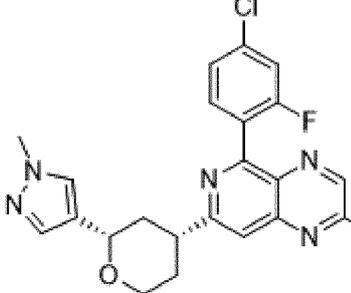
Таблица 8А. Дополнительные соединения

Соединения, описанные ниже в таблице 8А, получали способом согласно настоящему изобретению или схожим способом. Соответствующие реагенты, исходные вещества и условия, необходимые для синтеза соединений, приведенных в таблице 8А, будут очевидны специалисту обычной квалификации в данной области техники.

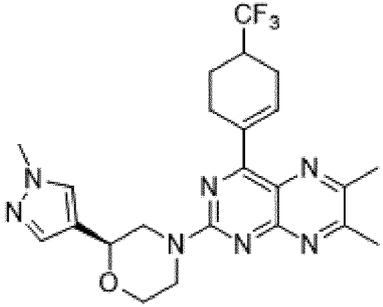
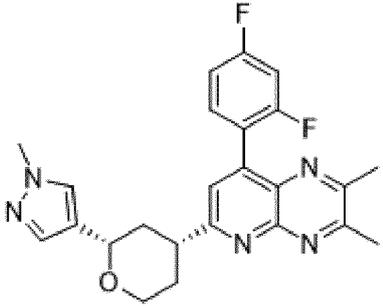
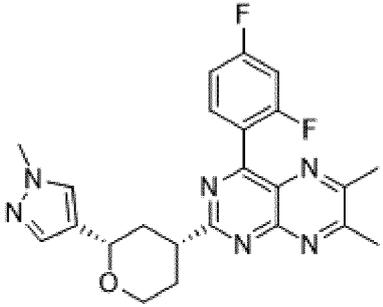
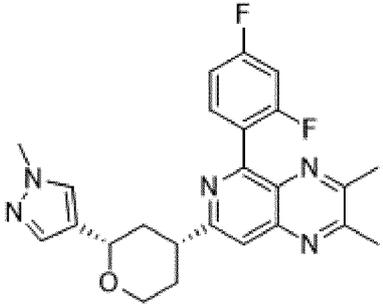
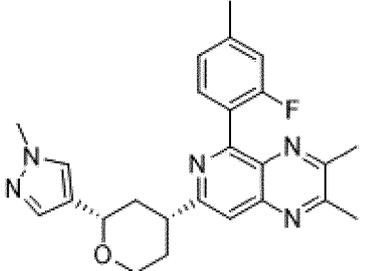
№ пр.	Структура	Название	М+Н
233		(S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)пиридо[3,4-b]пиазин-7-ил)-2-(1-метил-1H-пиазол-4-ил)морфолин	425,2

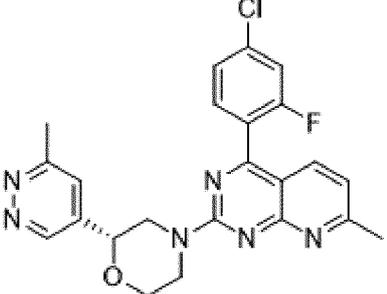
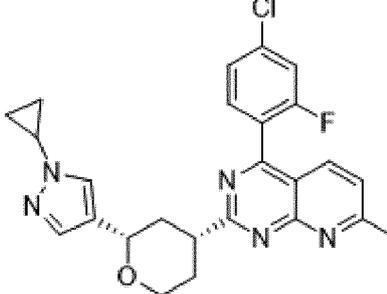
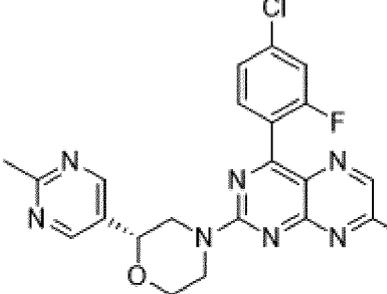
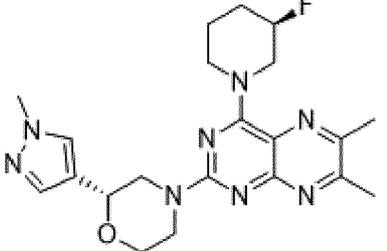
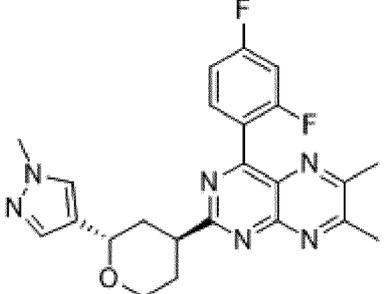
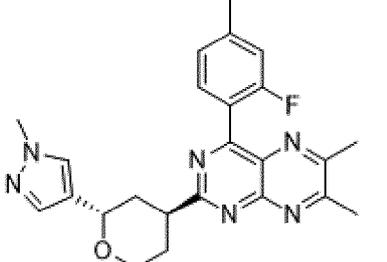
№ пр.	Структура	Название	M+H
234		(S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-1,6-нафтиридин-7-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин	424,0
235		(S)-4-(1-(4-хлор-2-фторфенил)изохинолин-3-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин	423,0
236		(S)-4-(1-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилизохинолин-3-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин	437,2
237		(S)-4-(8-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-1,7-нафтиридин-6-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин	452,0
238		(S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-этил-1,6-нафтиридин-7-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин	452,0

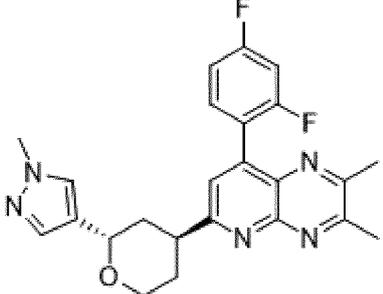
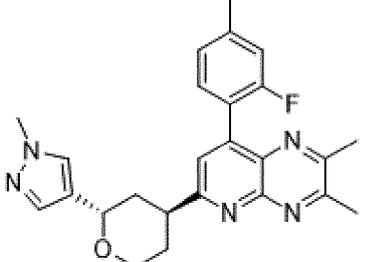
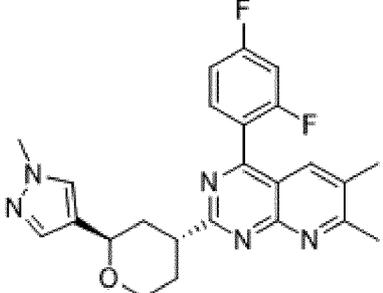
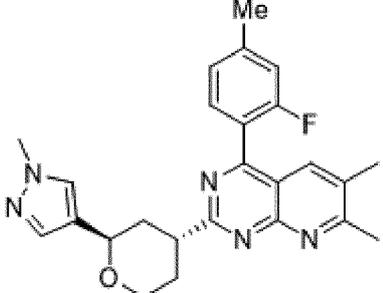
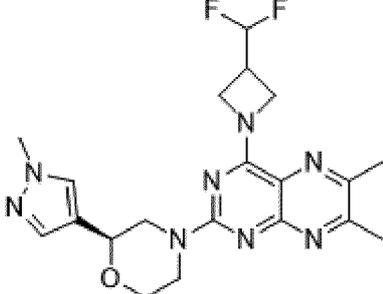
№ пр.	Структура	Название	M+H
239		(S)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-7-ил)-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)морфолин	452,0
240		(R)-4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-7-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	449,0
241		2-((2S,4R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин	463,2
242		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин	453,0
243		(R)-4-(4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)морфолин	428,2

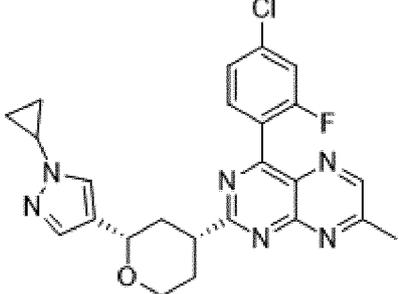
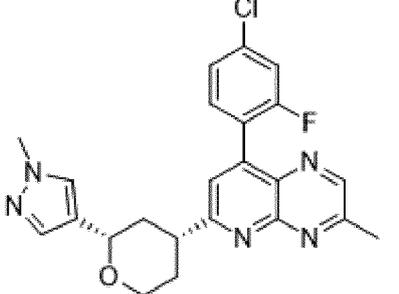
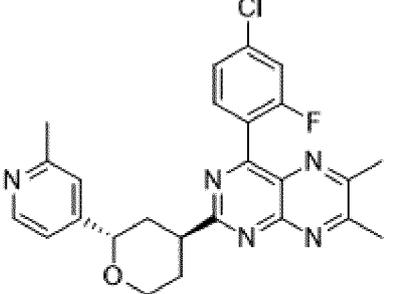
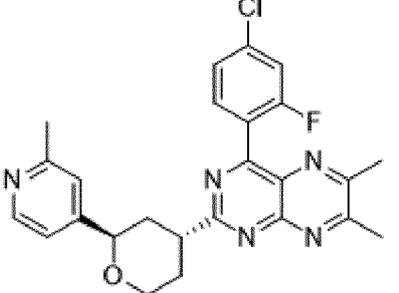
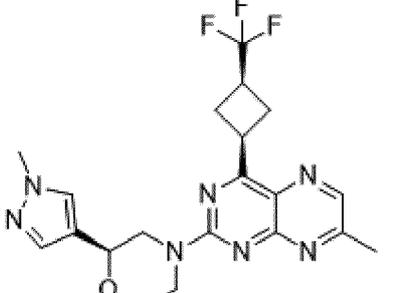
№ пр.	Структура	Название	M+H
244		(S)-2-(3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин	392,0
245		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиразин	452,0
246		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиразин	438,0
247		(S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин	408,0
248		5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиразин	438,0

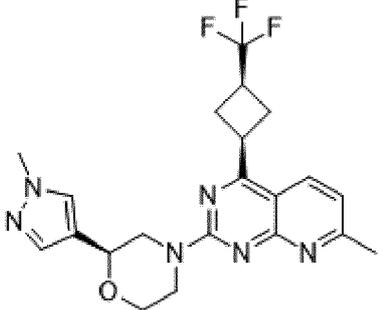
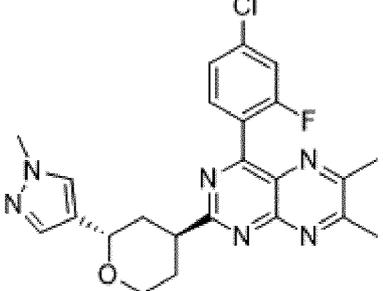
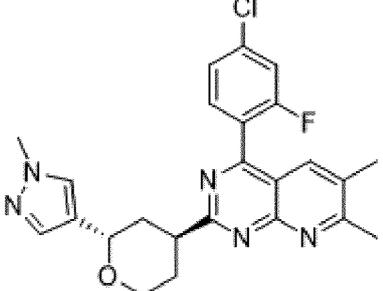
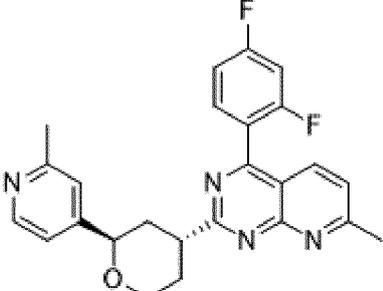
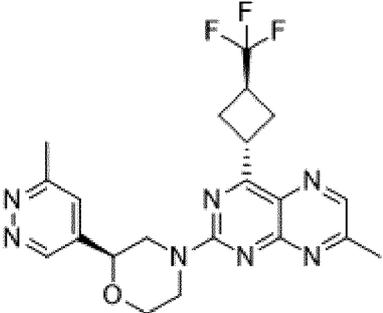
№ пр.	Структура	Название	M+H
249		8-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-6-((2R,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-в]пиразин	452,2
250		8-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-6-((2S,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-в]пиразин	452,0
251		(S)-4-(4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)морфолин	428,0
252		4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин	448,2
253		(R)-4-(4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин-2-ил)-2-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)морфолин	414,0

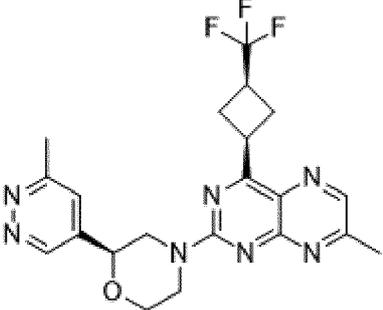
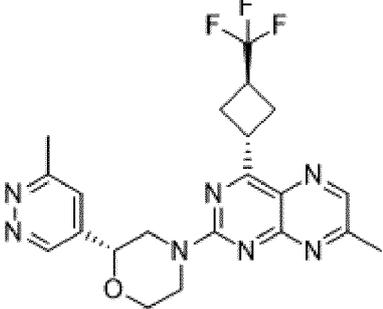
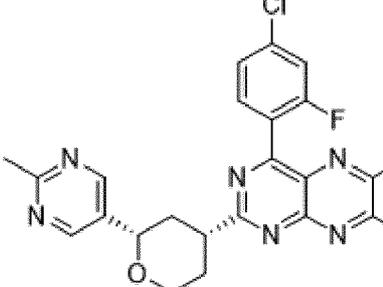
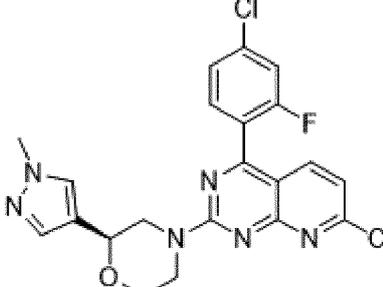
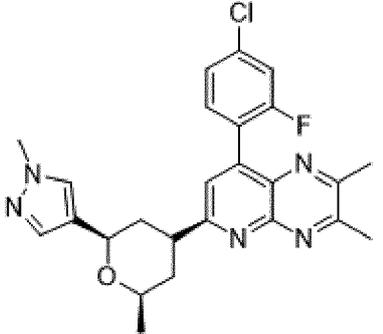
№ пр.	Структура	Название	M+H
254		(2S)-4-(6,7-диметил-4-(4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил)птеридин-2-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин	474,3
255		8-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-6-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-b]пиразин	436,0
256		4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин	437,2
257		5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиразин	436,0
258		5-(2-фтор-4-метилфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиразин	432,0

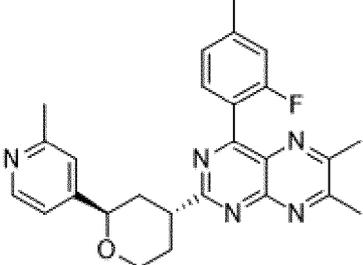
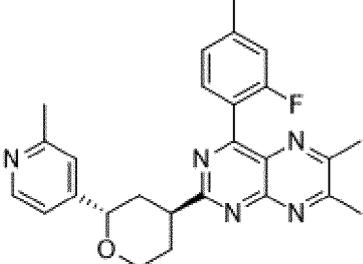
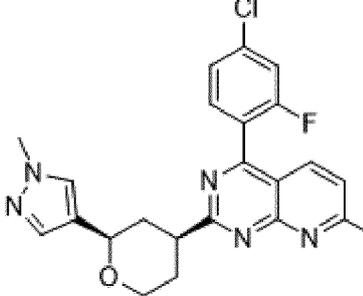
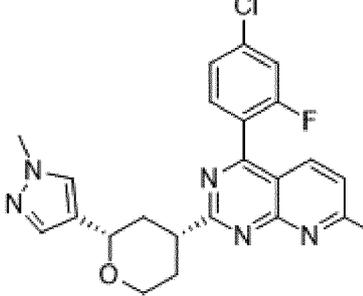
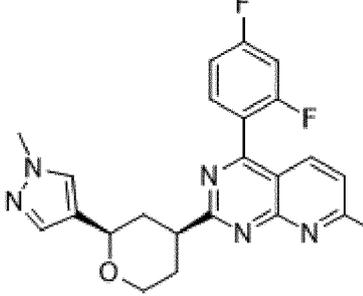
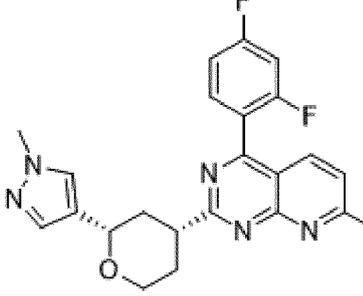
№ пр.	Структура	Название	M+H
259		(R)-4-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-(6-метилпиридазин-4-ил)морфолин	451,2
260		4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S,4R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин	464,2
261		(R)-4-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилптеридин-2-ил)-2-(2-метилпиримидин-5-ил)морфолин	452,1
262		(R)-4-(4-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин	427,0
263		4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин	437,0
264		4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин	433,0

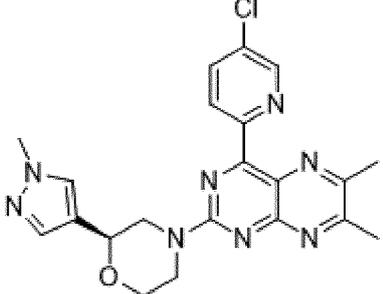
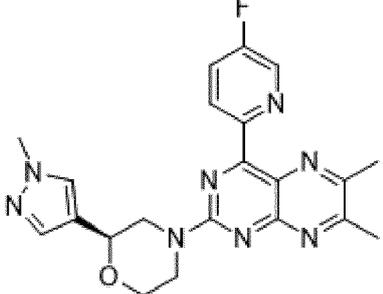
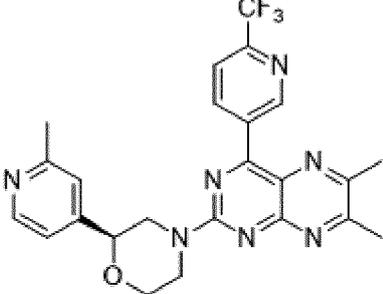
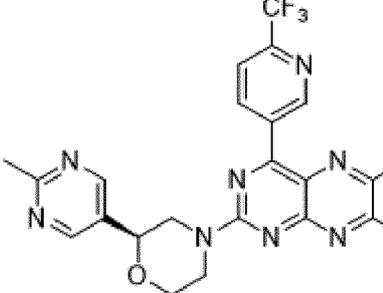
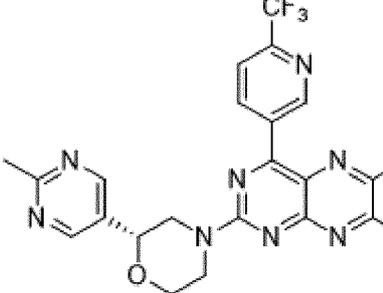
№ пр.	Структура	Название	M+H
265		8-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-6-((2S,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3- <i>b</i>]пиразин	436,1
266		8-(2-фтор-4-метилфенил)-2,3-диметил-6-((2S,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3- <i>b</i>]пиразин	432,4
267		4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин	436,0
268		4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин	432,1
269		(S)-4-(4-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин	431,0

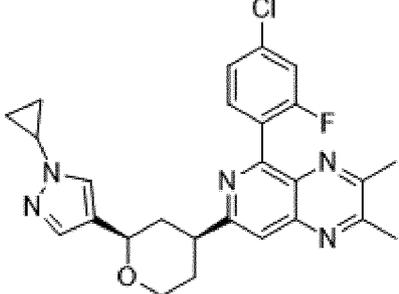
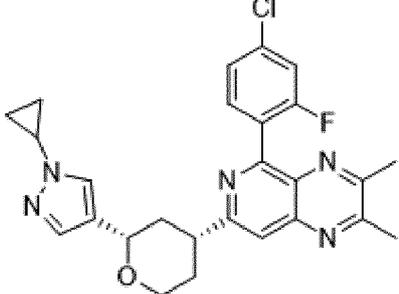
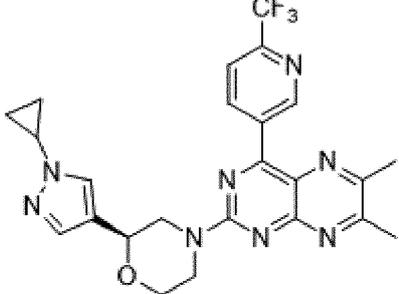
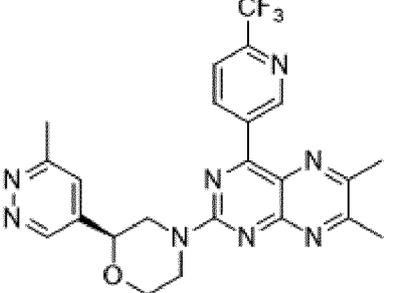
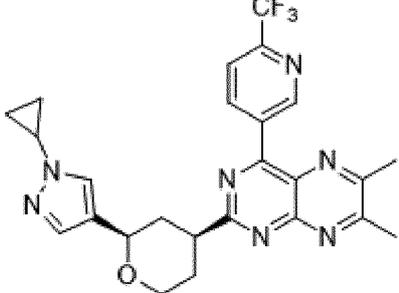
№ пр.	Структура	Название	M+H
270		4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S,4R)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7-метилптеридин	465,1
271		8-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-6-((2S,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-в]пиразин	438,2
272		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин	464,1
273		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин	464,1
274		(S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(7-метил-4-((1s,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин-2-ил)морфолин	434,0

№ пр.	Структура	Название	M+H
275		(S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(7-метил-4-((1S,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)морфолин	433,2
276		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин	453,0
277		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин	452,0
278		4-(2,4-дифторфенил)-7-метил-2-((2R,4R)-2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин	433,0
279		(S)-4-(7-метил-4-((1R,3S)-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин-2-ил)-2-(6-метилпиридазин-4-ил)морфолин	446,0

№ пр.	Структура	Название	M+H
280		(S)-4-(7-метил-4-((1s,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин-2-ил)-2-(6-метилпиридазин-4-ил)морфолин	446,0
281		(R)-4-(7-метил-4-((1r,3S)-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин-2-ил)-2-(6-метилпиридазин-4-ил)морфолин	446,0
282		4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(2-метилпиридин-5-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин	465,0
283		(S)-4-(7-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин	461,1
284		8-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-6-((2R,4R,6R)-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-b]пиразин	466,0

№ пр.	Структура	Название	M+H
285		4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин	444,3
286		4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин	444,2
287		4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин	438,1
288		4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин	438,1
289		4-(2,4-дифторфенил)-7-метил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин	422,2
290		4-(2,4-дифторфенил)-7-метил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин	422,2

№ пр.	Структура	Название	M+H
291		(S)-4-(4-(5-хлорпиридин-2-ил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин	437,1
292		(S)-4-(4-(5-фторпиридин-2-ил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин	421,2
293		(S)-4-(6,7-диметил-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)птеридин-2-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	482,0
294		(S)-4-(6,7-диметил-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)птеридин-2-ил)-2-(2-метилпиримидин-5-ил)морфолин	483,1
295		(R)-4-(6,7-диметил-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)птеридин-2-ил)-2-(2-метилпиримидин-5-ил)морфолин	483,1

№ пр.	Структура	Название	M+H
296		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиразин	478,2
297		5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S,4R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиразин	478,1
298		(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6,7-диметил-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)птеридин-2-ил)морфолин	497,0
299		(S)-4-(6,7-диметил-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)птеридин-2-ил)-2-(6-метилпиридазин-4-ил)морфолин	483,1
300		2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-диметил-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)птеридин	496,0

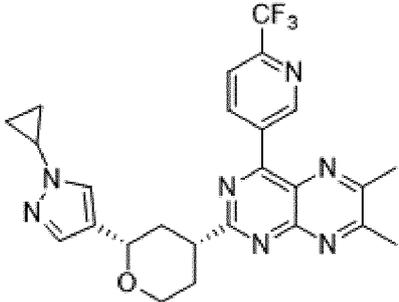
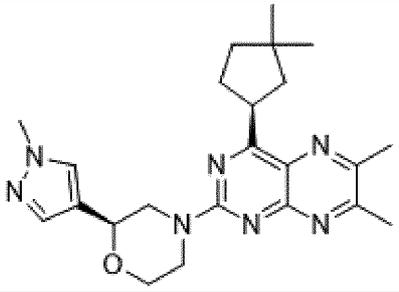
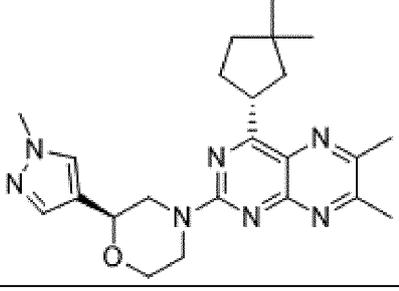
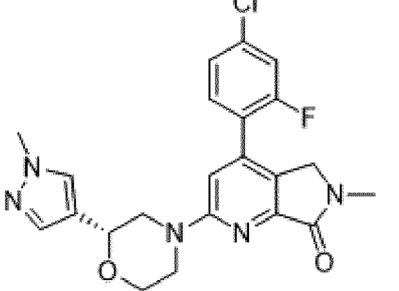
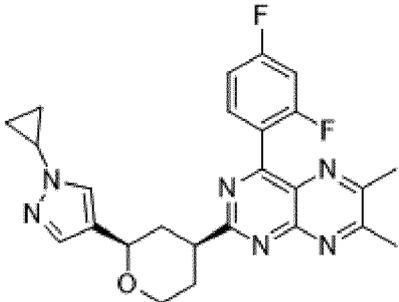
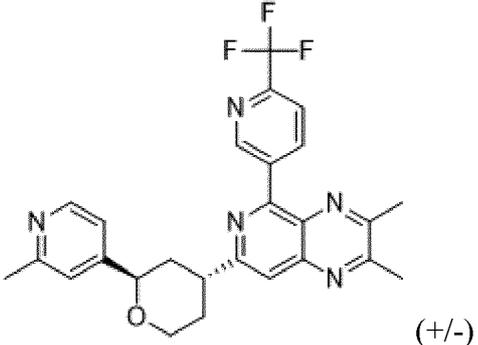
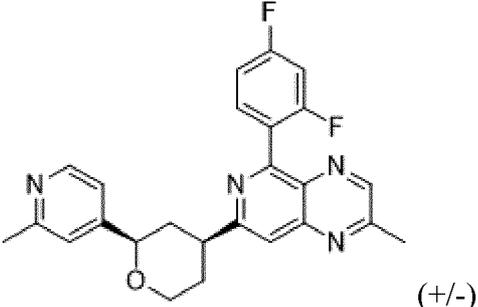
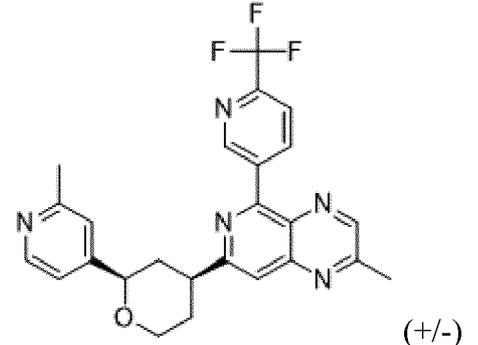
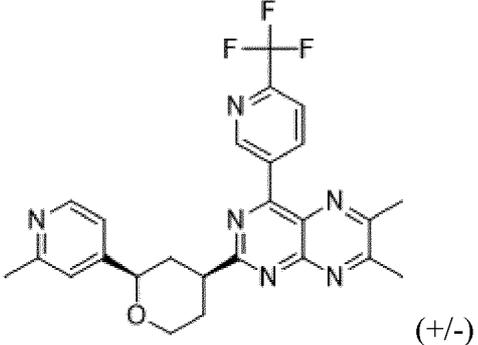
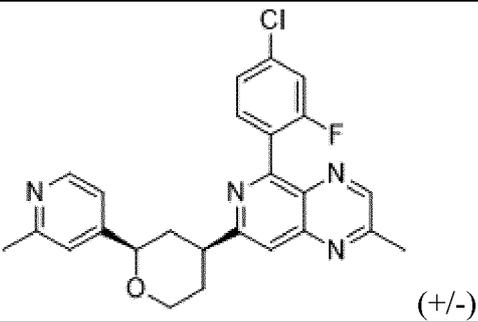
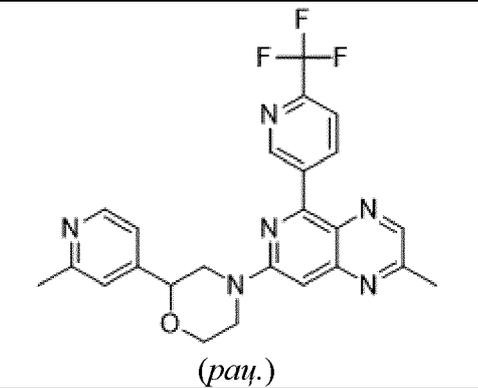
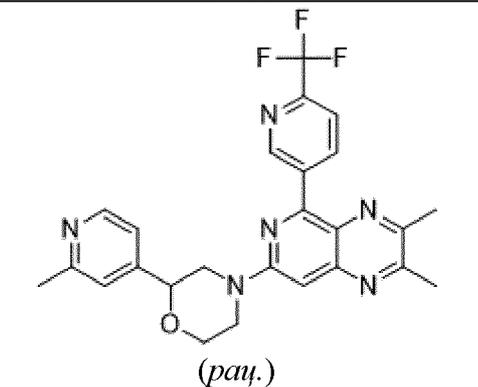
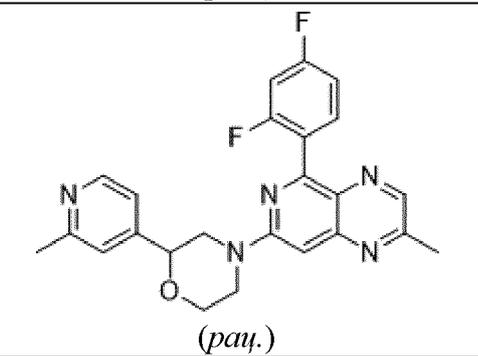
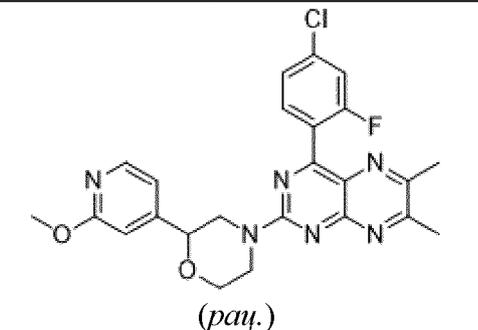
№ пр.	Структура	Название	M+H
301		2-((2S,4R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-диметил-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)птеридин	496,0
302		(S)-4-(4-((S)-3,3-диметилциклопентил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин	422,2
303		(S)-4-(4-((R)-3,3-диметилциклопентил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин	422,3
304		(R)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6-метил-2-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)-5,6-дигидро-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-он	442,0
305		2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин	463,2

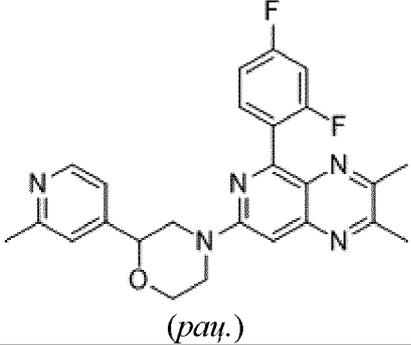
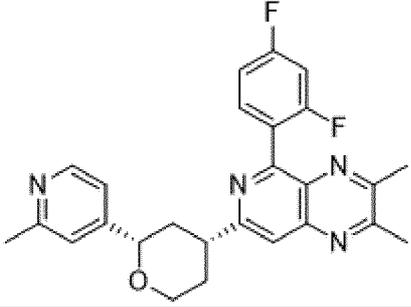
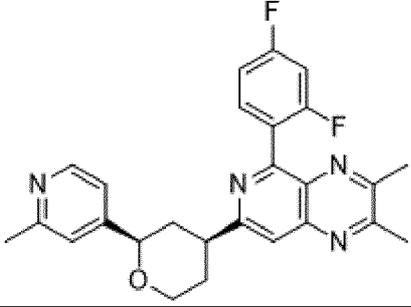
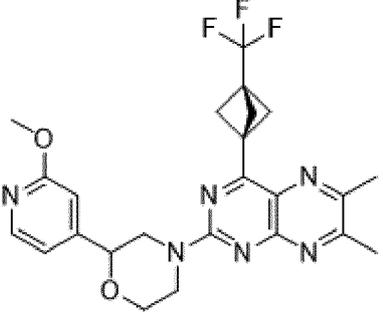
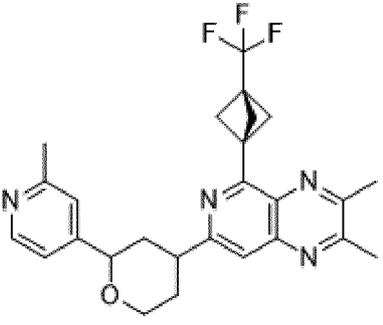
Таблица 8В. Дополнительные соединения

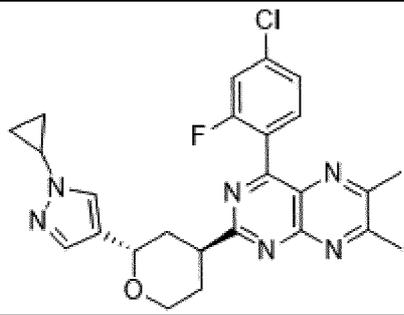
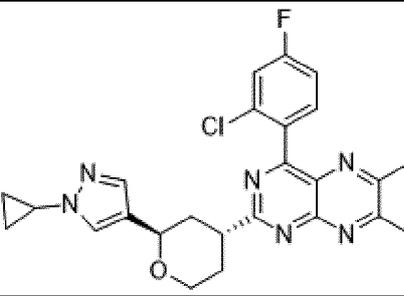
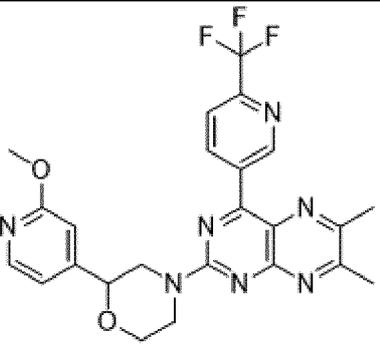
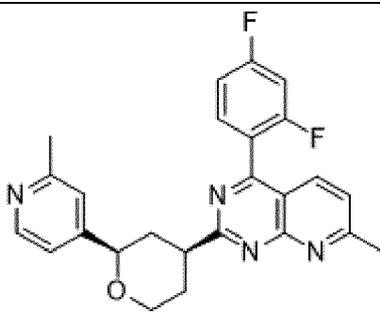
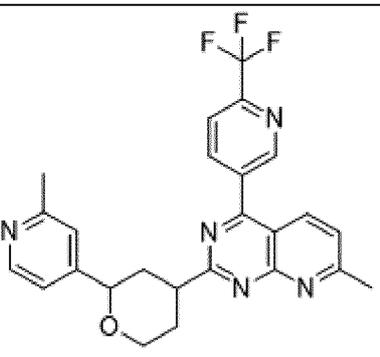
Соединения, описанные ниже в таблице 8В, получали способом согласно настоящему изобретению или схожим способом. Соответствующие реагенты, исходные вещества и условия, необходимые для синтеза соединений, приведенных в таблице 8В, будут очевидны специалисту обычной квалификации в данной области техники. Соединения, обозначенные «(+/-)», выделяли в виде диастереомеров, имеющих

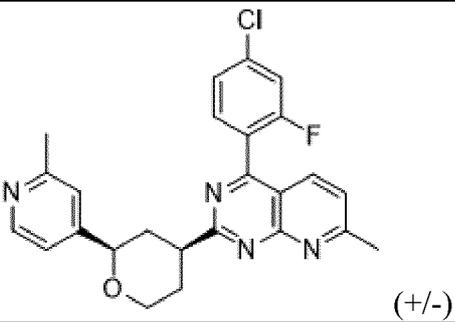
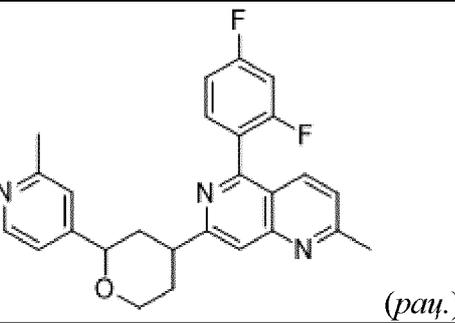
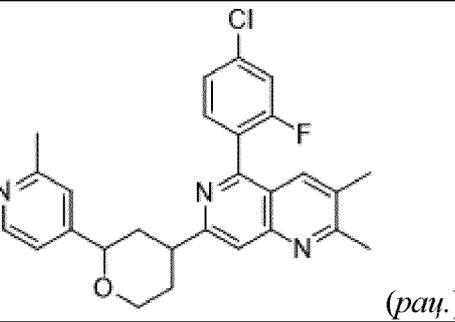
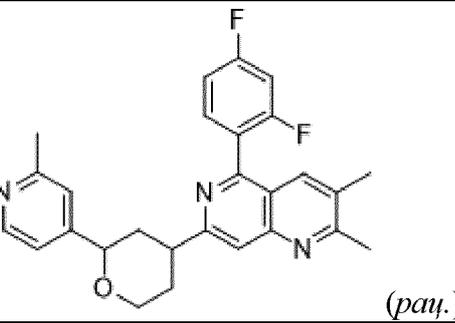
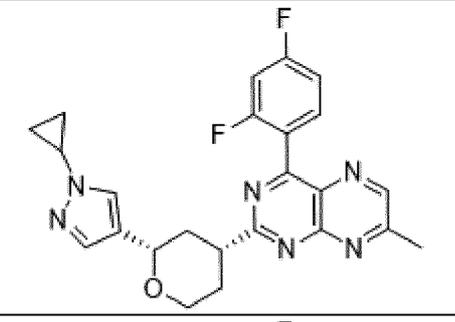
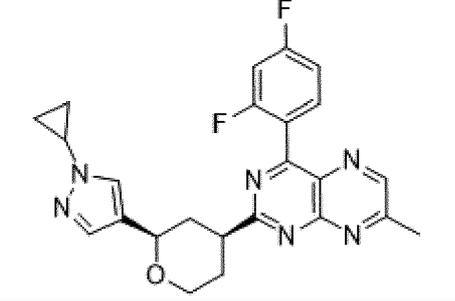
одинаковую относительную стереоконфигурацию (т.е. цис- или транс-). Соединения, обозначенные «(rac.)», выделяли в виде смеси всех возможных стереоизомеров показанного соединения. Соединения, у которых отсутствуют любые из приведенных выше обозначений, выделяли с конкретной показанной стереоконфигурацией, то есть конкретный показанный стереоизомер составлял по меньшей мере 90% выделенного продукта.

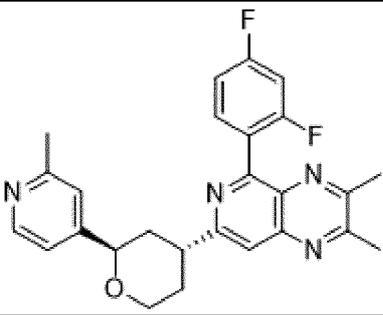
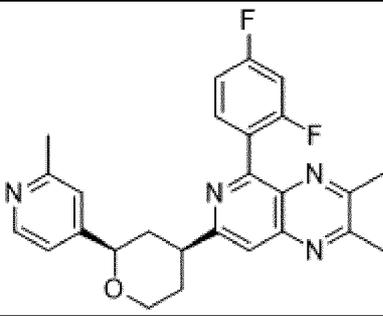
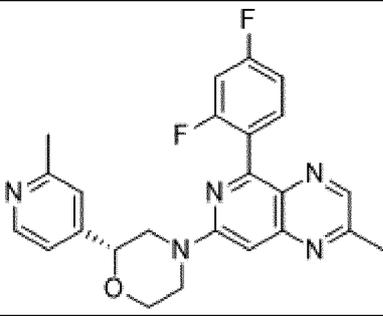
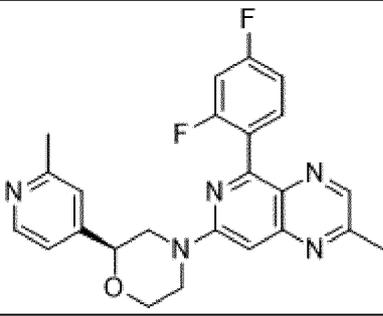
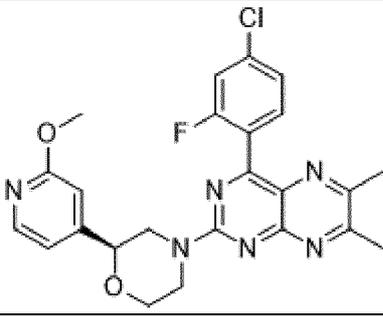
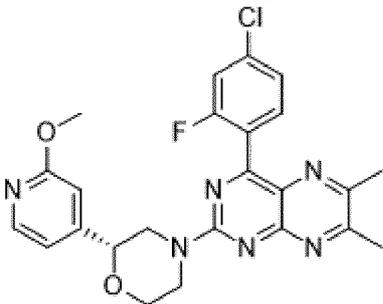
№ пр.	Структура	Название	Способ, применявшийся для синтеза
306	 (+/-)	(2,3-диметил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>b</i>]пиразин	Способ 37
307	 (+/-)	5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[3,4- <i>b</i>]пиразин	Способ 37
308	 (+/-)	2-метил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>b</i>]пиразин	Способ 37
309	 (+/-)	6,7-диметил-2-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-(6-(трифторметил)птеридин-3-ил)птеридин	Способ 37

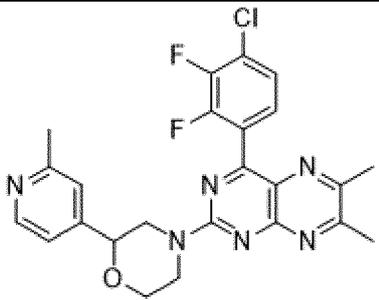
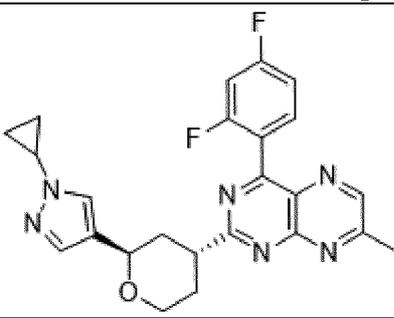
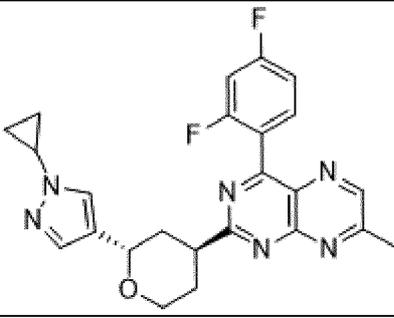
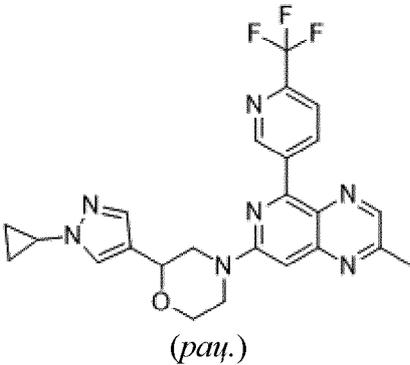
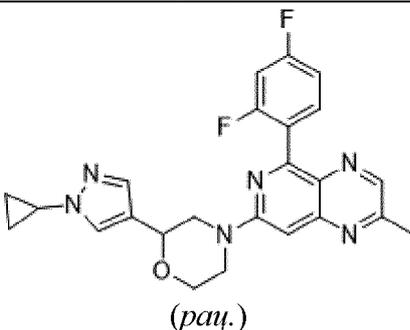
310	 <p style="text-align: right;">(+/-)</p>	5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[3,4- <i>b</i>]пиразин	Способ 37
311	 <p style="text-align: center;">(рац.)</p>	4-(2-метил-5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>b</i>]пиразин-7-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	Способ 42
312	 <p style="text-align: center;">(рац.)</p>	4-(2,3-диметил-5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4- <i>b</i>]пиразин-7-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	Способ 42
313	 <p style="text-align: center;">(рац.)</p>	4-(5-(2,4-дифторфенил)-2-метилпиридо[3,4- <i>b</i>]пиразин-7-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	Способ 42
314	 <p style="text-align: center;">(рац.)</p>	4-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)морфолин	Способ 1

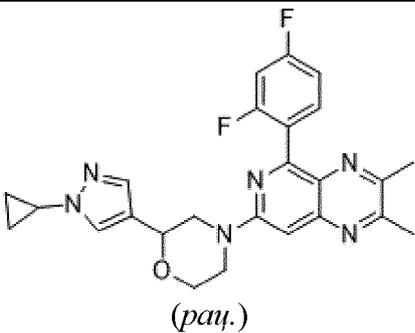
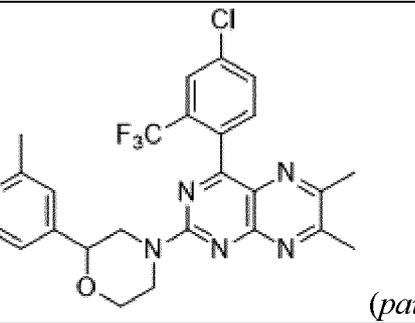
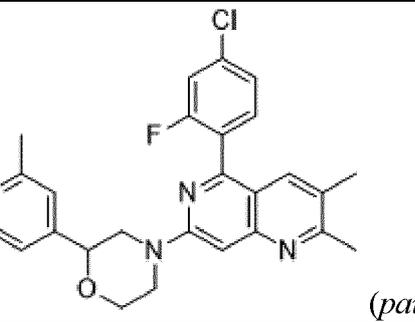
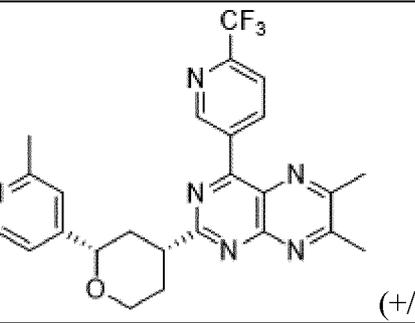
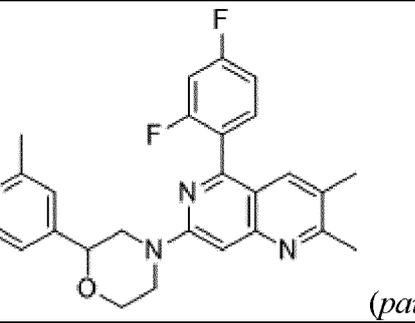
315	 <p style="text-align: center;"><i>(рац.)</i></p>	4-(5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиразин-7-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	Способ 42
316		5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-[(2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]пиридо[3,4-b]пиразин	Способ 37
317		5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-[(2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]пиридо[3,4-b]пиразин	Способ 37
318	 <p style="text-align: center;"><i>(рац.)</i></p>	4-(6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин-2-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)морфолин	Способ 1
319	 <p style="text-align: center;"><i>(рац.)</i></p>	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[3,4-b]пиразин	Способ 37

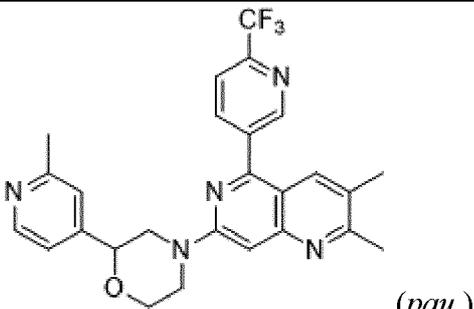
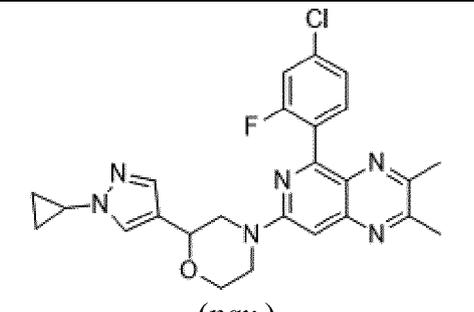
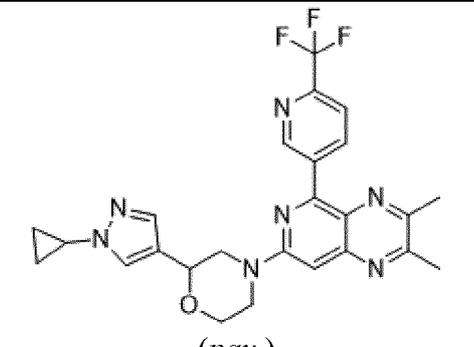
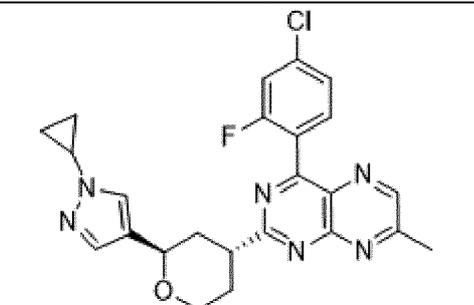
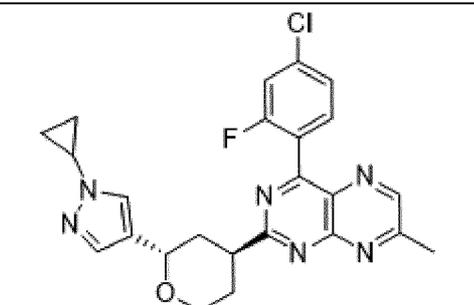
320		4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-диметилптеридин	Способ 9
321		4-(2-хлор-4-фторфенил)-2-((2R,4R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-диметилптеридин	Способ 9
322	 <p style="text-align: right;">(рац.)</p>	4-(6,7-диметил-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)птеридин-2-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)морфолин	Способ 37
323	 <p style="text-align: right;">(+/-)</p>	4-(2,4-дифторфенил)-7-метил-2-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин	Способ 37
324	 <p style="text-align: right;">(рац.)</p>	7-метил-2-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин	Способ 37

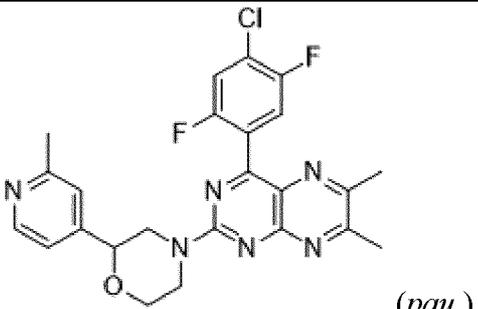
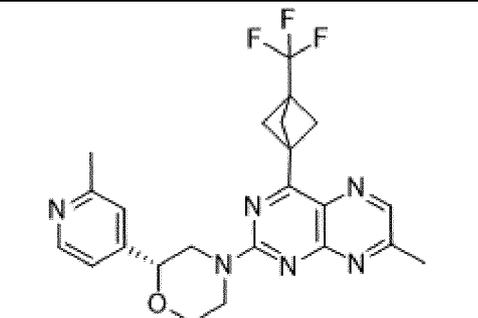
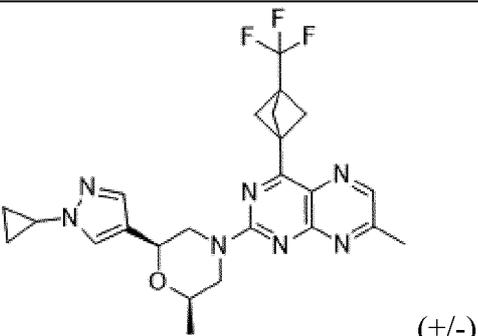
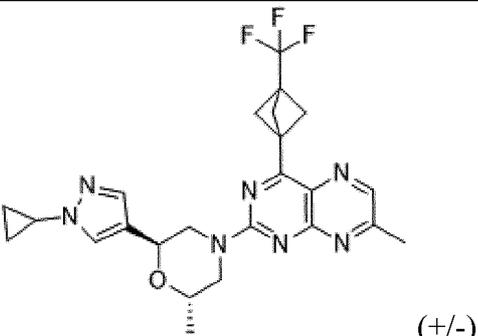
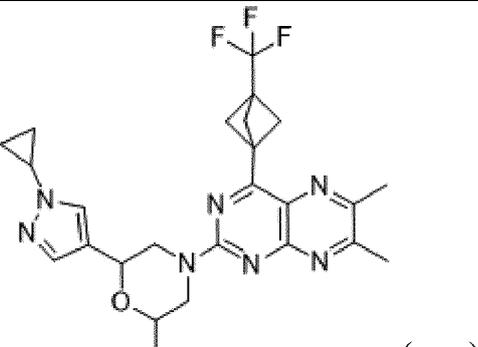
325	 <p style="text-align: right;">(+/-)</p>	4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин	Способ 37
326	 <p style="text-align: right;">(rac.)</p>	5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,6-нафтиридин	Способ 37
327	 <p style="text-align: right;">(rac.)</p>	5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,6-нафтиридин	Способ 37
328	 <p style="text-align: right;">(rac.)</p>	5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,6-нафтиридин	Способ 37
329		2-[(2S,4R)-2-(1-циклопропилпиразол-4-ил)тетрагидропиран-4-ил]-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин	Способ 9
330		2-[(2R,4S)-2-(1-циклопропилпиразол-4-ил)тетрагидропиран-4-ил]-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин	Способ 9

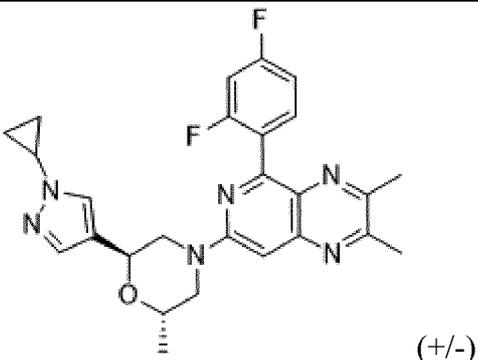
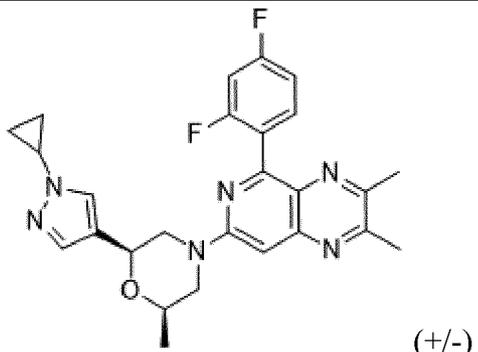
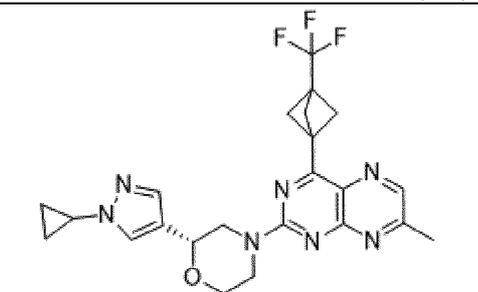
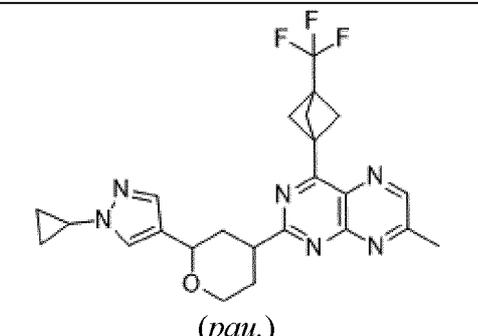
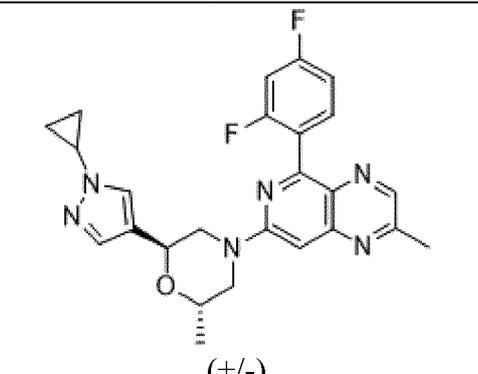
331		5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4R)-2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиразин	Способ 42
332		5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиразин	Способ 42
333		(R)-4-(5-(2,4-дифторфенил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиразин-7-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	Способ 42
334		(S)-4-(5-(2,4-дифторфенил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиразин-7-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	Способ 42
335		(S)-4-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)морфолин	Способ 1
336		(R)-4-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)морфолин	Способ 1

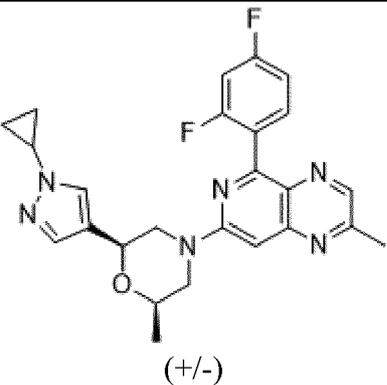
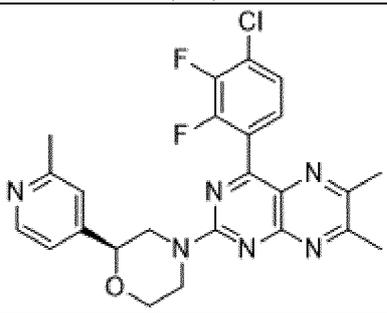
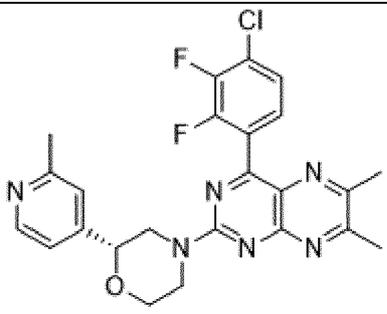
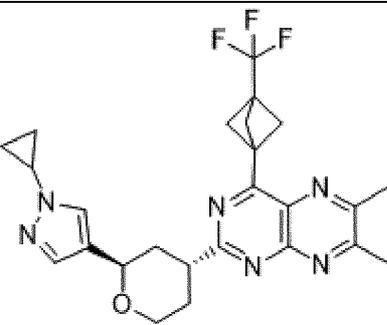
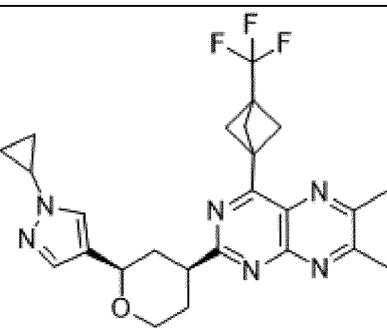
337	 <p style="text-align: right;">(рац.)</p>	4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	Способ 1
338		2-((2R,4R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин	Способ 9
339		2-((2S,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин	Способ 9
340	 <p style="text-align: right;">(рац.)</p>	2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(2-метил-5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-b]пиазин-7-ил)морфолин	Способ 42
341	 <p style="text-align: right;">(рац.)</p>	2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(5-(2,4-дифторфенил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиазин-7-ил)морфолин	Способ 42

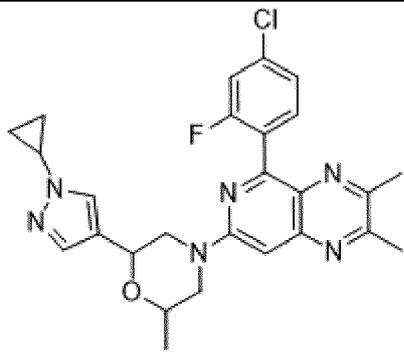
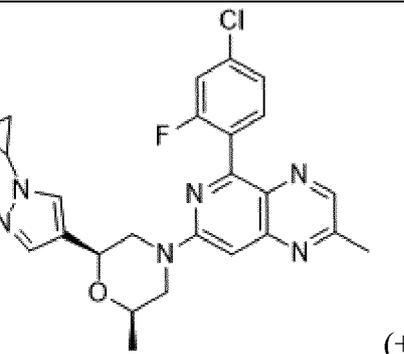
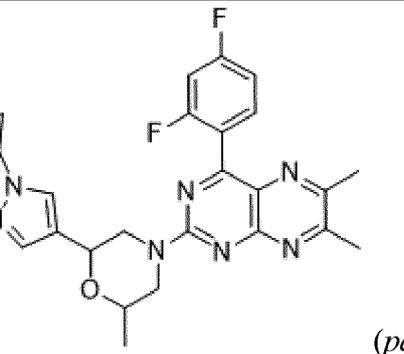
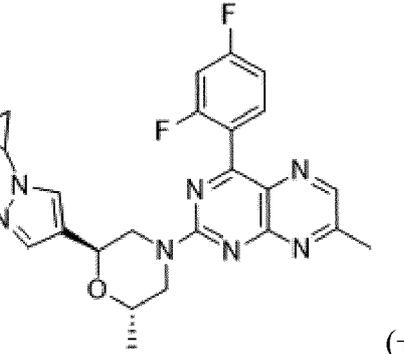
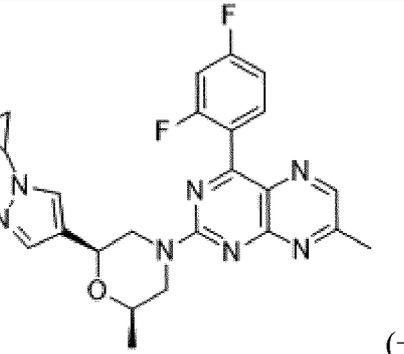
342	 <p style="text-align: center;">(rac.)</p>	2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиразин-7-ил)морфолин	Способ 42
343	 <p style="text-align: center;">(rac.)</p>	4-(4-(4-хлор-2-(трифторметил)фенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	Способ 1
344	 <p style="text-align: center;">(rac.)</p>	4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-1,6-нафтиридин-7-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	Способ 40
345	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	6,7-диметил-2-(2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)птеридин	Способ 37
346	 <p style="text-align: center;">(rac.)</p>	4-(5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-1,6-нафтиридин-7-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	Способ 40

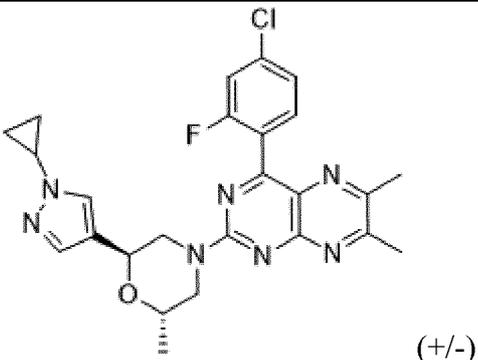
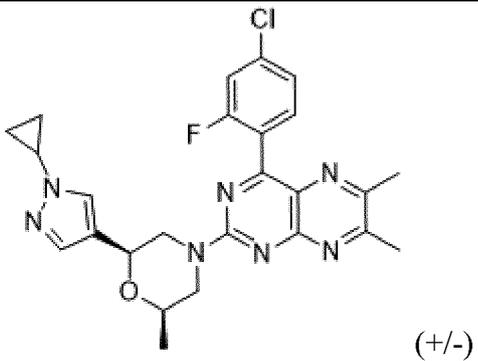
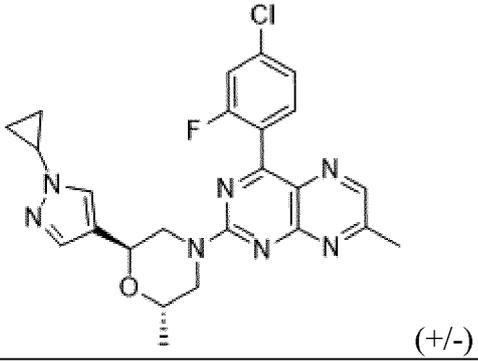
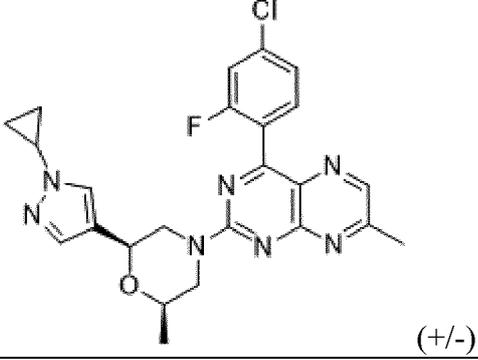
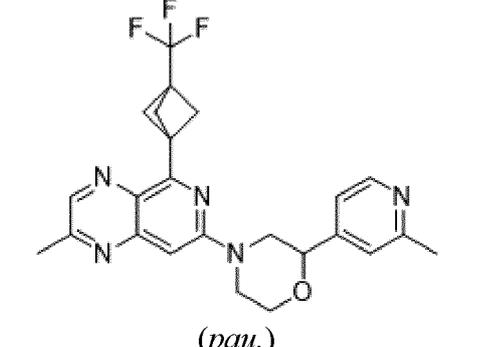
347	 <p style="text-align: right;">(рац.)</p>	4-(2,3-диметил-5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,6-нафтиридин-7-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	Способ 40
348	 <p style="text-align: right;">(рац.)</p>	4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-в]пиазин-7-ил)-2-(1-циклопропил-1Н-пиазол-4-ил)морфолин	Способ 42
349	 <p style="text-align: right;">(рац.)</p>	2-(1-циклопропил-1Н-пиазол-4-ил)-4-(2,3-диметил-5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-в]пиазин-7-ил)морфолин	Способ 42
350		4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2R,4R)-2-(1-циклопропил-1Н-пиазол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиаан-4-ил)-7-метилптеридин	Способ 9
351		4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(2-(1-циклопропил-1Н-пиазол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиаан-4-ил)-7-метилптеридин	Способ 9

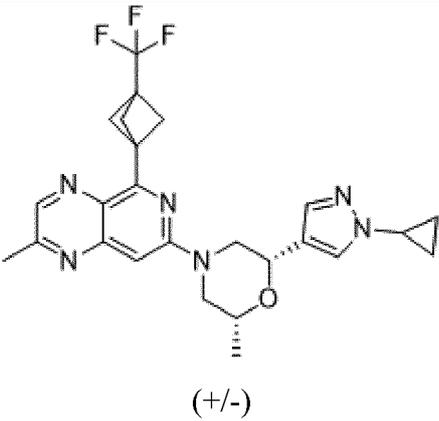
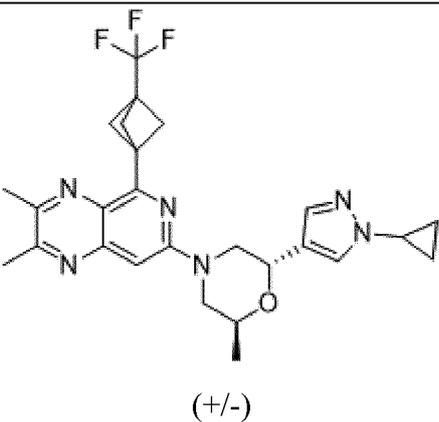
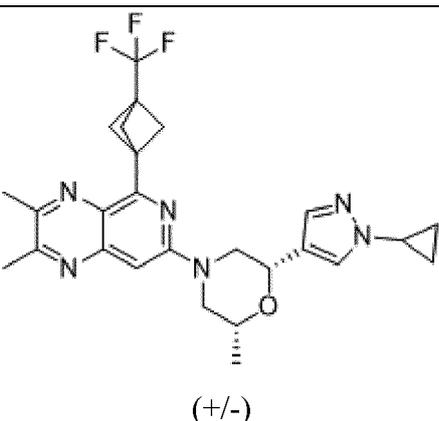
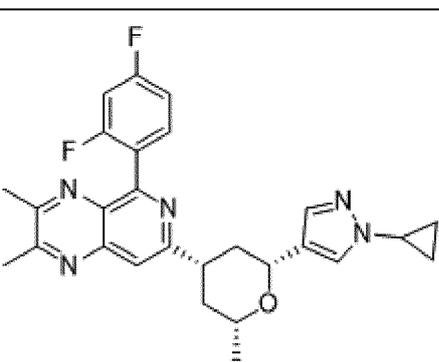
352	 <p style="text-align: right;"><i>(rac.)</i></p>	4-(4-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	Способ 1
353		(R)-4-(7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин-2-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	Способ 1
354	 <p style="text-align: right;"><i>(+/-)</i></p>	2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-6-метил-4-(7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин-2-ил)морфолин	Способ 1
355	 <p style="text-align: right;"><i>(+/-)</i></p>	2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-6-метил-4-(7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин-2-ил)морфолин	Способ 1
356	 <p style="text-align: right;"><i>(rac.)</i></p>	2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин-2-ил)-6-метилморфолин	Способ 1

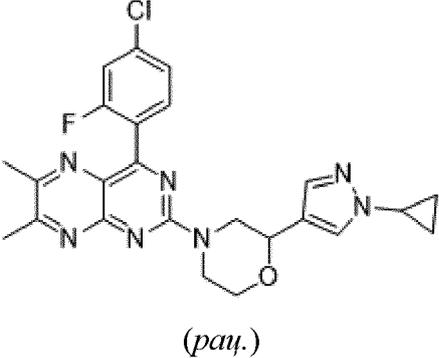
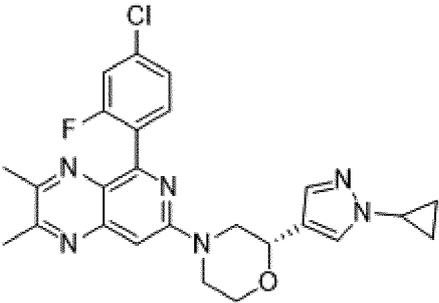
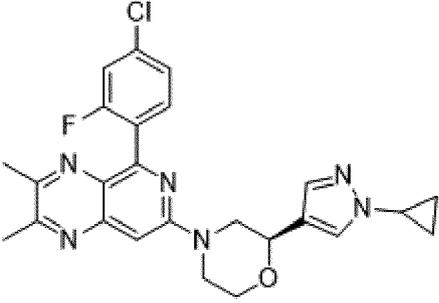
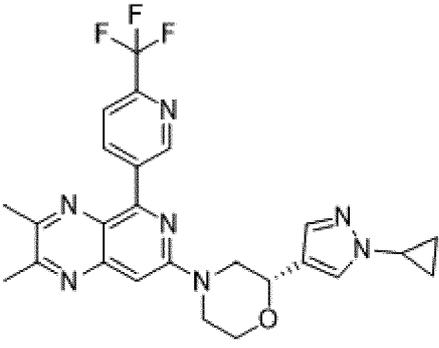
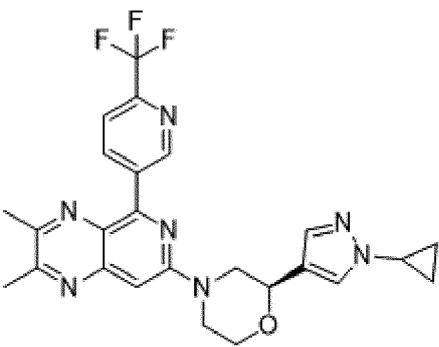
357	 <p style="text-align: right;">(+/-)</p>	2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиразин-7-ил)-6-метилморфолин	Способ 10
358	 <p style="text-align: right;">(+/-)</p>	2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиразин-7-ил)-6-метилморфолин	Способ 10
359		(R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин-2-ил)морфолин	Способ 1
360	 <p style="text-align: center;">(rac.)</p>	2-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин	Способ 9
361	 <p style="text-align: right;">(+/-)</p>	2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(5-(2,4-дифторфенил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиразин-7-ил)-6-метилморфолин	Способ 10

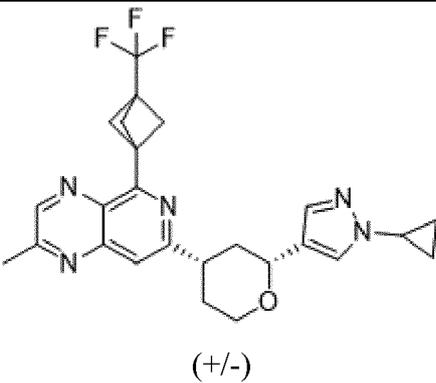
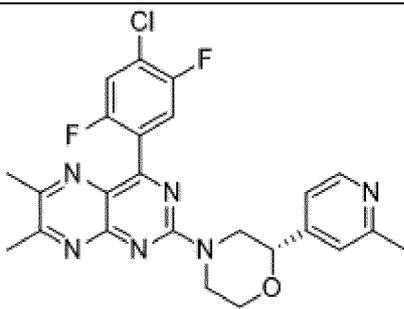
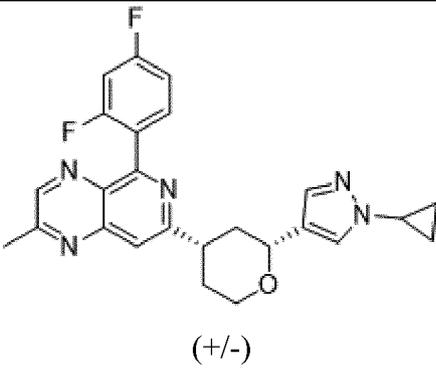
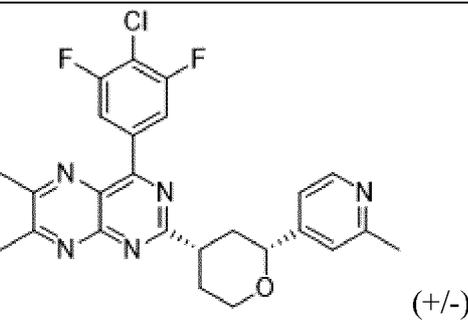
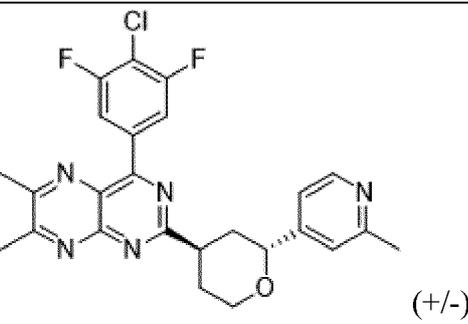
362	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(5-(2,4-дифторфенил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиразин-7-ил)-6-метилморфолин	Способ 10
363		(S)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	Способ 1
364		(R)-4-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин	Способ 1
365		2-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин	Способ 9
366		2-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин	Способ 9

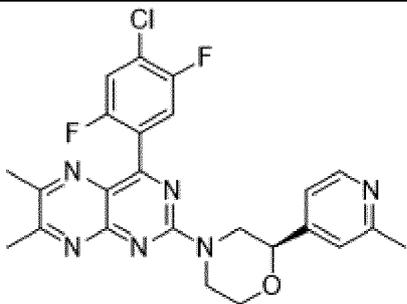
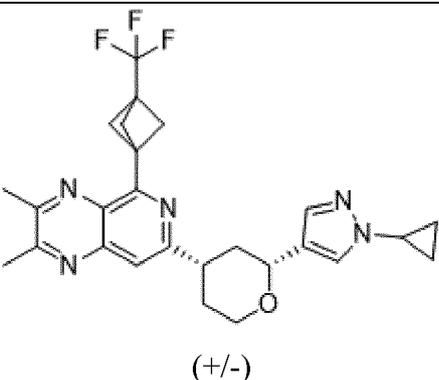
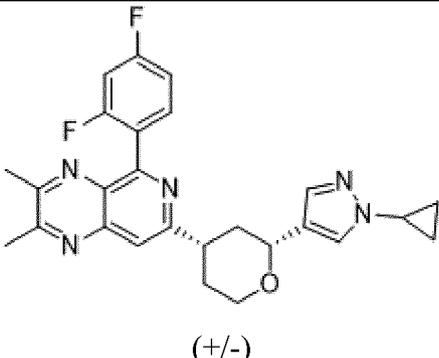
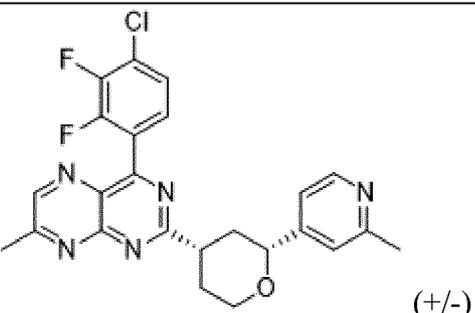
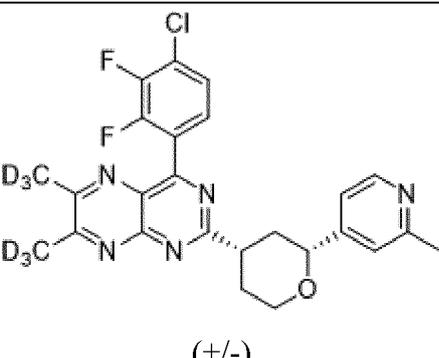
367	 <p style="text-align: center;">(rac.)</p>	4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4- <i>b</i>]пиразин-7-ил)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-6-метилморфолин	Способ 10
368	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	4-(5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилпиридо[3,4- <i>b</i>]пиразин-7-ил)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-6-метилморфолин	Способ 10
369	 <p style="text-align: center;">(rac.)</p>	2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
370	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин-2-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
371	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин-2-ил)-6-метилморфолин	Способ 1

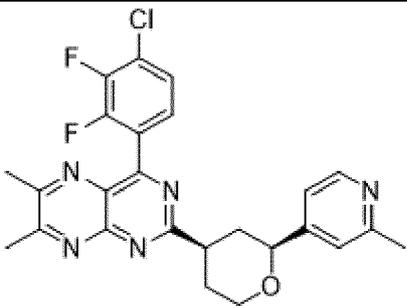
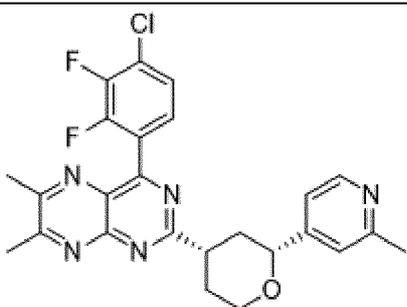
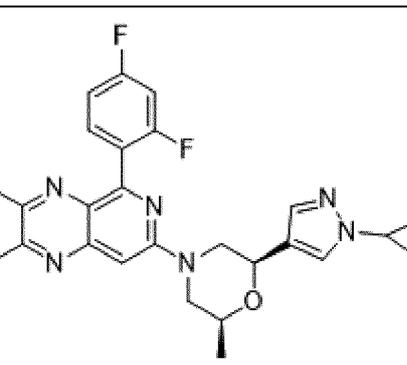
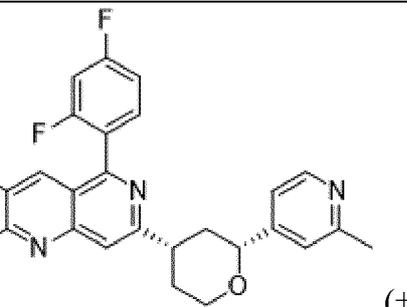
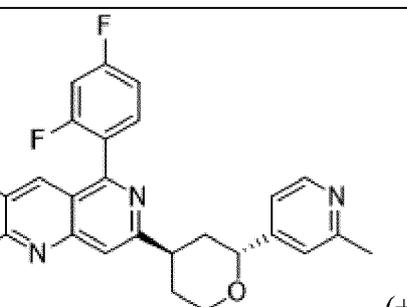
372	 <p style="text-align: right;">(+/-)</p>	4-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
373	 <p style="text-align: right;">(+/-)</p>	4-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
374	 <p style="text-align: right;">(+/-)</p>	4-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилптеридин-2-ил)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
375	 <p style="text-align: right;">(+/-)</p>	4-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилптеридин-2-ил)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
376	 <p style="text-align: right;">(rac.)</p>	2-(2-метил-4-пиридил)-4-[2-метил-5-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пиридо[3,4-в]пиазин-7-ил]морфолин	Способ 5

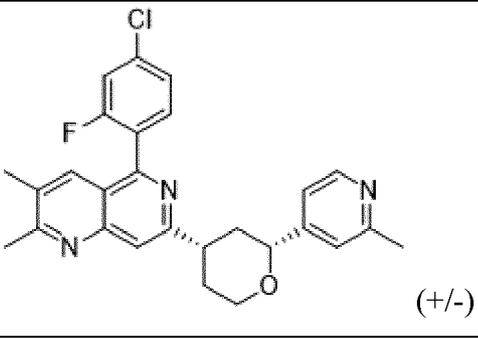
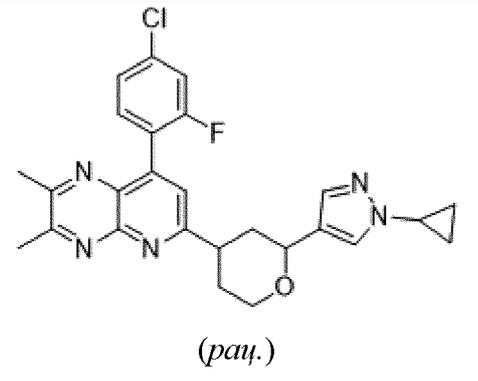
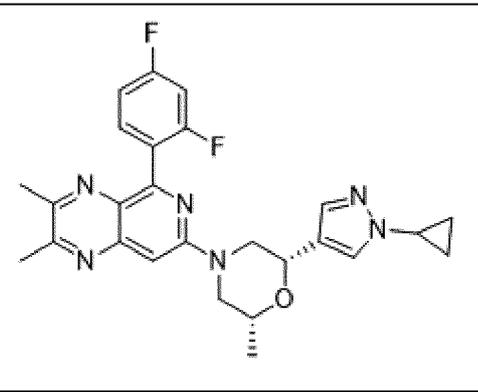
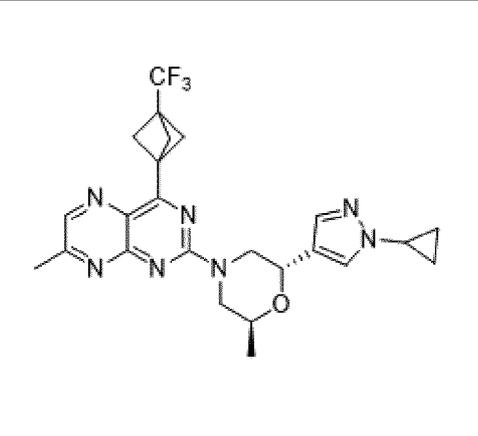
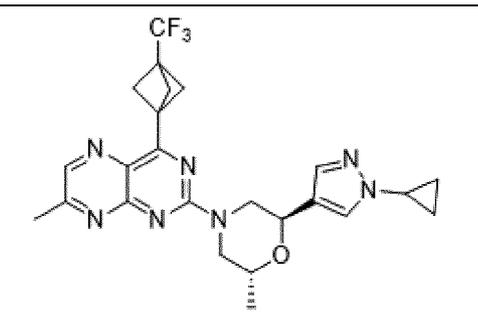
377	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	<p style="text-align: center;">2-(1- циклопропилпиразол-4- ил)-6-метил-4-[2-метил- 5-[3-(трифторметил)-1- бицикло[1.1.1]пентанил] пиридо[3,4-b]пиразин-7- ил]морфолин</p>	Способ 10
378	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	<p style="text-align: center;">2-(1- циклопропилпиразол-4- ил)-4-[2,3-диметил-5-[3- (трифторметил)-1- бицикло[1.1.1]пентанил] пиридо[3,4-b]пиразин-7- ил]-6-метилморфолин</p>	Способ 10
379	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	<p style="text-align: center;">2-(1- циклопропилпиразол-4- ил)-4-[2,3-диметил-5-[3- (трифторметил)-1- бицикло[1.1.1]пентанил] пиридо[3,4-b]пиразин-7- ил]-6-метилморфолин</p>	Способ 10
380		<p style="text-align: center;">7-[(2R,4S,6R)-2-(1- циклопропилпиразол-4- ил)-6- метилтетрагидропирин-4- ил]-5-(2,4-дифторфенил)- 2,3-диметилпиридо[3,4- b]пиразин</p>	Способ 37

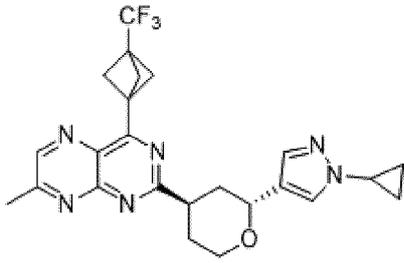
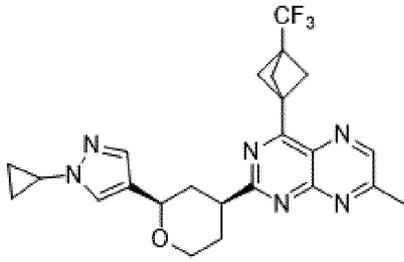
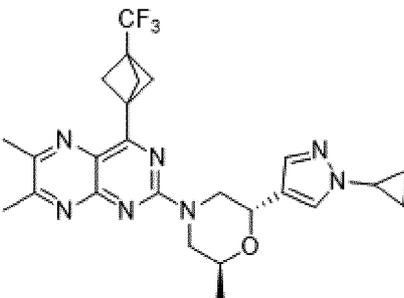
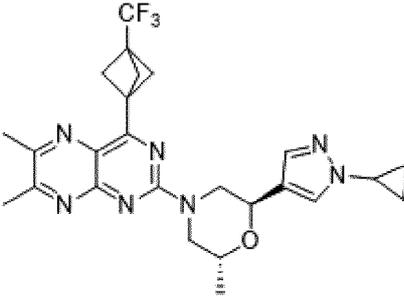
381	 <p style="text-align: center;">(rac.)</p>	4-[4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил]-2-(1-циклопропилпиразол-4-ил)морфолин	Способ 1
382		(2S)-4-[5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-б]пиазин-7-ил]-2-(1-циклопропилпиразол-4-ил)морфолин	Способ 42
383		(2R)-4-[5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-б]пиазин-7-ил]-2-(1-циклопропилпиразол-4-ил)морфолин	Способ 42
384		(2S)-2-(1-циклопропилпиразол-4-ил)-4-[2,3-диметил-5-[6-(трифторметил)-3-пиазидил]пиридо[3,4-б]пиазин-7-ил]морфолин	Способ 42
385		(2R)-2-(1-циклопропилпиразол-4-ил)-4-[2,3-диметил-5-[6-(трифторметил)-3-пиазидил]пиридо[3,4-б]пиазин-7-ил]морфолин	Способ 42

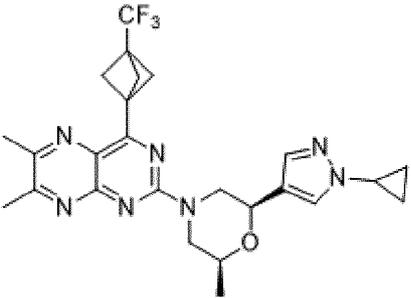
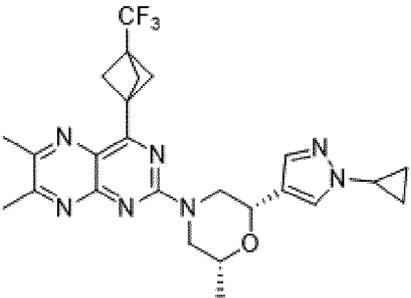
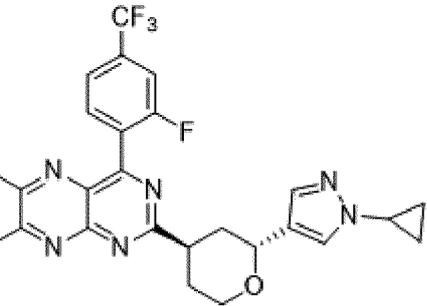
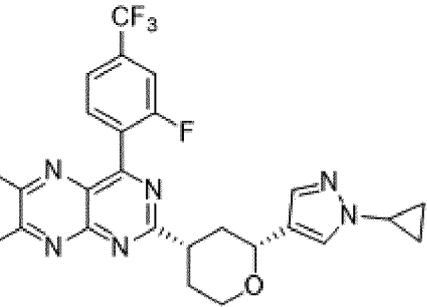
386	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	2-метил-7-[2-(1-циклопропилпиразол-4-ил)тетрагидропиран-4-ил]-5-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пиридо[3,4-b]пиразин	Способ 39
387		(2S)-4-[4-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил]-2-(2-метил-4-пиридил)морфолин	Способ 1
388	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-7-[2-(1-циклопропилпиразол-4-ил)тетрагидропиран-4-ил]пиридо[3,4-b]пиразин	Способ 39
389	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-6,7-диметил-2-[2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]птеридин	Способ 41
390	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	4-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-6,7-диметил-2-[2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]птеридин	Способ 41

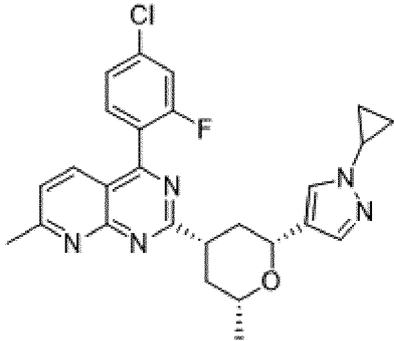
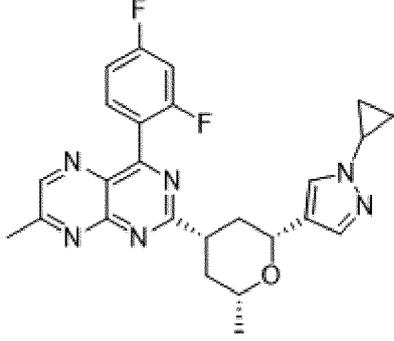
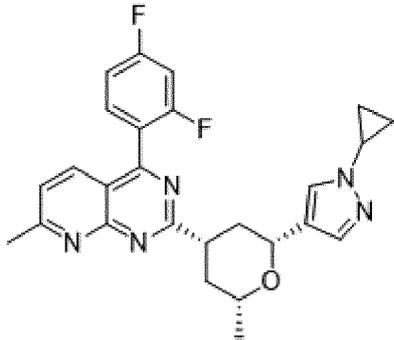
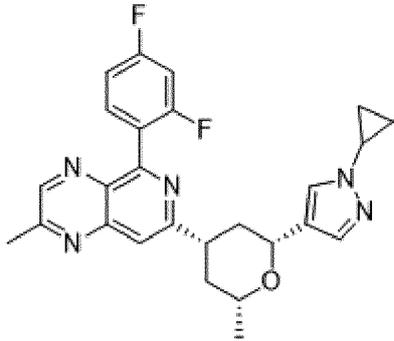
391		(2R)-4-[4-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил]-2-(2-метил-4-пиридил)морфолин	Способ 1
392	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	2,3-диметил-7-[2-(1-циклопропилпиазол-4-ил)тетрагидропиран-4-ил]-5-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пиридо[3,4-b]пиазин	Способ 39
393	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	7-[2-(1-циклопропилпиазол-4-ил)тетрагидропиран-4-ил]-5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиазин	Способ 39
394	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-7-метил-2-[2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]птеридин	Способ 38
395	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-2-[2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]-6,7-бис(тридейтерометил)птеридин	Способ 38

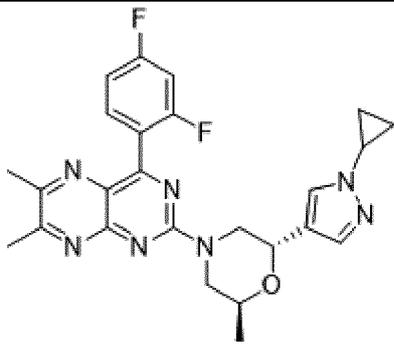
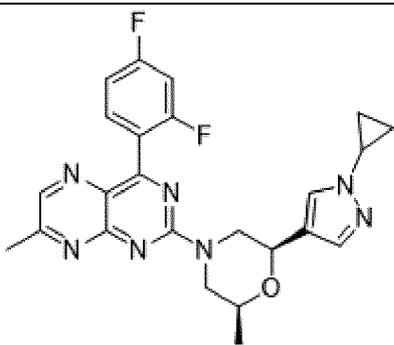
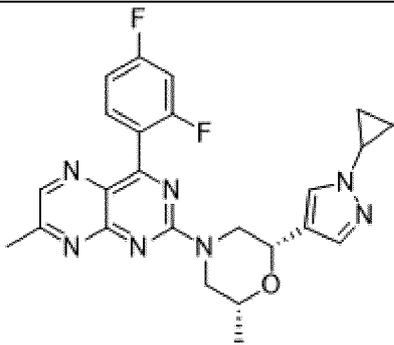
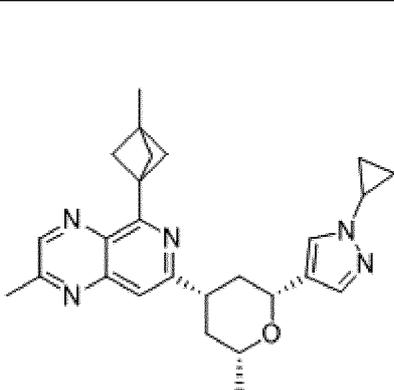
396		4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин	Способ 41
397		4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин	Способ 41
398		(2R,6S)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиазин-7-ил)-6-метилморфолин	Способ 10
399	 (+/-)	5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-[2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]-1,6-нафтиридин	
400	 (+/-)	5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-[2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]-1,6-нафтиридин	

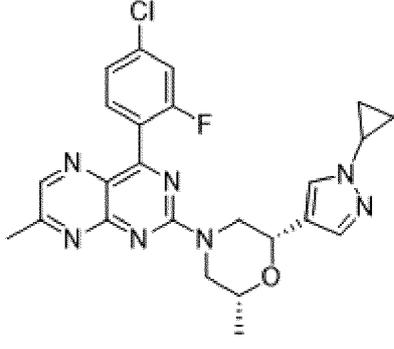
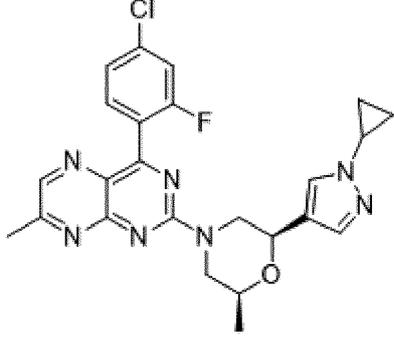
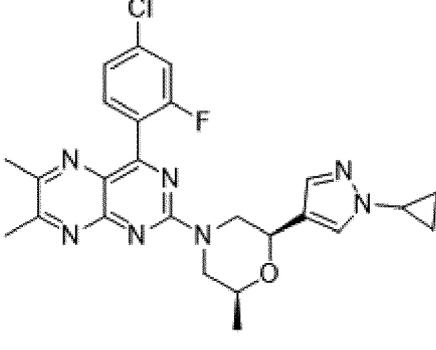
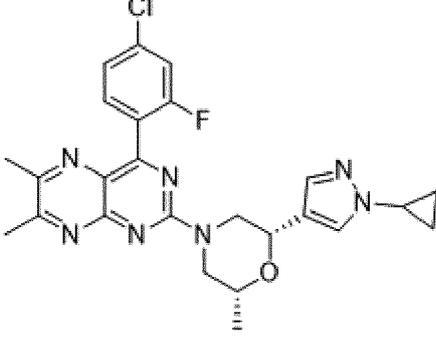
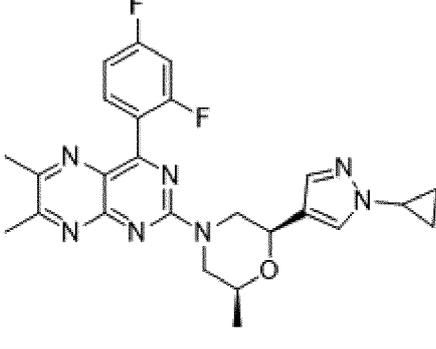
401	 <p style="text-align: right;">(+/-)</p>	5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-[2-(2-метил-4-пиридил)тетрагидропиран-4-ил]-1,6-нафтиридин	
402	 <p style="text-align: center;">(rac.)</p>	8-(4-хлор-2-фторфенил)-6-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-диметилпиридо[2,3-b]пиазин	Способ 44
403		(2S,6R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиазин-7-ил)-6-метилморфолин	Способ 10
404		(2S,6S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-6-метил-4-(7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин-2-ил)морфолин	Способ 1
405		(2R,6R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-6-метил-4-(7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-	Способ 1

		ил)птеридин-2-ил) морфолин	
406		2-((2R,4R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин	Способ 9
407		2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин	Способ 9
408		(2S,6S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин-2-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
409		(2R,6R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин-2-ил)-6-метилморфолин	Способ 1

410		(2R,6S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин-2-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
411		(2S,6R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин-2-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
412		2-((2R,4R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6,7-диметилптеридин	Способ 9
413		2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6,7-диметилптеридин	Способ 9

414		4-(4-хлор-2-фторфенил)- 2-((2R,4S,6R)-2-(1- циклопропил-1Н- пиразол-4-ил)-6- метилтетрагидро-2Н- пиран-4-ил)-7- метилпиридо[2,3- d]пиримидин	
415		2-((2R,4S,6R)-2-(1- циклопропил-1Н- пиразол-4-ил)-6- метилтетрагидро-2Н- пиран-4-ил)-4-(2,4- дифторфенил)-7- метилптеридин	
416		2-((2R,4S,6R)-2-(1- циклопропил-1Н- пиразол-4-ил)-6- метилтетрагидро-2Н- пиран-4-ил)-4-(2,4- дифторфенил)-7- метилпиридо[2,3- d]пиримидин	
417		7-((2R,4S,6R)-2-(1- циклопропил-1Н- пиразол-4-ил)-6- метилтетрагидро-2Н- пиран-4-ил)-5-(2,4- дифторфенил)-2- метилпиридо[3,4- b]пиразин	

418	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
419		(2R,6S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин-2-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
420		(2S,6R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин-2-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
421		7-((2R,4S,6R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-метил-5-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[3,4-b]пиразин	

422		(2S,6R)-4-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилптеридин-2-ил)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
423		(2R,6S)-4-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилптеридин-2-ил)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
424		(2R,6S)-4-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
425		(2S,6R)-4-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
426		(2R,6S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-6-метилморфолин	Способ 1

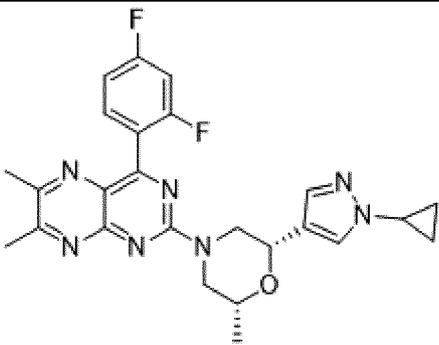
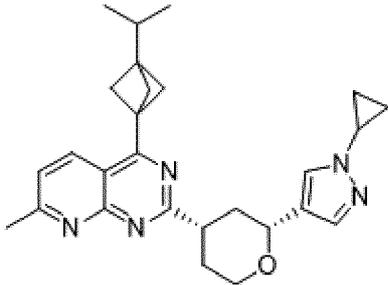
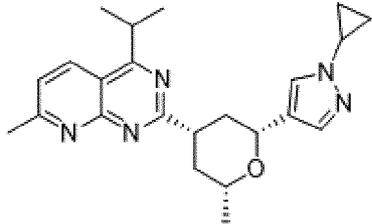
427		(2S,6R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин-2-ил)-6-метилморфолин	Способ 1
428		2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(3-изопропилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин	
429		2-((2R,4S,6R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-изопропил-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин	

Таблица 8С. Данные анализа соединений, приведенных в таблице 8В

№ пр.	ЯМР	M+H
306	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,87 (1H, s), 8,39 (1H, d, J=5,2 Гц), 7,85 (1H, s), 7,66 (1H, q, J=7,7 Гц), 7,37-7,32 (1H, m), 7,31-7,29 (1H, m), 7,26-7,20 (2H, m), 4,59 (1H, d, J=11,1 Гц), 4,24-4,21 (1H, m), 3,80-3,73 (1H, m), 2,73 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,28 (1H, d, J=13,6 Гц), 2,00-1,96 (2H, m), 1,72 (1H, q, J=12,1 Гц).	480,2
307	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 9,43 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,75 (1H, d, J=8,2 Гц), 8,42 (1H, d, J=5,2 Гц), 8,14-8,10 (2H, m), 7,94 (1H, s), 7,34 (2H, s), 7,26 (2H, d, J=5,1 Гц), 4,65 (1H, d, J=11,1 Гц), 4,28 (1H, d, J=11,3 Гц), 3,89-3,79 (2H, m), 3,53 (2H, br s), 3,34 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,49 (4H, s), 2,36 (2H, d, J=12,8 Гц), 2,07-2,05 (2H, m), 1,82 (1H, q, J=12,1 Гц).	433,2
308	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 9,59 (1H, s), 8,90 (1H, d, J=8,2	466,2

№ пр.	ЯМР	М+Н
	Гц), 8,37 (1H, d, J=5,3 Гц), 8,15 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,27 (1H, s), 7,19 (1H, d, J=5,3 Гц), 4,62 (1H, d, J=11,2 Гц), 4,25 (1H, dd, J=11,3, 4,2 Гц), 3,80 (1H, t, J=11,8 Гц), 3,59 (1H, t, J=11,6 Гц), 2,78 (3H, s), 2,73 (3H, s), 2,44 (4H, s), 2,16 (1H, d, J=13,1 Гц), 2,06-1,93 (1H, m), 1,77 (1H, q, J=12,2 Гц).	
309	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 9,59 (s, 1 H), 8,90 (d, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 4,62 (d, 1 H), 4,25 (d, 1 H), 3,80 (t, 1 H), 3,59 (s, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 2,73 (s, 3 H), 2,39-2,44 (m, 4 H), 2,16 (d, 1 H), 1,99 (d, 1 H), 1,77 (q, 1 H).	481,2
310	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d): δ H ppm 8,78 (1H, s), 8,74 (3H, s), 8,46 (4H, t, J=5,5 Гц), 7,86 (1H, s), 7,74 (3H, s), 7,64 (1H, t, J=7,9 Гц), 7,58 (3H, t, J=7,8 Гц), 7,33 (5H, t, J=8,4 Гц), 7,22 (5H, s), 7,11 (5H, d, J=5,0 Гц), 4,91-4,88 (1H, m), 4,55 (4H, d, J=11,2 Гц), 4,38 (4H, d, J=11,5 Гц), 3,96 (2H, dd, J=6,4, 4,3 Гц), 3,87-3,81 (3H, m), 3,55-3,52 (1H, m), 3,47-3,39 (3H, m), 2,80 (10H, s), 2,56-2,55 (14H, m), 2,33-2,24 (3H, m), 2,15-2,07 (7H, m), 1,84 (4H, q, J=12,2 Гц).	449,1
311	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 9,60 (1H, s), 8,75 (1H, d, J=8,2 Гц), 8,53 (1H, d, J=5,1 Гц), 7,83 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,18 (1H, d, J=5,1 Гц), 7,03 (1H, s), 4,65 (1H, d, J=10,5 Гц), 4,52 (1H, d, J=13,0 Гц), 4,28 (2H, t, J=9,1 Гц), 3,94 (1H, dd, J=12,7, 10,5 Гц), 3,23 (1H, dd, J=13,3, 10,4 Гц), 2,95 (1H, dd, J=12,7, 10,6 Гц), 2,71 (3H, s), 2,67 (3H, s), 2,60 (3H, s). Примечание: Сигнал одного ароматического протона перекрыт сигналом растворителя. ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ ppm -67,9.	446,8
312	¹ H ЯМР (400 МГц, Chloroform-d) δ ppm 8,51 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,18 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 4,64 (d, J=9,9 Гц, 1H), 4,53 (d, J=12,6 Гц, 1H), 4,32-4,20 (m, 2H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,23 (td, J=12,7, 3,3 Гц, 1H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). Примечание: Сигнал одного ароматического протона перекрыт сигналом растворителя. ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ ppm -108,30 (s), -108,66 (s).	480,4
313	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8,41 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4,54 (dd, J=11,6, 1,2 Гц, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 1H)	434,8
314	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,18 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,74 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,65 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,06 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,81 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,66 (t, J=12,5 Гц,	481,2

№ пр.	ЯМР	М+Н
	2H), 4,14 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83-3,64 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,04 (dd, J=13,1, 10,5 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).	
315	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,44 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,66 (q, J=7,8 Гц, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,30-7,19 (m, 3H), 4,78-4,57 (m, 1H), 4,58-4,39 (m, 1H), 4,32 (d, J=12,9 Гц, 1H), 4,15 (d, J=11,8 Гц, 1H), 3,81 (t, J=11,5 Гц, 1H), 3,07 (dd, J=13,4, 10,1 Гц, 1H), 2,94-2,73 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).	448,2
316	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,46 (3H, t, J=5,2 Гц), 7,82 (1H, s), 7,72-7,68 (2H, m), 7,66-7,60 (3H, m), 7,22 (3H, s), 7,12 (3H, d, J=5,1 Гц), 7,08-7,00 (3H, m), 6,99-6,93 (3H, m), 4,89 (1H, dd, J=8,6, 3,1 Гц), 4,54 (2H, d, J=11,2 Гц), 4,39-4,35 (2H, m), 3,96 (2H, dd, J=6,6, 4,2 Гц), 3,83 (2H, td, J=11,4, 3,2 Гц), 3,53 (1H, t, J=5,2 Гц), 3,41 (2H, tt, J=11,7, 4,0 Гц), 2,78 (3H, s), 2,75 (6H, s), 2,71 (3H, s), 2,67 (6H, s), 2,56 (10H, m), 2,39 (2H, d, J=13,4 Гц), 2,29-2,23 (3H, m), 2,14-2,05 (4H, m), 1,86-1,77 (2H, m).	448,2
317	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,46 (1H, d, J=5,1 Гц), 7,69 (1H, s), 7,63 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,05 (1H, m), 6,96 (1H, m), 4,56 (1H, d, J=11,2 Гц), 4,38 (1H, d, J=11,5 Гц), 3,84 (1H, m), 3,41 (1H, m), 2,75 (3H, s), 2,67 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,40 (1H, d, J=13,3 Гц), 2,12 (2H, m), 1,80 (1H, m).	448,2
318	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 11,51-11,55 (1H, m), 7,35-7,38 (1H, m), 6,34 (1H, s), 6,19-6,22 (1H, m), 4,59-4,81 (1H, m), 4,38-4,41 (1H, m), 4,07-4,11 (1H, m), 3,62-3,69 (1H, m), 3,16-3,25 (1H, m), 2,92-3,01 (1H, m), 2,60-2,61 (3H, m), 2,59 (3H, s), 2,56 (6H, s).	487,2
319	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d): δ ppm 8,47 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,23 (1H, s), 7,13 (1H, m), 4,54 (1H, d, J=11,3 Гц), 4,36 (1H, d, J=11,4 Гц), 3,86-3,80 (1H, m), 3,29 (1H, m), 2,73 (3H, s), 2,72 (3H, s), 2,60 (6H, s), 2,57 (3H, s), 2,30 (1H, d, J=13,5 Гц), 2,22-2,15 (1H, m), 2,05 (2H, m), 1,82-1,73 (1H, m).	469,2
320	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,79 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=9,8, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,52 (dd, J=11,4, 2,1 Гц, 1H), 4,11 (dd, J=11,1, 4,2 Гц, 1H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,30 (s, 2H), 1,24 (s, 2H), 0,97-1,04 (m, 2H), 0,92 (td, J=7,3, 5,1 Гц, 2H)	479,0

№ пр.	ЯМР	M+H
321	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,79 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=9,8, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,52 (dd, J=11,4, 2,1 Гц, 1H), 4,11 (dd, J=11,1, 4,2 Гц, 1H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,30 (s, 2H), 1,24 (s, 2H), 0,97-1,04 (m, 2H), 0,92 (td, J=7,3, 5,1 Гц, 2H)	478,9
322	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 МГц): δH 9,57 (1H, s), 8,87-8,90 (1H, m), 8,18 (1H, d, J=5,1 Гц), 8,13 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,07-7,08 (1H, m), 6,89 (1H, s), 4,82 (2H, bd, J=64,4 Гц), 4,64 (1H, d, J=10,1 Гц), 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).	498,2
323	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,46 (1H, d, J=5,3 Гц), 8,07 (1H, dd, J=8,5, 3,8 Гц), 7,69-7,63 (1H, m), 7,46-7,43 (1H, m), 7,32-7,31 (2H, m), 7,17-7,10 (1H, m), 7,12-7,03 (1H, m), 4,85 (1H, dd, J=9,7, 2,7 Гц), 4,04-3,97 (2H, m), 3,97-3,93 (1H, m), 3,74-3,69 (1H, m), 2,88 (3H, s), 2,62-2,57 (4H, m), 2,32-2,23 (1H, m), 2,22-2,14 (1H, m).	434,2
324	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,48 (1H, d, J=5,3 Гц), 8,22 (1H, m), 8,07 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,59 (1H, t, J=7,9 Гц), 7,47-7,35 (4H, m), 4,86 (1H, d, J=9,9 Гц), 4,01-3,94 (2H, m), 3,72 (1H, m), 2,92-2,88 (4H, m), 2,63 (4H, s), 2,25 (1H, m), 2,16 (1H, m). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, Chloroform-d) δ F -110,9.	467,2
325	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,46 (2H, m), 7,99 (1H, dd, J=8,6, 3,3 Гц), 7,92 (1H, dd, J=8,7, 3,5 Гц), 7,87 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,61-7,52 (2H, m), 7,37-7,34 (1H, m), 7,32-7,29 (3H, m), 7,23-7,17 (2H, m), 7,12-7,05 (2H, m), 7,03-6,97 (2H, m), 4,90-4,87 (1H, m), 4,56 (1H, dd, J=11,2, 2,0 Гц), 4,40-4,36 (1H, m), 3,98-3,94 (2H, m), 3,86-3,79 (1H, m), 3,54-3,51 (1H, m), 3,42-3,35 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,77 (3H, s), 2,66-2,59 (7H, m), 2,45-2,37 (2H, m), 2,32-2,20 (2H, m), 2,15-2,03 (2H, m), 1,87-1,75 (1H, m).	450,1
326	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,46-8,43 (2H, m), 7,84 (1H, s), 7,74-7,71 (3H, m), 7,67-7,65 (3H, m), 7,54-7,47 (2H, m), 7,45-7,33 (2H, m), 7,19-7,12 (3H, m), 4,88-4,85 (1H, m), 4,57-4,53 (1H, m), 4,39-4,34 (1H, m), 3,98-3,94 (1H, m), 3,85-3,78 (2H, m), 3,52-3,49 (1H, m), 3,41-3,36 (1H, m), 2,74 (6H, m), 2,58 (6H, s), 2,42 (6H, m), 2,33-2,16 (3H, m), 2,14-1,99 (4H, m), 1,85-1,74 (1H, m).	432,2
327	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,46 (2H, m), 7,84 (1H, s), 7,74-7,73 (1H, m), 7,71 (1H, s), 7,67 (1H, m), 7,58-7,49 (2H, m), 7,22-7,16 (2H, m), 7,12-6,97 (6H, m), 4,90-4,86 (1H, m), 4,56-4,53 (1H, m), 4,39-4,34 (1H, m), 3,97-3,94 (2H, m), 3,85-3,78 (1H, m), 3,54-3,50 (1H,	462,2

№ пр.	ЯМР	М+Н
	m), 3,42-3,34 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,64-2,55 (6H, m), 2,45 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,39-2,35 (2H, m), 2,32-2,18 (2H, m), 2,14-2,03 (3H, m), 1,84-1,73 (1H, m).	
328	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,48- 8,46 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,71-7,67 (1H, m), 7,33 (2H, m), 7,08-7,03 (1H, m), 7,02-6,96 (1H, m), 4,96-4,92 (1H, m), 3,98 (2H, m), 3,56-3,53 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,66-2,60 (4H, m), 2,30-2,17 (3H, m).	446,2
329	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,98 (d, J=14,8 Гц, 1H), 7,83 (td, J=8,4, 6,7 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (td, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 4,57-4,47 (m, 1H), 4,11 (dd, J=11,4, 3,2 Гц, 1H), 3,78-3,60 (m, 2H), 3,51 (s, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,32 (d, J=12,1 Гц, 1H), 2,08 (d, J=12,8 Гц, 1H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,03-0,84 (m, 4H).	449,1
330	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 9,00 (s, 1H), 7,83 (td, J=8,4, 6,7 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (td, J=10,1, 2,5 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (td, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,58-4,46 (m, 1H), 4,11 (dd, J=11,4, 3,2 Гц, 1H), 3,80-3,59 (m, 2H), 3,51 (ddd, J=12,1, 8,3, 3,6 Гц, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,32 (d, J=11,9 Гц, 1H), 2,08 (d, J=11,7 Гц, 1H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,04-0,97 (m, 2H), 0,94-0,87 (m, 2H).	449,1
331	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,46 (1H, d, J=5,1 Гц), 7,69 (1H, s), 7,63 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,05 (1H, m), 6,96 (1H, m), 4,56 (1H, d, J=11,2 Гц), 4,38 (1H, d, J=11,5 Гц), 3,84 (1H, m), 3,41 (1H, m), 2,75 (3H, s), 2,67 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,40 (1H, d, J=13,3 Гц), 2,12 (2H, m), 1,80 (1H, m).	448,2
332	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,44 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,29 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 4,66 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,51 (d, J=12,1 Гц, 1H), 4,36 (d, J=12,4 Гц, 1H), 4,16 (d, J=10,9 Гц, 1H), 3,81 (t, J=11,5 Гц, 1H), 3,11 (t, J=11,1 Гц, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,65 (s, 3H). Примечание: Сигнал одного метила перекрыт пиком растворителя. ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm -108,64 (s), -109,12 (s).	448,2
333	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,44 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,29 (d, J=4,2 Гц, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 4,66 (d, J=10,2 Гц, 1H), 4,51 (d, J=13,0 Гц, 1H), 4,36 (d, J=12,1 Гц, 1H), 4,16 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,81 (t, J=10,5 Гц, 1H), 3,11 (t, J=10,6 Гц, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,65 (s, 3H). Примечание: Сигнал одного метила перекрыт пиком растворителя. ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm -108,64 (s), -109,12 (s).	434,2
334	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,18 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,74 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=9,8, 2,1 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1H),	434,2

№ пр.	ЯМР	M+H
	7,05 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,81 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,65 (t, J=12,5 Гц, 2H), 4,14 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (t, J=11,5 Гц, 1H), 3,30-3,19 (m, 1H), 3,04 (dd, J=13,2, 10,5 Гц, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).	
335	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,18 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,74 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=9,8, 2,0 Гц, 1H), 7,54-7,43 (m, 1H), 7,06 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,81 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,65 (t, J=12,5 Гц, 2H), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79-3,64 (m, 1H), 3,26 (d, J=14,6 Гц, 1H), 3,04 (dd, J=13,2, 10,5 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).	481,1
336	^v ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,71 (1H, s), 7,61 (1H, t, J=7,8 Гц), 7,48-7,45 (2H, m), 7,31 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,23 (1H, m), 4,56 (1H, d, J=11,2 Гц), 4,26 (1H, d, J=11,5 Гц), 3,83- 3,78 (1H, m), 3,57-3,53 (1H, m), 3,34 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,68- 2,67 (3H, s), 2,38 (1H, d, J=13,2 Гц), 2,08-1,93 (3H, m), 1,09 (2H, t, J=3,9 Гц), 1,00-0,95 (2H, m). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-d) δ F -109,5	481,1
337	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,71 (1H, s), 7,61 (1H, t, J=7,8 Гц), 7,48-7,45 (2H, m), 7,31 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,23 (1H, m), 4,56 (1H, d, J=11,2 Гц), 4,26 (1H, d, J=11,5 Гц), 3,83- 3,78 (1H, m), 3,57-3,53 (1H, m), 3,34 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,68- 2,67 (3H, s), 2,38 (1H, d, J=13,2 Гц), 2,08-1,93 (3H, m), 1,09 (2H, t, J=3,9 Гц), 1,00-0,95 (2H, m). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-d) δ F -109,5	483,2
338	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,98 (d, J=14,8 Гц, 1H), 7,83 (td, J=8,4, 6,7 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (td, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 4,57-4,47 (m, 1H), 4,11 (dd, J=11,4, 3,2 Гц, 1H), 3,78-3,60 (m, 2H), 3,51 (s, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,32 (d, J=12,1 Гц, 1H), 2,08 (d, J=12,8 Гц, 1H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,03-0,84 (m, 4H).	449,1
339	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 9,00 (s, 1H), 7,83 (td, J=8,4, 6,7 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (td, J=10,1, 2,5 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (td, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,58-4,46 (m, 1H), 4,11 (dd, J=11,4, 3,2 Гц, 1H), 3,80-3,59 (m, 2H), 3,51 (ddd, J=12,1, 8,3, 3,6 Гц, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,32 (d, J=11,9 Гц, 1H), 2,08 (d, J=11,7 Гц, 1H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,04-0,97 (m, 2H), 0,94-0,87 (m, 2H).	449,1
340	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,51 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (td, J=8,4, 6,6 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (td, J=9,8, 2,5 Гц, 1H), 7,23 (td, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,56 (dd, J=10,4, 2,7 Гц, 1H), 4,41 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 4,09-3,86 (m, 1H), 3,89-3,52 (m, 2H), 3,21-2,84 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,11-0,98 (m, 2H), 0,98-0,89 (m, 2H).	483,2
341	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,84 (s, 1H), 7,65 (td, J=8,4, 6,7	449,2

№ пр.	ЯМР	M+H
	Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (td, J=9,8, 2,5 Гц, 1H), 7,22 (td, J=9,5, 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,55 (dd, J=10,5, 2,7 Гц, 1H), 4,37 (d, J=12,6 Гц, 1H), 4,22 (d, J=12,8 Гц, 1H), 4,02 (dd, J=11,6, 3,2 Гц, 1H), 3,82-3,55 (m, 2H), 3,18-2,84 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,08-0,99 (m, 2H), 0,98-0,89 (m, 2H).	
342	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8,45 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,01 (d, J=11,9 Гц, 1H), 4,83 (d, J=13,0 Гц, 1H), 4,54 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,17 (d, J=9,9 Гц, 1H), 3,81 (t, J=10,5 Гц, 1H), 3,28 (t, J=12,4 Гц, 1H), 3,00 (dd, J=13,3, 10,7 Гц, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm -57,89 (s).	463,2
343	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8,46 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,26 (s, 2H), 4,66 (dd, J=10,3, 1,6 Гц, 1H), 4,53 (dd, J=12,1, 1,7 Гц, 1H), 4,27-4,17 (m, 2H), 3,90 (td, J=11,7, 2,9 Гц, 1H), 3,19 (t, J=11,1 Гц, 1H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm -112,30 (s).	515,20
344	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8,46 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,26 (s, 2H), 4,66 (dd, J=10,3, 1,6 Гц, 1H), 4,53 (dd, J=12,1, 1,7 Гц, 1H), 4,27-4,17 (m, 2H), 3,90 (td, J=11,7, 2,9 Гц, 1H), 3,19 (t, J=11,1 Гц, 1H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm -112,30.	463,2
345	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d): δ ppm 9,84 (1H, s), 8,95 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,47-8,44 (1H, m), 7,91-7,87 (1H, m), 7,26-7,24 (3H, m), 7,15-7,08 (1H, m), 4,58-4,52 (1H, m), 4,41-4,37 (1H, m), 3,89-3,83 (1H, m), 3,67-3,59 (1H, m), 2,87 (3H, s), 2,81 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,50-2,46 (1H, m), 2,29-2,21 (2H, m), 2,09-2,00 (1H, m). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-d): δ ppm -68,1.	481,2
346	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,46 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,20 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,65 (dd, J=10,4, 2,5 Гц, 1H), 4,50 (d, J=13,0 Гц, 1H), 4,29-4,17 (m, 2H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,87 (dd, J=12,7, 10,6 Гц, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm -68,18 (s)	447,2
347	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,46 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,20 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,65 (dd, J=10,4, 2,5 Гц, 1H), 4,50 (d, J=13,0 Гц, 1H), 4,29-4,17 (m, 2H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,22-	480,2

№ пр.	ЯМР	М+Н
	3,11 (m, 1H), 2,87 (dd, $J=12,7$, 10,6 Гц, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm -68,18.	
348	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,48 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,78 (dd, $J=8,1$, 2,1 Гц, 1H), 8,07 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,58 (dd, $J=10,5$, 2,7 Гц, 1H), 4,46 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 4,14-3,98 (m, 1H), 3,75 (dd, $J=10,7$, 2,3 Гц, 1H), 3,69 (dq, $J=7,4$, 3,8 Гц, 1H), 3,09 (dd, $J=12,5$, 3,5 Гц, 1H), 3,02 (dd, $J=12,9$, 10,5 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,06-1,00 (m, 2H), 0,95 (td, $J=7,4$, 5,1 Гц, 2H).	479,1
349	^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm 9,67-9,68 (1H, m), 8,87-8,90 (1H, m), 7,86-7,88 (1H, m), 7,28-7,31 (1H, m), 6,61-6,63 (1H, m), 6,33-6,35 (1H, m), 5,02-5,09 (1H, m), 4,86-4,91 (1H, m), 4,43-4,47 (1H, m), 4,17-4,21 (1H, m), 3,78-3,85 (1H, m), 3,32-3,36 (1H, m), 3,04-3,11 (1H, m), 2,71 (3H, s), 2,65 (3H, s). Примечание: Доступный для обмена протон не наблюдали. ^{19}F ЯМР (CH_2Cl_2 -d2, 376 МГц) δ ppm -68,4	496,2
350	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,00 (s, 1 H), 7,78-7,84 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,70 (d, $J=9,9$ Гц, 1 H), 7,55 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 4,53 (d, $J=9,9$ Гц, 1 H), 4,16-4,08 (m, 1 H), 3,74-3,62 (m, 2 H), 3,56-3,45 (m, 1 H), 2,82 (s, 3 H), 2,31 (d, $J=13,2$ Гц, 1 H), 2,08 (d, $J=13,1$ Гц, 1 H), 1,87-1,99 (m, 2 H), 1,06-0,96 (m, 2 H), 0,94-0,83 (m, 2 H)	465,0
351	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,00 (s, 1 H), 7,78-7,84 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,70 (d, $J=9,9$ Гц, 1 H), 7,55 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 4,53 (d, $J=9,9$ Гц, 1 H), 4,16-4,08 (m, 1 H), 3,74-3,62 (m, 2 H), 3,56-3,45 (m, 1 H), 2,82 (s, 3 H), 2,31 (d, $J=13,2$ Гц, 1 H), 2,08 (d, $J=13,1$ Гц, 1 H), 1,87-1,99 (m, 2 H), 1,06-0,96 (m, 2 H), 0,94-0,83 (m, 2 H)	465,0
352	^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm 8,46 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,02 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,85 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 4,56 (dd, $J=10,6$, 1,5 Гц, 1H), 4,18 (dd, $J=12,0$, 2,5 Гц, 1H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,36-3,25 (m, 1H), 3,03 (dd, $J=13,3$, 10,7 Гц, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm -133,16 (s), -139,03 (s).	483,2
353	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,56 (s, 1 H), 8,43-8,51 (m, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,25-7,32 (m, 1 H), 4,87 (br d, $J=11,63$ Гц, 1 H), 4,61 (br dd, $J=10,44$, 2,45 Гц, 1 H), 4,15 (br dd, $J=11,90$, 2,27 Гц, 1 H), 3,68-3,77 (m, 1 H), 2,98-3,10 (m, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 2,58 (s, 5 H), 2,52-2,53 (m, 1 H), 2,43-2,49 (m, 1 H), 0,97-1,07 (m, 1 H)	457,0

№ пр.	ЯМР	М+Н
354	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,38 (s, 1H), 7,66-7,36 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,70 (dt, $J=100,5$, 50,4 Гц, 2H), 4,05-3,68 (m, 2H), 3,49 (dq, $J=7,3$, 3,8 Гц, 1H), 3,27 (d, $J=87,1$ Гц, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,59 (d, $J=10,7$ Гц, 6H), 1,24 (s, 3H), 1,02 (dd, $J=8,4$, 4,9 Гц, 2H), 0,93 (t, $J=16,8$ Гц, 2H).	486,0
355	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,38 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,06 (d, $J=44,1$ Гц, 2H), 4,57 (dd, $J=10,9$, 2,4 Гц, 1H), 3,80 (ddd, $J=10,6$, 6,3, 2,5 Гц, 1H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,81 (dd, $J=13,2$, 10,8 Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,58 (s, 6H), 1,33 (d, $J=4,2$ Гц, 3H), 1,13 (s, 2H), 0,99 (dd, $J=27,6$, 6,8 Гц, 2H).	486,0
356	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,46 (s, 2H), 5,05 (t, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,49 (ddd, $J=11,1$, 7,3, 3,8 Гц, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,70 (d, $J=14,3$ Гц, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,60 (s, 6H), 1,26-1,22 (m, 3H), 1,05-0,99 (m, 2H), 0,95 (d, $J=14,3$ Гц, 2H).	500,0
357	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,65 (dd, $J=14,9$, 8,2 Гц, 1H), 7,53 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,05-6,88 (m, 3H), 4,69 (dd, $J=10,8$, 2,6 Гц, 1H), 4,44 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,58 (ddd, $J=11,0$, 7,3, 3,8 Гц, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 1,34 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,12 (dd, $J=7,0$, 4,4 Гц, 2H), 1,00 (t, $J=5,9$ Гц, 2H).	477,0
358	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,65 (dd, $J=14,9$, 8,2 Гц, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,04-6,91 (m, 3H), 4,69 (dd, $J=10,8$, 2,5 Гц, 1H), 4,45 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 1,34 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,12 (dd, $J=7,1$, 4,4 Гц, 2H), 1,00 (t, $J=6,1$ Гц, 2H).	477,0
359	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,53-8,56 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,76 (br d, $J=12,53$ Гц, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,49 (dd, $J=10,35$, 2,72 Гц, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,14-3,25 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,57 (s, 6H), 1,19-1,32 (m, 1H), 0,93-1,05 (m, 5H).	472,0
360	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,75 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=15,4$ Гц, 1H), 4,86-4,13 (m, 2H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,51 (t, $J=33,6$ Гц, 2H), 2,81 (d, $J=5,2$ Гц, 3H), 2,59 (s, 7H), 2,32 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 2,08 (dd, $J=20,6$, 8,9 Гц, 2H), 1,03 (d, $J=5,0$ Гц, 4H).	471,0
361	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,48 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, $J=3,1$ Гц, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,73 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,53 (d, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,25-3,17 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,28 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,06 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 0,98 (d, $J=5,3$ Гц, 2H).	463,0

№ пр.	ЯМР	М+Н
362	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,48 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, $J=3,1$ Гц, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,73 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,53 (d, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,25-3,17 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,28 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,06 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 0,98 (d, $J=5,3$ Гц, 2H).	462,9
363	^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm 8,47 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,02 (d, $J=13,0$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 4,56 (d, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,19 (dd, $J=11,8, 2,1$ Гц, 1H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 1H), 3,03 (dd, $J=13,2, 10,7$ Гц, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm -133,15 (s), -139,04 (s).	483,2
364	^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm 11,45 (s, 1H), 7,34 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,35 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,99 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 4,82 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,15 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,60 (s, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm -73,46 (s)	483,1
365	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,42 (t, $J=12,8$ Гц, 2H), 4,77 (dd, $J=8,0, 3,4$ Гц, 1H), 3,92-3,73 (m, 2H), 3,64-3,41 (m, 2H), 2,72 (t, $J=11,3$ Гц, 6H), 2,57 (s, 6H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,08 (qd, $J=8,7, 4,6$ Гц, 1H), 1,18 (s, 1H), 1,06-1,01 (m, 2H), 0,93 (qd, $J=5,5, 1,2$ Гц, 2H).	485,2
366	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,44 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,47 (dd, $J=11,4, 1,9$ Гц, 1H), 4,18 (dt, $J=6,0, 3,3$ Гц, 1H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,49 (tt, $J=7,3, 3,8$ Гц, 1H), 3,37 (ddd, $J=15,8, 11,8, 3,7$ Гц, 1H), 2,79-2,65 (m, 6H), 2,58 (s, 6H), 2,30 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,07 (ddd, $J=11,6, 9,9, 4,2$ Гц, 3H), 1,20 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,06-0,96 (m, 2H), 0,92 (td, $J=7,1, 4,9$ Гц, 2H).	485,3
367	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,70-7,56 (m, 5H), 7,55-7,47 (m, 8H), 7,00 (s, 2H), 6,95 (s, 3H), 5,07 (s, 3H), 4,33 (s, 3H), 3,91 (d, $J=6,4$ Гц, 4H), 3,66-3,58 (m, 3H), 3,51 (dd, $J=7,4, 3,6$ Гц, 3H), 3,13-3,02 (m, 3H), 2,77 (s, 4H), 2,77 (s, 4H), 2,69 (d, $J=1,9$ Гц, 13H), 2,60 (s, 10H), 1,27 (d, $J=6,4$ Гц, 11H), 1,04 (d, $J=4,2$ Гц, 7H), 1,00-0,89 (m, 7H).	493,0
368	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,43 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,58 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,68 (dd, $J=10,9, 2,5$ Гц, 1H), 4,46 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,57 (td, $J=7,3, 3,7$ Гц, 1H), 2,99 (dd, $J=12,7, 11,0$ Гц, 1H), 2,77 (dd, $J=12,6, 10,7$ Гц, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,34 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,12 (td, $J=7,3, 4,4$ Гц, 2H), 1,04-0,99 (m, 2H).	478,9
369	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,72 (dd, $J=14,8, 8,1$ Гц, 1H), 7,51 (d,	478,1

№ пр.	ЯМР	М+Н
	$J=9,1$ Гц, 2H), 7,11-6,89 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,75 (d, $J=69,4$ Гц, 2H), 3,86 (d, $J=64,9$ Гц, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,25 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,01 (s, 2H), 0,93 (dd, $J=6,7, 3,1$ Гц, 2H).	
370	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,41 (s, 1H), 7,69 (dd, $J=14,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J=27,7, 12,3$ Гц, 2H), 7,03 (dt, $J=17,4, 8,2$ Гц, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,83 (t, $J=28,4$ Гц, 1H), 4,70 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 4,06-3,72 (m, 2H), 3,58-3,17 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,26 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,01 (s, 2H), 0,94 (d, $J=6,6$ Гц, 2H).	464,0
371	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,47-8,35 (m, 1H), 7,68 (dd, $J=14,5, 7,4$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 7,13-6,92 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,60 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 3,91-3,76 (m, 1H), 3,57 (ddd, $J=10,9, 7,3, 3,7$ Гц, 1H), 3,10 (dd, $J=13,4, 11,0$ Гц, 1H), 2,86 (dd, $J=13,4, 10,7$ Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,33 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,17-1,07 (m, 2H), 1,06-0,96 (m, 2H).	464,0
372	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,65 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,53 (t, $J=4,1$ Гц, 2H), 7,30 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,60 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,89-3,76 (m, 1H), 3,57 (ddd, $J=11,1, 7,3, 3,9$ Гц, 1H), 3,07 (dd, $J=13,3, 11,0$ Гц, 1H), 2,84 (dd, $J=13,4, 10,7$ Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,32 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,15-1,07 (m, 2H), 1,01 (dt, $J=12,3, 6,3$ Гц, 2H).	494,0
373	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,65 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,53 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,24 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,60 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,07 (dd, $J=13,3, 11,0$ Гц, 1H), 2,84 (dd, $J=13,3, 10,7$ Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,32 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,16-1,08 (m, 2H), 1,01 (q, $J=6,7$ Гц, 2H).	494,0
374	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,41 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,60 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,09 (dd, $J=13,4, 11,0$ Гц, 1H), 2,86 (dd, $J=13,3, 10,7$ Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,33 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,18-1,07 (m, 2H), 1,06-0,95 (m, 2H).	481,0
375	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,41 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 7,30 (dd, $J=15,3, 7,4$ Гц, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,60 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,10 (dd, $J=13,4, 11,0$ Гц, 1H), 2,86 (dd, $J=13,4, 10,7$ Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,33 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,12 (dt, $J=8,3, 4,3$ Гц, 2H), 1,06-0,98 (m, 2H).	481,0
376	^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,70 (1H, s), 7,68-7,62 (1H, m), 7,49 (2H, s), 7,05 (1H, t, $J=8,4$ Гц), 6,96 (1H, td, $J=9,4, 2,4$ Гц), 4,61 (1H, d, $J=11,2$ Гц), 3,85 (1H, dd, $J=10,8, 6,0$ Гц), 3,54 (1H, tt, $J=7,2, 3,8$ Гц), 2,76 (3H, s), 3,39-3,33 (1H, m), 2,68 (3H, s), 2,35 (1H, d, $J=13,1$ Гц), 2,15 (1H, d, $J=13,1$ Гц), 1,93 (1H, q, $J=12,2$ Гц), 1,70-1,61 (1H,	456,20

№ пр.	ЯМР	M+H
	m), 1,33 (3H, d, J=6,2 Гц), 1,09 (2H, t, J=3,5 Гц), 0,99 (2H, t, J=6,6 Гц). 19F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-d) δ ppm -109,3, -109,3, -109,2, -109,2, -109,2, -109,2, -109,2, -107,7, -107,7, -107,7, -107,7.	
377	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ ppm 8,33 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,56-7,42 (m, 2H), 6,69 (d, J=21,2 Гц, 1H), 4,60 (dd, J=10,8, 2,6 Гц, 1H), 4,37 (d, J=12,6 Гц, 1H), 4,19 (d, J=12,3 Гц, 1H), 3,82 (ddd, J=10,4, 6,4, 2,6 Гц, 1H), 3,52 (tt, J=7,3, 3,8 Гц, 1H), 2,95-2,75 (m, 1H), 2,70-2,57 (m, 4H), 2,52-2,47 (m, 6H), 1,27 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1,07 (td, J=7,3, 4,6 Гц, 2H), 0,98-0,92 (m, 2H).	485,0
378	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,47 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,61 (dd, J=10,8, 2,6 Гц, 1H), 4,34 (d, J=12,6 Гц, 1H), 4,16 (d, J=12,5 Гц, 1H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,52 (ddd, J=11,1, 7,4, 3,8 Гц, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,58 (s, 6H), 2,50 (s, 5H), 1,26 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1,18 (s, 1H), 1,09-1,04 (m, 2H), 0,98-0,93 (m, 2H).	499,1
379	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ ppm 7,47 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,61 (dd, J=10,8, 2,6 Гц, 1H), 4,34 (d, J=12,6 Гц, 1H), 4,16 (d, J=12,5 Гц, 1H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,52 (ddd, J=11,1, 7,4, 3,8 Гц, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,58 (s, 6H), 2,50 (s, 5H), 1,26 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1,18 (s, 1H), 1,09-1,04 (m, 2H), 0,98-0,93 (m, 2H).	499,1
380	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 9,58 (s, 1H), 8,78 (dd, J=8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,64 (dd, J=10,4, 2,8 Гц, 1H), 4,52-4,37 (m, 1H), 4,22 (d, J=12,7 Гц, 1H), 4,17-4,06 (m, 1H), 3,87 (td, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 3,58 (tt, J=7,4, 3,8 Гц, 1H), 3,20 (td, J=12,1, 3,6 Гц, 1H), 3,10 (dd, J=12,8, 10,4 Гц, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,09 (td, J=4,7, 2,9 Гц, 2H), 1,06-0,94 (m, 2H).	476,2
381	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 7,84 (s, 1H), 7,72 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=9,8, 2,0 Гц, 1H), 7,56-7,38 (m, 2H), 4,73 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,61 (d, J=13,3 Гц, 1H), 4,51 (dd, J=10,5, 2,7 Гц, 1H), 4,01 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,76-3,60 (m, 2H), 3,28-3,15 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,08-0,98 (m, 2H), 0,98-0,84 (m, 2H).	496,2
382	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 7,59 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (dd, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,24 (dd, J=9,3, 2,0 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,63 (dd, J=10,3, 2,8 Гц, 1H), 4,44-4,27 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,85 (td, J=11,5, 2,8 Гц, 1H), 3,57 (dq, J=7,4, 3,7 Гц, 1H), 3,15 (td, J=12,1, 3,7 Гц, 1H), 3,05 (dd, J=12,8, 10,3 Гц, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,14-1,04 (m, 2H), 1,02-0,94 (m, 2H).	479,1
383	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 7,59 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (dd, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,24 (dd, J=9,5, 2,0 Гц, 1H),	479,2

№ пр.	ЯМР	M+H
	6,97 (s, 1H), 4,63 (dd, $J=10,3, 2,8$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 4,15 (d, $J=12,9$ Гц, 1H), 4,09 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,85 (td, $J=11,5, 2,8$ Гц, 1H), 3,57 (tt, $J=7,2, 3,7$ Гц, 1H), 3,15 (td, $J=12,0, 3,5$ Гц, 1H), 3,05 (dd, $J=12,8, 10,3$ Гц, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,14-1,03 (m, 2H), 1,02-0,92 (m, 2H).	
384	^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm 7,59 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (dd, $J=8,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J=9,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,63 (dd, $J=10,3, 2,8$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 4,15 (d, $J=12,9$ Гц, 1H), 4,09 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,85 (td, $J=11,5, 2,8$ Гц, 1H), 3,57 (tt, $J=7,2, 3,7$ Гц, 1H), 3,15 (td, $J=12,0, 3,5$ Гц, 1H), 3,05 (dd, $J=12,8, 10,3$ Гц, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,14-1,03 (m, 2H), 1,02-0,92 (m, 2H).	496,2
385	^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm 9,58 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,78 (dd, $J=8,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,64 (dd, $J=10,4, 2,8$ Гц, 1H), 4,44 (dd, $J=12,5, 2,8$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 4,11 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,87 (td, $J=11,6, 2,9$ Гц, 1H), 3,58 (tt, $J=7,5, 3,8$ Гц, 1H), 3,20 (td, $J=12,1, 3,6$ Гц, 1H), 3,10 (dd, $J=12,8, 10,4$ Гц, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,14-1,03 (m, 2H), 1,03-0,94 (m, 2H).	496,2
386	^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,72 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,48 (2H, s), 4,56 (1H, d, $J=11,2$ Гц), 4,27-4,23 (1H, m), 3,85-3,77 (1H, m), 3,56 (1H, m), 3,30-3,21 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,61 (6H, s), 2,31 (1H, d, $J=13,2$ Гц), 2,04-1,92 (3H, m), 1,12-1,06 (2H, m), 1,03-0,94 (2H, m). ^{19}F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-d) δ ppm -73,0	470,2
387	^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm 9,70 (s, 1H), 8,91 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,34 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,11-4,99 (m, 1H), 4,90 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,20 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,82 (t, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,38-3,26 (m, 1H), 3,06 (dd, $J=13,7, 9,8$ Гц, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). Один доступный для обмена протон не виден. ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_2Cl_2) δ -68,40.	483,10
388	^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm 8,47 (s, 1H), 7,55 (dd, $J=8,9, 5,9$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J=8,8, 5,9$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,02 (dd, $J=13,6, 0,8$ Гц, 1H), 4,85 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,56 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,18 (dd, $J=11,6, 2,5$ Гц, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,36-3,25 (m, 1H), 3,03 (dd, $J=13,4, 10,6$ Гц, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm -115,09 (s), -122,08 (s).	448,2
389	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 8,87 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,66-7,72 (2H, m), 7,37-7,40 (2H, m), 7,25 (1H, t, $J=8,4$ Гц), 4,48 (1H, d,	482,2

№ пр.	ЯМР	M+H
	J=11,0 Гц), 4,08 (1H, d, J=11,2 Гц), 3,61-3,71 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,21 (1H, d, J=13,0 Гц), 1,85-1,97 (3H, m), 0,97 (2H, d, J=4,2 Гц), 0,89 (2H, d, J=7,3 Гц).	
390	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8,41 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,56 (dd, J=11,3, 1,1 Гц, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 2H), 2,01-1,88 (m, 1H). 19F ЯМР (376 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm -113,77 (s), -113,80 (s).	482,2
391	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8,42 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,35 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,69-4,57 (m, 2H), 4,40-4,33 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 1H). 19F ЯМР (376 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm -113,54 (s), -113,56 (s).	483,10
392	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d): δ ppm 7,54 (1H, s), 7,48 (2H, s), 4,55 (1H, d, J=11,2 Гц), 4,25 (1H, d, J=11,4 Гц), 3,78-3,84 (1H, m), 3,53-3,59 (1H, m), 3,22 (1H, s), 2,73 (6H, d, J=2,2 Гц), 2,61 (6H, s), 2,30 (1H, d, J=13,1 Гц), 1,95-2,02 (3H, m), 1,10 (2H, t, J=3,5 Гц), 0,99 (2H, t, J=6,7 Гц).	484,2
393	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8,47 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8,9, 5,9 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (d, J=4,4 Гц, 1H), 5,02 (d, J=13,5 Гц, 1H), 4,85 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4,56 (dd, J=10,3, 2,0 Гц, 1H), 4,18 (dd, J=11,5, 2,4 Гц, 1H), 3,83 (td, J=11,7, 2,7 Гц, 1H), 3,31 (td, J=13,4, 3,5 Гц, 1H), 3,03 (dd, J=13,4, 10,6 Гц, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm -115,10 (s), -122,08 (s).	462,2
394	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,62 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,84 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4,77 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,66-3,50 (m, 1H), 3,41 (d, J=11,9 Гц, 1H), 3,35-3,08 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,54 (d, J=2,5 Гц, 3H), 2,36 (t, J=11,9 Гц, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,08 (q, J=3,5 Гц, 2H), 0,98 (d, J=6,8 Гц, 2H).	468,20
395	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,67-7,58 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,26 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,91-4,80 (m, 1H), 4,81-4,68 (m, 1H), 3,57 (tq, J=7,5, 4,1 Гц, 1H), 3,48-3,36 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 3,10-2,97 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,54 (d, J=2,8 Гц, 3H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,14-1,05 (m, 2H), 1,02-0,92 (m, 2H).	488,20
396	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8,81 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, J=4,6 Гц, 1H), 4,55	482,20

№ пр.	ЯМР	M+H
	(d, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,34 (dd, $J=10,6, 3,8$ Гц, 1H), 3,84 (td, $J=11,7, 3,2$ Гц, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm -133,01 (s), -138,66 (s).	
397	^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ ppm 8,41 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,54 (dd, $J=11,6, 1,2$ Гц, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 1H)	482,20
398	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,66 (dd, $J=14,9, 8,2$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 7,06-6,92 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,06 (t, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,34 (dd, $J=12,9, 3,3$ Гц, 1H), 4,07-3,87 (m, 2H), 3,62 (dd, $J=12,9, 3,8$ Гц, 1H), 3,51 (ddd, $J=11,0, 7,4, 3,8$ Гц, 1H), 3,06 (dt, $J=22,0, 11,0$ Гц, 1H), 2,63 (d, $J=32,2$ Гц, 6H), 1,26 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,07-1,00 (m, 2H), 0,98-0,88 (m, 2H).	477,1
399	^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,48- 8,46 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,71-7,67 (1H, m), 7,33 (2H, m), 7,08-7,03 (1H, m), 7,02-6,96 (1H, m), 4,96-4,92 (1H, m), 3,98 (2H, m), 3,56-3,53 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,66-2,60 (4H, m), 2,30-2,17 (3H, m).	446,2
400	^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,48- 8,46 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,71-7,67 (1H, m), 7,33 (2H, m), 7,08-7,03 (1H, m), 7,02-6,96 (1H, m), 4,96-4,92 (1H, m), 3,98 (2H, m), 3,56-3,53 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,66-2,60 (4H, m), 2,30-2,17 (3H, m).	446,2
401		463,1
402		478,0
403	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,66 (dd, $J=14,9, 8,2$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 7,06-6,92 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,06 (t, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,34 (dd, $J=12,9, 3,3$ Гц, 1H), 4,07-3,87 (m, 2H), 3,62 (dd, $J=12,9, 3,8$ Гц, 1H), 3,51 (ddd, $J=11,0, 7,4, 3,8$ Гц, 1H), 3,06 (dt, $J=22,0, 11,0$ Гц, 1H), 2,63 (d, $J=32,2$ Гц, 6H), 1,26 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,07-1,00 (m, 2H), 0,98-0,88 (m, 2H).	477,1
404	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,38 (s, 1H), 7,66-7,36 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,70 (dt, $J=100,5, 50,4$ Гц, 2H), 4,05-3,68 (m, 2H), 3,49 (dq, $J=7,3, 3,8$ Гц, 1H), 3,27 (d, $J=87,1$ Гц, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,59 (d, $J=10,7$ Гц, 6H), 1,24 (s, 3H), 1,02 (dd, $J=8,4, 4,9$ Гц, 2H), 0,93 (t, $J=16,8$ Гц, 2H).	486,0
405	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,38 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,06 (d, $J=44,1$ Гц, 2H), 4,57 (dd, $J=10,9, 2,4$ Гц, 1H), 3,80 (ddd, $J=10,6, 6,3, 2,5$ Гц, 1H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,81 (dd,	486,0

№ пр.	ЯМР	М+Н
	$J=13,2, 10,8$ Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,58 (s, 6H), 1,33 (d, $J=4,2$ Гц, 3H), 1,13 (s, 2H), 0,99 (dd, $J=27,6, 6,8$ Гц, 2H).	
406	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,75 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=15,4$ Гц, 1H), 4,86-4,13 (m, 2H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,51 (t, $J=33,6$ Гц, 2H), 2,81 (d, $J=5,2$ Гц, 3H), 2,59 (s, 7H), 2,32 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 2,08 (dd, $J=20,6, 8,9$ Гц, 2H), 1,03 (d, $J=5,0$ Гц, 4H).	471,0
407	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,75 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=15,4$ Гц, 1H), 4,86-4,13 (m, 2H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,51 (t, $J=33,6$ Гц, 2H), 2,81 (d, $J=5,2$ Гц, 3H), 2,59 (s, 7H), 2,32 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 2,08 (dd, $J=20,6, 8,9$ Гц, 2H), 1,03 (d, $J=5,0$ Гц, 4H).	471,0
408	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,46 (s, 2H), 5,05 (t, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,49 (ddd, $J=11,1, 7,3, 3,8$ Гц, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,70 (d, $J=14,3$ Гц, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,60 (s, 6H), 1,26-1,22 (m, 3H), 1,05-0,99 (m, 2H), 0,95 (d, $J=14,3$ Гц, 2H).	500,0
409	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,46 (s, 2H), 5,05 (t, $J=3,4$ Гц, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,49 (ddd, $J=11,1, 7,3, 3,8$ Гц, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,66 (d, $J=10,5$ Гц, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,60 (s, 6H), 1,23 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,05-0,99 (m, 2H), 0,94 (s, 2H).	500,0
410	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,58-7,50 (m, 2H), 5,09-4,89 (m, 2H), 4,57 (dd, $J=10,9, 2,6$ Гц, 1H), 3,80 (ddd, $J=10,6, 6,3, 2,6$ Гц, 1H), 3,58 (tt, $J=7,3, 3,8$ Гц, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,79 (dd, $J=13,3, 10,7$ Гц, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,58 (s, 6H), 1,32 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,13 (s, 2H), 1,05-0,98 (m, 2H).	500,0
411	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,57-7,51 (m, 2H), 4,98 (d, $J=46,1$ Гц, 2H), 4,57 (dd, $J=10,9, 2,6$ Гц, 1H), 3,80 (ddd, $J=10,5, 6,2, 2,5$ Гц, 1H), 3,58 (tt, $J=7,3, 3,8$ Гц, 1H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,79 (dd, $J=13,3, 10,7$ Гц, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,58 (s, 6H), 1,32 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 1,10 (d, $J=16,9$ Гц, 2H), 1,05-0,98 (m, 2H).	500,0
412		513,0
413		513,0
414		478,2
415		463,1
416		462,2
417		462,2
418	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,72 (dd, $J=14,8, 8,1$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,11-6,89 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,75 (d, $J=69,4$ Гц, 2H), 3,86 (d, $J=64,9$ Гц, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,25 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,01 (s, 2H), 0,93 (dd, $J=6,7, 3,1$ Гц, 2H).	478,1
419	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,42 (s, 1H), 7,66-7,58(m, 1H),	463,0

№ пр.	ЯМР	М+Н
	7,51(d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,08-6,94(m, 2H), 6,90(s, 1H), 5,07 (t, $J=3,7$ Гц, 1H), 4,38 (dd, $J=12,8, 3,4$ Гц, 1H), 4,03-3,89 (m, 2H), 3,66 (dd, $J=13,0, 3,9$ Гц, 1H), 3,51 (td, $J=7,3, 3,7$ Гц, 1H), 3,12 (dd, $J=12,5, 8,6$ Гц, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,27 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,07-1,01 (m, 2H), 0,99-0,91 (m, 2H).	
420		464,0
422		513,0
424	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,66 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,37-7,27 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,76 (d, $J=57,5$ Гц, 2H), 3,86 (d, $J=65,7$ Гц, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,25 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,02 (s, 2H), 0,95 (s, 2H).	494,0
425	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,65 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,53 (t, $J=4,1$ Гц, 2H), 7,30 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,60 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,89-3,76 (m, 1H), 3,57 (ddd, $J=11,1, 7,3, 3,9$ Гц, 1H), 3,07 (dd, $J=13,3, 11,0$ Гц, 1H), 2,84 (dd, $J=13,4, 10,7$ Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,32 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,15-1,07 (m, 2H), 1,01 (dt, $J=12,3, 6,3$ Гц, 2H).	494,0
426	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,71 (dd, $J=14,9, 7,8$ Гц, 1H), 7,54 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,10-6,87 (m, 2H), 5,03 (d, $J=37,5$ Гц, 2H), 4,60 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,92-3,72 (m, 1H), 3,57 (ddd, $J=10,9, 7,2, 3,7$ Гц, 1H), 3,08 (dd, $J=13,4, 11,0$ Гц, 1H), 2,84 (dd, $J=13,3, 10,7$ Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,33 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,16-1,08 (m, 2H), 1,01 (q, $J=6,8$ Гц, 2H).	478,1
427	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,71 (dd, $J=15,0, 7,9$ Гц, 1H), 7,54 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,07-6,93 (m, 2H), 5,03 (d, $J=37,1$ Гц, 3H), 4,60 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,91-3,74 (m, 1H), 3,65-3,47 (m, 1H), 3,08 (dd, $J=13,3, 11,0$ Гц, 1H), 2,84 (dd, $J=13,4, 10,7$ Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,33 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,16-1,07 (m, 2H), 1,06-0,97 (m, 2H).	478,1

Синтез промежуточных соединений

Способ 11

Промежуточное соединение 1: 5,7-дихлор-2,3-диметилпиридо[3,4-*b*]пирозин



Промежуточное соединение 1

В 500 мл круглодонную колбу помещали 3,4-диамино-2,6-дихлорпиридин (27 г, 152 ммоль) и 2,3-бутандион (15,99 мл, 182 ммоль). В колбу добавляли EtOH (152 мл) и нагревали смесь до 70°C. Через 5 часов фильтровали смесь через воронку с пористым

фильтром и концентрировали фильтрат примерно до 75 мл при пониженном давлении. В раствор добавляли H₂O (150 мл) и отфильтровывали полученное твердое вещество. 3 раза промывали твердые вещества, объединенные после обеих процедур фильтрования, H₂O и оставляли сушиться на фильтре на воздухе с получением 5,7-дихлор-2,3-диметилпиридо[3,4-*b*]пиазина в виде светло-коричневого твердого вещества (34,5 г, 152 ммоль). ЖХ/МС (ИЭР⁺) $m/z=228,0$ [M+H]⁺ ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 7,82 (s, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

Способ 12

Промежуточное соединение 2: 6,8-дихлор-2,3-диметилпиридо[2,3-*b*]пиазин

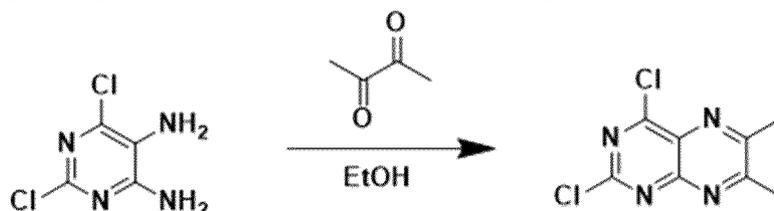


Промежуточное соединение 2

В 1 л круглодонной колбе смешивали 4,6-дихлорпиридин-2,3-диамин (30 г, 169 ммоль) и бутан-2,3-дион (16,12 мл, 185 ммоль). Добавляли EtOH (600 мл) и нагревали смесь до 80°C в течение 5 часов. После охлаждения удаляли растворитель при пониженном давлении. Растирали полученное твердое вещество с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением 6,8-дихлор-2,3-диметилпиридо[2,3-*b*]пиазина в виде светло-коричневого твердого вещества (36,5 г, 160 ммоль). ЖХ/МС (ИЭР⁺) $m/z=228,0$ [M+H]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ ppm 8,21 (s, 1H), 2,76 (s, 6H)

Способ 13

Промежуточное соединение 3: 2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин

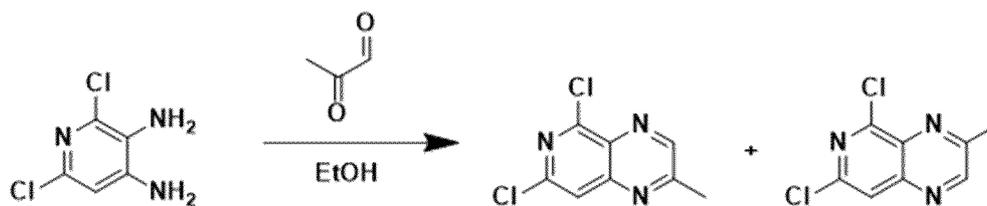


Промежуточное соединение 3

В 100 мл круглодонной колбе смешивали 2,6-дихлорпиримидин-4,5-диамин (5 г, 27,9 ммоль) и бутан-2,3-дион (2,91 мл, 33,5 ммоль) в EtOH (27,9 мл) и перемешивали смесь при 30°C в течение 18 часов. После охлаждения удаляли растворитель при пониженном давлении. Растирали полученное твердое вещество с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением 2,4-дихлор-6,7-диметилптеридина (6,02 г, 26,3 ммоль) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР⁺) $m/z=229,0$ [M+H]⁺ ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 2,88 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).

Способ 14

Промежуточное соединение 4: 5,7-дихлор-2-метилпиридо[3,4-*b*]пиазин



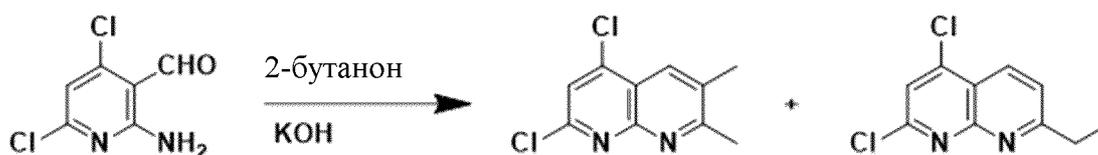
Промежуточное соединение (неосновной продукт)
4 (основной продукт)

Проводили взаимодействие с использованием двух навесок 20 г и 25 г 2,6-дихлорпиридин-3,4-диамина (всего 45 г, 252 ммоль). В 50 мл круглодонную колбу добавляли 2,6-дихлорпиридин-3,4-диамин (25 г, 140 ммоль) и 2-оксопропаналь (30,4 г, 169 ммоль) в EtOH (250 мл). Грели реакционную смесь при 85°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную колбу до комнатной температуры. Разбавляли смесь H₂O, и отфильтровывали полученные твердые вещества и промывали H₂O. Растворяли твердое вещество в ДХМ, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной реакционной смеси. Объединяли полученное неочищенное вещество с 2,6-дихлорпиридин-3,4-диамином из второй партии, наносили совместно на слой силикагеля и очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя с градиентом 100% ДХМ, с получением 5,7-дихлор-2-метилпиридо[3,4-b]пиразина (25,57 г, 119 ммоль) в виде беловатого твердого вещества и 7,8 г смеси 2 изомеров. Основной изомер: ЖХ/МС (ИЭР⁺) m/z=213,9 [M+H]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 9,06 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 2,79 (s, 3H). Неосновной изомер: ЖХ/МС (ИЭР⁺) m/z=214,0 [M+H]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 2,79 (s, 3H).

Способ 15

Промежуточное соединение 5: 5,7-дихлор-2,3-диметил-1,8-нафтиридин и

Промежуточное соединение 6: 2,4-дихлор-7-этил-1,8-нафтиридин



Промежуточное соединение 5 Промежуточное соединение 6

В пробирку с завинчивающейся крышкой помещали 2-амино-4,6-дихлорникотинальдегид (0,5 г, 2,62 ммоль) и метилэтилкетон (2,62 мл). В полученный раствор добавляли KOH (0,147 г, 2,62 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли H₂O и нейтрализовали водную фазу до pH 7 при помощи 1н. водной HCl. Экстрагировали водную фазу ДХМ. Отделяли органическую фазу в фазовом сепараторе и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH (+1% NH₃) в ДХМ) с получением 5,7-дихлор-2,3-диметил-1,8-нафтиридина (0,284 г, 1,25 ммоль, 47,7%). ЖХ/МС (ИЭР⁺) m/z=227,0 [M+H]⁺, и 2,4-дихлор-7-этил-1,8-нафтиридина (0,18 г, 0,79

ммоль) ЖХ/МС (ИЭР⁺) $m/z=227,0$ $[M+H]^+$.

Способ 16

Промежуточное соединение 7: 5,7-дихлор-2-метил-1,6-нафтиридин



Промежуточное соединение 7

В 50 мл пробирку добавляли 4-амино-2,6-дихлорникотинальдегид (1,91 г, 10 ммоль, JW Phamlab) и KOH (0,84 г, 15,0 ммоль) в ацетоне (10 мл). Перемешивали реакционную смесь при кт в течение 30 минут, образовывался осадок. Разбавляли реакционную смесь EtOAc, сушили и концентрировали. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии (0-30% EtOAc в ДХМ) с получением 1,65 г (71%) 5,7-дихлор-2-метил-1,6-нафтиридина в виде беловатого твердого вещества.

Способ 17

Промежуточное соединение 8: 2,4-дихлор-7-метил-1,8-нафтиридин

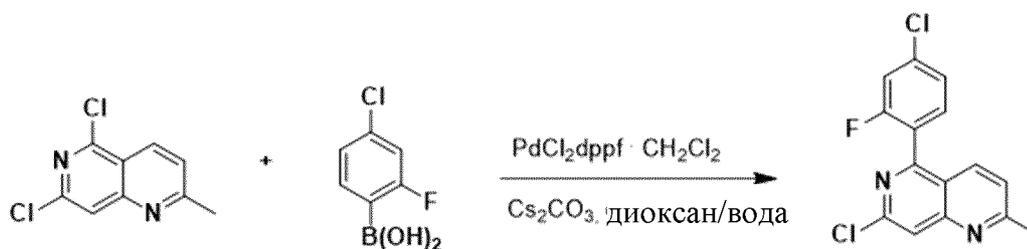


Промежуточное соединение 8

В 50 мл пробирку добавляли 2-амино-4,6-дихлорникотинальдегид (0,3507 г, 1,836 ммоль) и ацетон (1,836 мл). В полученный раствор добавляли KOH (0,155 г, 2,75 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли H₂O и экстрагировали водную фазу ДХМ. Отделяли органическую фазу в фазовом сепараторе и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,4-дихлор-7-метил-1,8-нафтиридин (0,317 г, 1,49 ммоль). ЖХ/МС (ИЭР⁺) $m/z=213,0$ $[M+H]^+$

Способ 18

Промежуточное соединение 9: 7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин

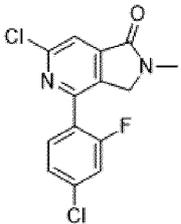
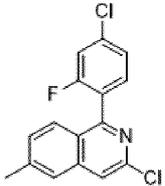
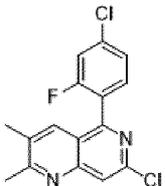
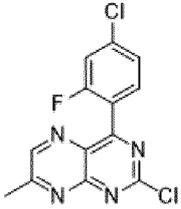
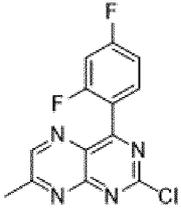


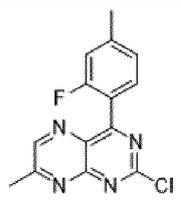
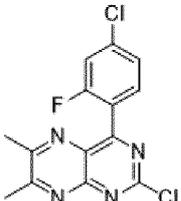
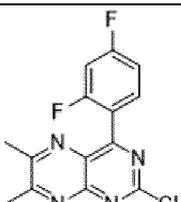
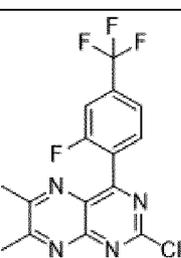
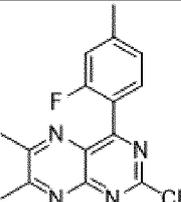
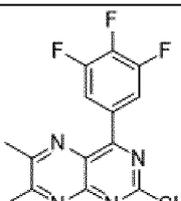
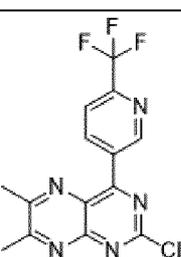
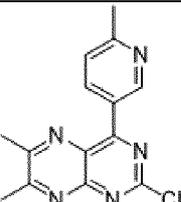
Промежуточное соединение 9

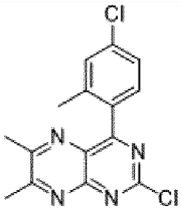
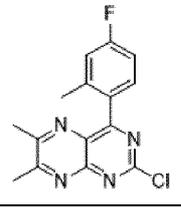
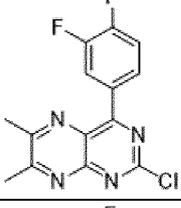
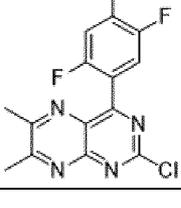
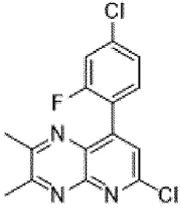
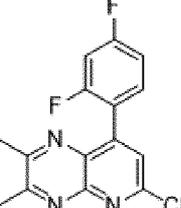
Смешивали 5,7-дихлор-2-метил-1,6-нафтиридин (промежуточное соединение 7, 0,852 г, 4 ммоль), (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий (0,146 г, 0,200

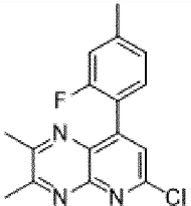
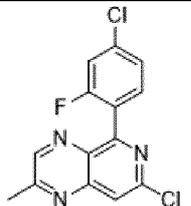
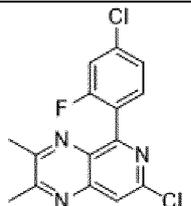
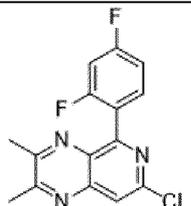
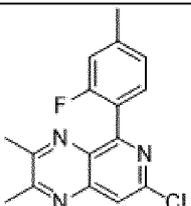
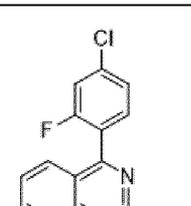
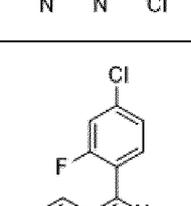
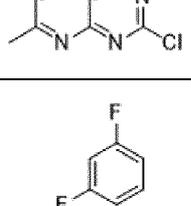
ммоль), (4-хлор-2-фторфенил)борандиол (0,697 г, 4,00 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,91 г, 12,00 ммоль) в 50 мл пробирке. Вакуумировали пробирку и наполняли N_2 и добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и H_2O (3 мл). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 30 минут, охлаждали до кт и разделяли в ДХМ и H_2O . Пропускали смесь через картридж для разделения фаз, концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением 7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридина (710 мг, 2,3 ммоль, 58%).

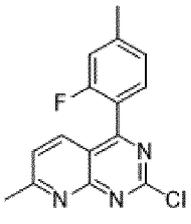
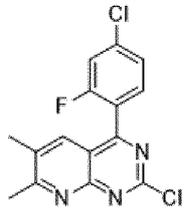
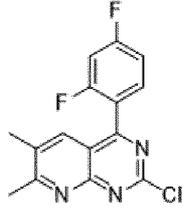
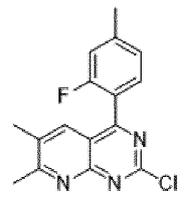
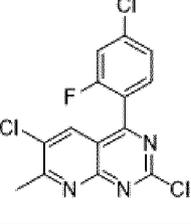
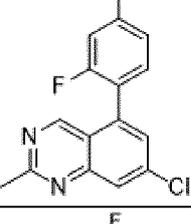
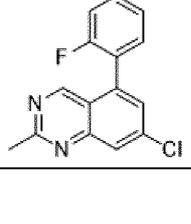
Таблица 9. Промежуточные соединения 10-58 получали согласно процедуре, описанной в способе 18, следующим образом:

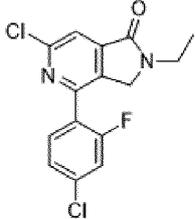
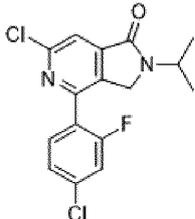
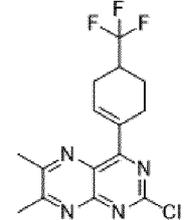
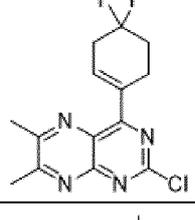
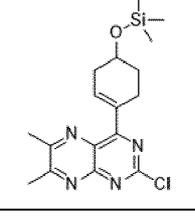
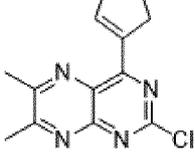
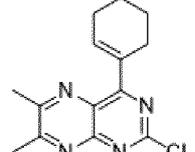
№ пр. соед.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
10		6-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	6-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота
11		3-хлор-1-(4-хлор-2-фторфенил)-6-метилизохинолин	1,3-дихлор-6-метилизохинолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота
12		7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-1,6-нафтиридин	5,7-дихлор-2,3-диметил-1,6-нафтиридин (PharmaBlock Hatfield, PA, USA)	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота
13		2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилптеридин	2,4-дихлор-7-метилптеридин (PharmaBlock Hatfield, PA, USA)	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота
14		2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин	2,4-дихлор-7-метилптеридин (PharmaBlock Hatfield, PA, USA)	(2,4-дифторфенил)бороновая кислота

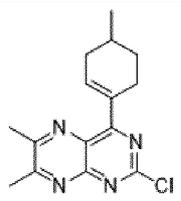
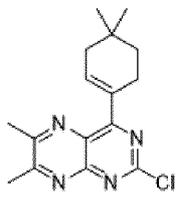
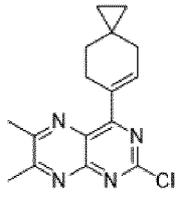
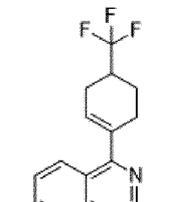
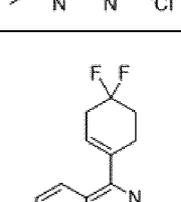
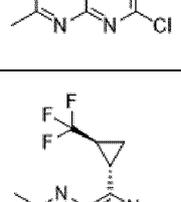
15		2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метилптеридин	2,4-дихлор-7-метилптеридин (PharmaBlock Hatfield, PA, USA)	(2-фтор-4-метилфенил)бороновая кислота
16		2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота
17		2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(2,4-дифторфенил)бороновая кислота
18		2-хлор-4-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)бороновая кислота
19		2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(2-фтор-4-метилфенил)бороновая кислота
20		2-хлор-6,7-диметил-4-(3,4,5-трифторфенил)птеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(3,4,5-трифторфенил)бороновая кислота
21		2-хлор-6,7-диметил-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)птеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)бороновая кислота
22		2-хлор-6,7-диметил-4-(6-метилпиридин-3-ил)птеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(6-метилпиридин-3-ил)бороновая кислота

23		2-хлор-4-(4-хлор-2-метилфенил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(4-хлор-2-метилфенил)бороновая кислота
24		2-хлор-4-(4-фтор-2-метилфенил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(4-фтор-2-метилфенил)бороновая кислота
25		2-хлор-4-(3,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(3,4-дифторфенил)бороновая кислота
26		2-хлор-6,7-диметил-4-(2,3,4-трифторфенил)птеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(2,3,4-трифторфенил)бороновая кислота
27		2-хлор-6,7-диметил-4-(2,4,5-трифторфенил)птеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(2,4,5-трифторфенил)бороновая кислота
28		6-хлор-8-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метилпиридо[2,3-b]пиразин	6,8-дихлор-3-метилпиридо[2,3-b]пиразин (PharmaBlock Hatfield, PA, USA)	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота
29		6-хлор-8-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[2,3-b]пиразин	6,8-дихлор-2,3-диметилпиридо[2,3-b]пиразин (промежуточное соединение 2)	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота
30		6-хлор-8-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметилпиридо[2,3-b]пиразин	6,8-дихлор-2,3-диметилпиридо[2,3-b]пиразин (промежуточное соединение 2)	(2,4-дифторфенил)бороновая кислота

31		6-хлор-8-(2-фтор-4-метилфенил)-2,3-диметилпиридо[2,3-b]пиразин	6,8-дихлор-2,3-диметилпиридо[2,3-b]пиразин (промежуточное соединение 2)	(2-фтор-4-метилфенил)бороновая кислота
32		7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиразин	5,7-дихлор-2-метилпиридо[3,4-b]пиразин (промежуточное соединение 4)	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота
33		7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиразин	5,7-дихлор-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиразин (промежуточное соединение 1)	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота
34		7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиразин	5,7-дихлор-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиразин (промежуточное соединение 1)	(2,4-дифторфенил)бороновая кислота
35		7-хлор-5-(2-фтор-4-метилфенил)-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиразин	5,7-дихлор-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиразин (промежуточное соединение 1)	(2-фтор-4-метилфенил)бороновая кислота
36		2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин	2,4-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин (Combi-Blocks, San Diego, CA, USA)	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота
37		2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин	2,4-дихлор-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (PharmaBlock, Hatfield, PA, USA)	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота
38		2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин	2,4-дихлор-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (PharmaBlock, Hatfield, PA, USA)	(2,4-дифторфенил)бороновая кислота

39		2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пириимидин	2,4-дихлор-7-метилпиридо[2,3-d]пириимидин (PharmaBlock, Hatfield, PA, USA)	(2-фтор-4-метилфенил)бороновая кислота
40		2-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пириимидин	2,4-дихлор-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пириимидин (PharmaBlock, Hatfield, PA, USA)	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота
41		2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пириимидин	2,4-дихлор-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пириимидин (PharmaBlock, Hatfield, PA, USA)	(2,4-дифторфенил)бороновая кислота
42		2-хлор-4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пириимидин	2,4-дихлор-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пириимидин (PharmaBlock, Hatfield, PA, USA)	(2-фтор-4-метилфенил)бороновая кислота
43		2,6-дихлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пириимидин	2,4,6-трихлор-7-метилпиридо[2,3-d]пириимидин (PharmaBlock, Hatfield, PA, USA)	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота
44		7-хлор-5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилхиназолин	5,7-дихлор-2-метилхиназолин (PharmaBlock, Hatfield, PA, USA)	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота
45		7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-2-метилхиназолин	5,7-дихлор-2-метилхиназолин (PharmaBlock, Hatfield, PA, USA)	(2,4-дифторфенил)бороновая кислота

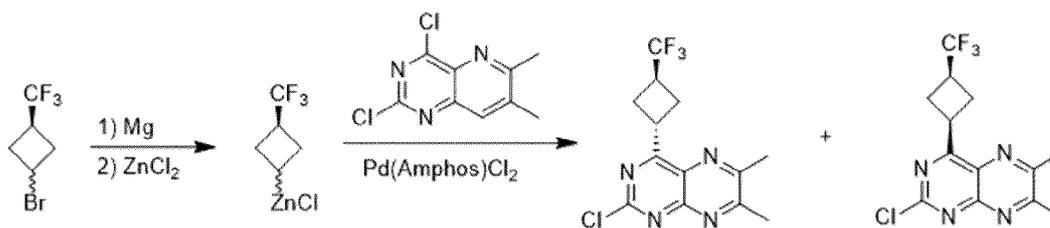
46		6-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-этил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	4,6-дихлор-2-этил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота
47		6-хлор-4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	4,6-дихлор-2-изопропил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	(4-хлор-2-фторфенил)бороновая кислота
48		2-хлор-6,7-диметил-4-(4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил)птеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил)бороновая кислота
49		2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)бороновая кислота
50		4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогекс-1-ен-1-ил)-2-хлор-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогекс-1-ен-1-ил)бороновая кислота
51		2-хлор-4-(циклопент-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	циклопент-1-ен-1-илбороновая кислота
52		2-хлор-4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	циклогекс-1-ен-1-илбороновая кислота

53		2-хлор-6,7-диметил-4-(4-метилциклогекс-1-ен-1-ил)птеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(4-метилциклогекс-1-ен-1-ил)бороновая кислота
54		2-хлор-4-(4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)бороновая кислота
55		2-хлор-6,7-диметил-4-(спиро[2,5]окт-5-ен-6-ил)птеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	спиро[2,5]окт-5-ен-6-илбороновая кислота
56		2-хлор-7-метил-4-(4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин	2,4-дихлор-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (PharmaBlock, Hatfield, PA, USA)	(4-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил)бороновая кислота
57		2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин	2,4-дихлор-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (PharmaBlock, Hatfield, PA, USA)	(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)бороновая кислота
58		2-хлор-6,7-диметил-4-((1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропил)птеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	((1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропил)бороновая кислота

Способ 19

Промежуточное соединение 59: 2-хлор-6,7-диметил-4-((транс)-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин и

Промежуточное соединение 60: 2-хлор-6,7-диметил-4-((цис)-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин



Промежуточное соединение 59 Промежуточное соединение 60

Стадия 1: хлорид (3-(трифторметил)циклобутил)цинка (II). Очищали магний (0,190 г, 7,82 ммоль) кристаллом йода, затем суспендировали в сухом ТГФ (3 мл) в атмосфере N₂. Добавляли 1-бром-3-(трифторметил)циклобутан (1,25 г, 6,16 ммоль) и перемешивали смесь при кт. Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение ~60 минут, после чего она превращалась в молочную суспензию. По каплям добавляли раствор хлорида цинка в 2-Ме-ТГФ (2,92 мл, 5,54 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 минут. Образовывался белый осадок. Центрифугировали смесь в течение 10 минут и использовали полученный темно-желтый надосадочный раствор без дополнительной обработки.

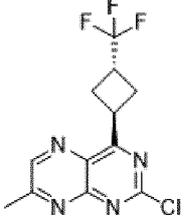
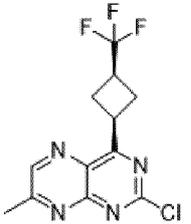
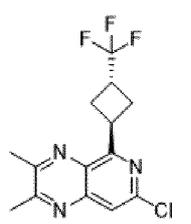
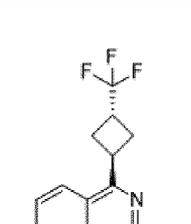
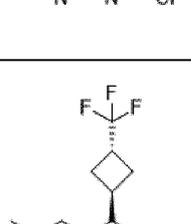
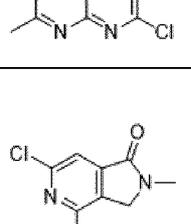
Стадия 2: 2-хлор-6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)циклобутил)птеридин. В 40 мл пробирку добавляли бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II) (0,354 г, 0,500 ммоль) и 2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3) (1,145 г, 5,00 ммоль, Syngene) в атмосфере N₂, добавляли 2,0 мл ТГФ при кт, затем бромид ((1R,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)цинка (II) в ТГФ (1,0 экв.). Раствор становился пурпурным, перемешивали его при 45°C в течение 40 минут. Концентрировали реакцию смесь, разбавляли ДХМ (20 мл), гасили реакцию H₂O (10 мл) и HCl (2н., 3 мл) и экстрагировали смесь ДХМ. Объединяли экстракты в ДХМ, промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (0%-40% EtOAc/EtOH в 10% ДХМ в гептане) с получением 2-хлор-6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)циклобутил)птеридина (1,51 г, 4,77 ммоль, выход 95%) в виде желтого твердого вещества (отношение цис-/транс-изомеров ~ 2,5/1). Повторно очищали соединение путем хроматографии на силикагеле (0%-80% EtOAc в 10% ДХМ и гептане) с получением:

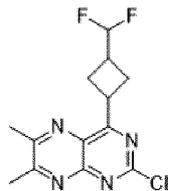
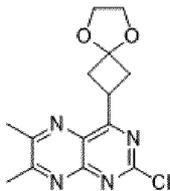
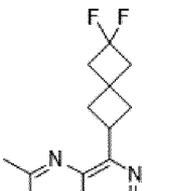
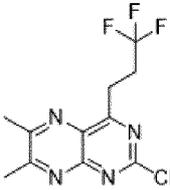
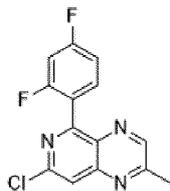
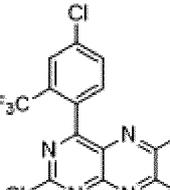
Пик 1 : 2-хлор-6,7-диметил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин (0,864 г, 2,73 ммоль, выход 54,6%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 4,89-4,98 (m, 1H), 3,08-3,29 (m, 1H), 2,66-2,88 (m, 10H), ¹⁹F ЯМР (хлороформ-*d*, 471 МГц) δ ppm -74,03 (s); m/z (ИЭР, положительный ион): 317,0 (M+H)⁺

Пик 2 : 2-хлор-6,7-диметил-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин, 19%, в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 4,56-4,68 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 2,63-2,78 (m, 10H), ¹⁹F ЯМР (хлороформ-*d*, 471 МГц) δ ppm -73,38 (s); m/z (ИЭР, положительный ион): 317,0 (M+H)⁺

Таблица 10. Промежуточные соединения 61-70 и 110-113 получали согласно процедуре, описанной в способе 19, следующим образом:

№ пр. соед.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
-------------	-----------	----------	---------------------	---------------------

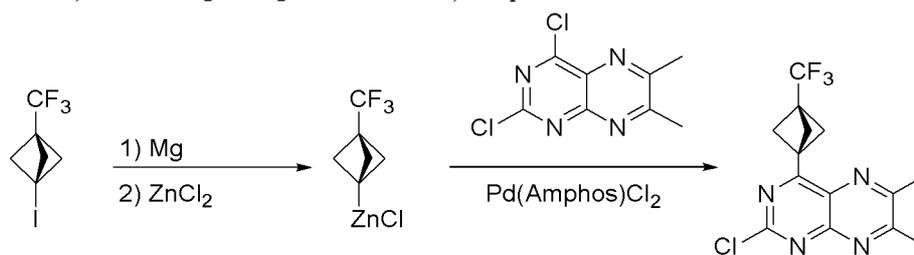
61		2-хлор-7-метил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин	2,4-дихлор-7-метилптеридин (PharmaBlock Hatfield, PA, USA)	1-бром-3-(трифторметил)циклобутан
62		2-хлор-7-метил-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин	2,4-дихлор-7-метилптеридин (PharmaBlock Hatfield, PA, USA)	1-бром-3-(трифторметил)циклобутан
63		7-хлор-2,3-диметил-5-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[3,4-в]пиазин	5,7-дихлор-2,3-диметилпиридо[3,4-в]пиазин (промежуточное соединение 1)	1-бром-3-(трифторметил)циклобутан
64		2-хлор-7-метил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-д]пиримидин	2,4-дихлор-7-метилпиридо[2,3-д]пиримидин (PharmaBlock Hatfield, PA, USA)	1-бром-3-(трифторметил)циклобутан
65		2-хлор-6,7-диметил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-д]пиримидин	2,4-дихлор-6,7-диметилпиридо[2,3-д]пиримидин (PharmaBlock Hatfield, PA, USA)	1-бром-3-(трифторметил)циклобутан
66		6-хлор-2-метил-4-(3-(трифторметил)циклобутил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	4,6-дихлор-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)	1-бром-3-(трифторметил)циклобутан

67		2-хлор-4-(3-(диформетил)циклобутил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	1-бром-3-(диформетил)циклобутан
68		2-хлор-6,7-диметил-4-(5,8-диоксаспиро[3,4]октан-2-ил)птеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	2-бром-5,8-диоксаспиро[3,4]октан
69		2-хлор-4-(6,6-дифлорспиро[3,3]гептан-2-ил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	6-бром-2,2-дифлорспиро[3,3]гептан
70		2-хлор-6,7-диметил-4-(3,3,3-трифлорпропил)птеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	бромид (3,3,3-трифлорпропил)цинка (II)
110		7-хлор-5-(2,4-дифлорфенил)-2-метилпиридо[3,4-в]пиазин	5,7-дихлор-2-метилпиридо[3,4-в]пиазин	2,4-дифлор-1-йодбензол
111		2-хлор-4-[4-хлор-2-(трифлорметил)фенил]-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-7-метилптеридин	4-хлор-1-йод-2-(трифлорметил)бензол

112		2-хлор-4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-7-метилптеридин	2,4-дихлор-7-метилптеридин	1,2-дихлор-3-фтор-4-йодбензол
113		2-хлор-4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-6,7-бис(тридейторметил)птеридин	2,4-дихлор-6,7-бис(тридейторметил)птеридин	1,2-дихлор-3-фтор-4-йодбензол

Способ 20

Промежуточное соединение 71: 2-хлор-6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин



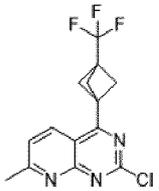
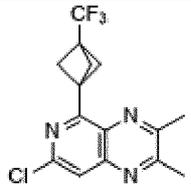
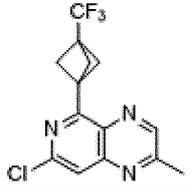
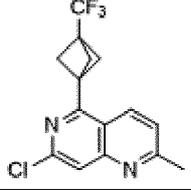
Промежуточное соединение 71

Стадия 1: хлорид (3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)цинка (II). В высушенную в печи 40 мл пробирку добавляли магний (122 мг, 5,04 ммоль) и небольшой кристаллик I₂ (~5 мг). 3 раза вакуумировали пробирку и наполняли N₂ и добавляли 1,0 мл ТГФ. Обрабатывали пробирку ультразвуком в течение 1 минуты и перемешивали при кт в течение 5 минут. Смесь превращалась в темно-красную/пурпурную суспензию. Затем по каплям добавляли 1-йод-3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан (1200 мг, 4,58 ммоль) в 1 мл ТГФ при комнатной температуре. Пурпурная окраска I₂ быстро исчезала, но дополнительное выделение тепла не отмечали. Герметично закрывали пробирку и грели при 74°C. Смесь быстро становилась прозрачной, но затем постепенно снова мутнела. Грели смесь еще 30 минут, пока не оставалось минимальное количество Mg. Отбирали аликвоту смеси и проводили анализы Н и F ЯМР, которые показывали >90% конверсию в реактив Гриньяра [продукт: ¹⁹F ЯМР (хлороформ-d, 471 МГц) δ -73,99 (s, 1F); субстрат: ¹⁹F ЯМР (хлороформ-d, 471 МГц) δ -71,81 (s, 1F)]. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. По каплям добавляли раствор хлорида цинка в 2-Ме-ТГФ (2290 мкл, 4,58 ммоль) на бане лед-Н₂O. Нагревали смесь до кт и перемешивали в течение 30 минут. Образовывался белый осадок, и оставляли смесь отстаиваться на ночь. Использовали прозрачный надосадочный раствор без дополнительной обработки.

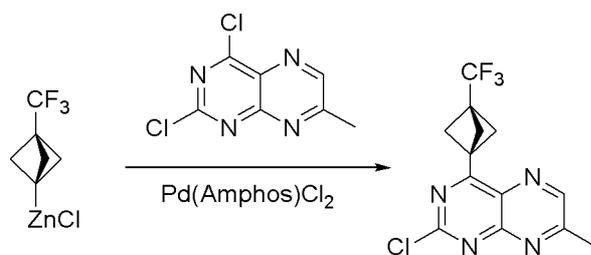
Титрование I_2 подтверждало образование цинкорганического соединения (12,3 мг I_2 , 0,115 мл раствора, 0,42 М раствор в ТГФ). Собирали примерно 6,5 мл (2,7 ммоль, выход 59%).

Стадия 2: 2-хлор-6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин. В 40 мл пробирку добавляли бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II) (49,6 мг, 0,070 ммоль) и 2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3) (160 мг, 0,700 ммоль, Syngene). 3 раза вакуумировали пробирку и наполняли N_2 . Добавляли 0,5 мл ТГФ при кт, затем хлорид (3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)цинка (II) (1,0 экв.). Раствор постепенно становился пурпурным, перемешивали его при 45°C. Через 40 минут конверсия реакционной смеси достигала ~90%. Через 2 часа изменения не наблюдали. Концентрировали реакционную смесь, разбавляли ДХМ (8 мл), гасили реакцию H_2O (4 ил) и HCl (2н., 0,4 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (10 мл X 3). Разделяли экстракты в ДХМ в фазовом сепараторе, концентрировали и очищали путем колоночной хроматографии (RediSep 12 г, 0%-40% смеси ЭА/EtOH=3/1 в 10% ДХМ в гептане) с получением 2-хлор-6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридина (174 мг, 0,529 ммоль, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2,82 (m, 6H), 2,69 (s, 6H). ^{19}F ЯМР (471 МГц, хлороформ-d) δ ppm -73,11 (s). m/z (ИЭР, положительный ион): 329,0 (M+H) $^+$.

Таблица 11. Промежуточные соединения 72 и 114-116 получали согласно процедуре, описанной в способе 20, следующим образом:

№ пр.соед	Структура	Название	Исходное вещество
72		2-хлор-7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин	2,4-дихлор-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин (PharmaBlock Hatfield, PA, USA)
114		7-хлор-2,3-диметил-5-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[3,4-b]пиразин	5,7-дихлор-2,3-диметилпиридо[3,4-b]пиразин
115		7-хлор-2-метил-5-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пиридо[3,4-b]пиразин	5,7-дихлор-2-метилпиридо[3,4-b]пиразин
116		7-хлор-2-метил-5-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-1,6-нафтиридин	5,7-дихлор-2-метил-1,6-нафтиридин

Промежуточное соединение 108: 2-хлор-7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин



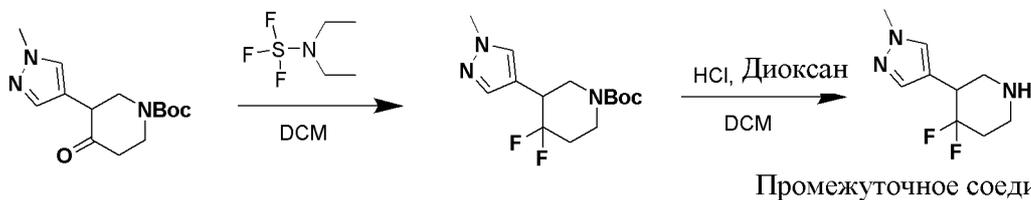
Промежуточное соединение 108

Получали промежуточное соединение 108, по существу как описано в способе 20. В 40 мл пробирку добавляли бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II) (99 мг, 0,140 ммоль) и 2,4-дихлор-7-диметилптеридин (300 мг, 1,395 ммоль, WuXi). 3 раза вакуумировали пробирку и наполняли N₂. Добавляли 3,5 мл ТГФ при кт, затем хлорид (3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)цинка (II) (3671 мкл, 1,395 ммоль, 1,0 экв., см. способ 20, стадия 1). Раствор постепенно становился пурпурным, перемешивали его при 45°C в течение ночи. Гасили реакцию NH₄Cl и EtOAc и экстрагировали EtOAc. Сушили объединенные органические экстракты над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с

получением неочищенного продукта. Очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии с получением целевого продукта. m/z (ИЭР, положительный ион): 315,0 (M+H)⁺.

Способ 21

Промежуточное соединение 73: 4,4-дифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин

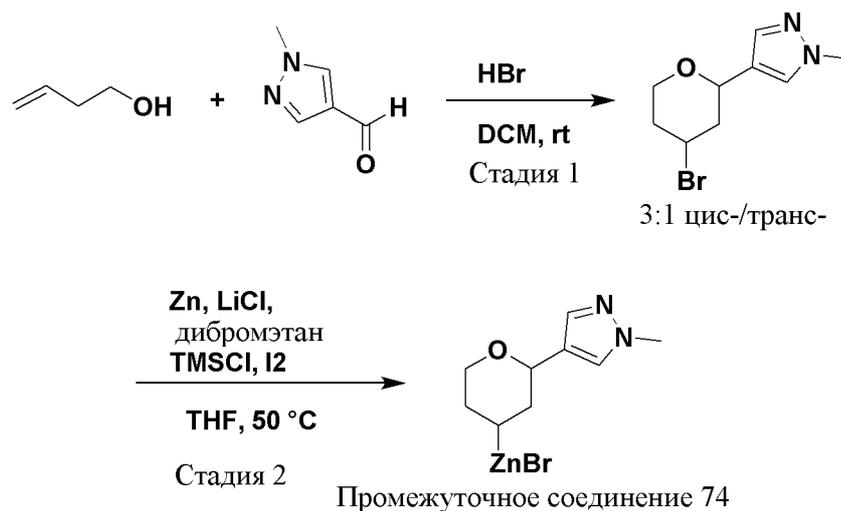


Стадия 1: Трет-бутил-4,4-дифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат. В 100 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1 г, 1,647 ммоль) в ДХМ (40 мл) и DAST (2,2 мл, 16,47 ммоль) при 0°C. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение 48 часов, 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-1H-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-1H-пиразол-4-ил)пиперидина. В 10 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил-4,4-дифтор-3-(1-метил-1H-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-1H-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 22

Промежуточное соединение 74: бромид (2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)цинка (II)



Стадия 1: 4-(4-бромтетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1-метил-1H-пиразол. В 100 мл колбу помещали 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид (1,03 г, 9,35 ммоль), 3-бутен-1-ол (0,708 г, 0,842 мл, 9,82 ммоль) и ДХМ (18,7 мл). В колбу 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 NaHCO_3 и промывали EtOAc . Сушили объединенные органические слои над Na_2SO_4 , 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 (1,31 г, 5,33 ммоль, выход 57%) в виде светло-желтого маслянистого вещества, представлявшего собой смесь ~3:1 цис-/транс-диастереомеров. Очистка на второй колонке с силикагелем приводила к получению чистых цис- (0,85 г) и транс- (0,27 г) изомеров. При желании, основные (цис-) диастереомеры можно отделять путем СФХ (колонки Chiralpak AY-H 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза=10% EtOH , $F=60$ мл/мин).

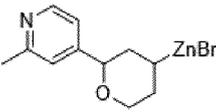
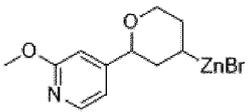
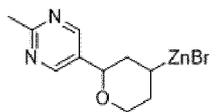
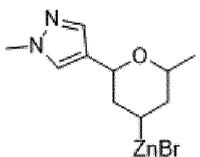
Основной диастереомер (цис-изомеры): ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 7,46 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,36 (dd, $J=11,3, 2,1$ Гц, 1H), 4,25 (tt, $J=11,9, 4,5$ Гц, 1H), 4,08 (ddd, $J=12,0, 4,8, 1,8$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (td, $J=12,1, 2,3$ Гц, 1H), 2,52 (ddt, $J=12,9, 4,3, 2,1, 2,1$ Гц, 1H), 2,12-2,26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

Неосновной диастереомер (транс-изомеры): ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) 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 N_2 и закрывали колбу резиновой пробкой. Затем вставляли датчик термодпары и добавляли 0,5 М раствор хлорида лития в безводном ТГФ (3,26 мл, 1,632 ммоль). Затем добавляли 1,2-дибромэтан (0,015 г, 7,03 мкл, 0,082 ммоль) и нагревали смесь до внутренней температуры 50°C и выдерживали в течение 20 минут. Удаляли колбу

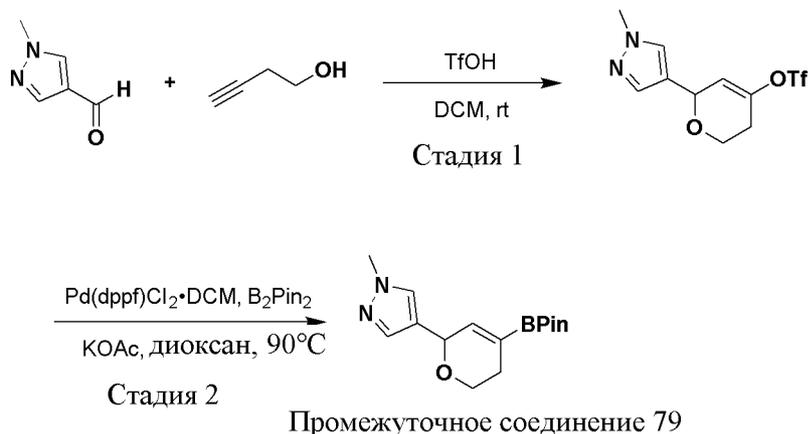
из нагревательного блока и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли хлортриметилсилан (8,86 мг, 10,36 мкл, 0,082 ммоль) и нагревали смесь до внутренней температуры 50°C и поддерживали указанную температуру в течение 20 минут. Удаляли колбу из нагревательного блока и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли йод (8,28 мг, 0,033 ммоль) в виде раствора в 0,1 мл ТГФ и нагревали смесь до внутренней температуры 50°C и поддерживали указанную температуру в течение 20 минут. В еще горячую смесь добавляли 4-бромтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол (смесь 3:1 цис-/транс-, 0,4 г, 1,632 ммоль) в виде раствора в ТГФ (1,5 мл) и перемешивали полученную смесь при 50°C в течение ночи. Охлаждали реакционный раствор до комнатной температуры и по мере оседания порошкового цинка получали желтый раствор бромида (2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)цинка (II).

Таблица 12. Промежуточные соединения 75-77 получали согласно процедуре, описанной в способе 22, следующим образом:

№ пр.соед.	Структура	Название	Исходное вещество
75		бромид (2-(2-метилпиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)цинка (II)	2-метилизоникотинальдегид
76		бромид (2-(2-метоксипиридин-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)цинка (II)	2-метоксиизоникотинальдегид
77		бромид (2-(2-метилпиримидин-5-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)цинка (II)	2-метилпиримидин-5-карбальдегид
78		бромид (2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)цинка (II)	1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид

Способ 23

Промежуточное соединение 79: 1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол

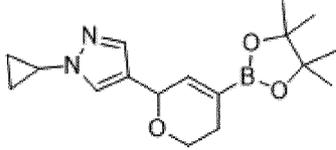
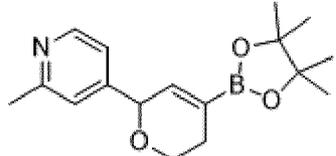
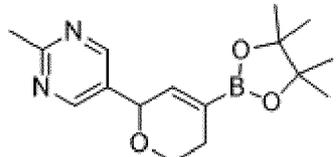


Стадия 1: В 20 мл сцинтилляционный флакон помещали 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид (200 мг, 1,816 ммоль), продували N_2 . Затем добавляли (2-гидроксиэтил)ацетилен (191 мг, 206 мкл, 2,72 ммоль) и ДХМ (3,6 мл). Во флакон медленно добавляли трифторметансульфокислоту (327 мг, 194 мкл, 2,180 ммоль) при 0°C . Через 5 минут нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Через 5 часов добавляли дополнительную порцию трифторметансульфокислоты (327 мг, 194 мкл, 2,180 ммоль). Еще через 18 часов осторожно гасили реакцию в неочищенной смеси насыщенным раствором NaHCO_3 и промывали ДХМ. Сушили объединенные органические слои над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Наносили полученное неочищенное вещество на слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем Redi-Sep (40 г), элюируя смесями от 0% до 70% EtOAc в гептане, с получением 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил-трифторметансульфоната (227 мг, 0,727 ммоль, выход 40%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. m/z (ИЭР, положительный ион): 313,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 7,49 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,96 (dt, $J=2,6, 1,4$ Гц, 1H), 5,34 (q, $J=2,6$ Гц, 1H), 3,98-4,04 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (ddd, $J=11,5, 6,4, 5,2$ Гц, 1H), 2,45-2,60 (m, 2H).

Стадия 2: 1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол. В 20 мл сцинтилляционный флакон помещали 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2H-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), бис(пинаколато)дибор (277 мг, 1,09 ммоль) и ацетат калия (285 мг, 2,91 ммоль). Продували колбу N_2 и добавляли 1,4-диоксан (2,9 мл). Нагревали реакционную смесь до 90°C в течение 2 часов и охлаждали до комнатной температуры. Разбавляли реакционную смесь EtOAc и фильтровали через слой силикагеля. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесями от 0% до 100% EtOAc в гептане, с получением 1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола (87 мг, 0,30 ммоль, выход 41%) в виде красного маслянистого вещества. m/z (ИЭР, положительный ион): 291,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ ppm 7,48 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,61 (q, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,20 (q, $J=2,6$ Гц, 1H), 3,89-3,93 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71-3,78 (m, 1H), 2,28-2,39 (m, 1H), 2,17-2,27 (m, 1H), 1,30 (s,

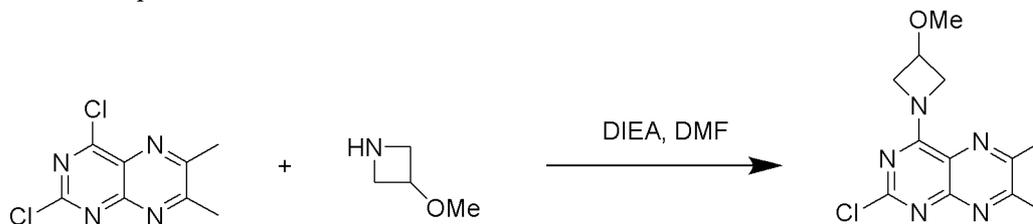
12Н).

Таблица 13. Промежуточные соединения 80-82 получали согласно процедуре, описанной в способе 23, следующим образом:

№ пр.соед.	Структура	Название	Исходное вещество
80		1-циклопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол	1-циклопропил-1Н-пиразол-4-карбальдегид
81		2-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)пиридин	2-метилизоникотинальдегид
82		2-метил-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ил)пиримидин	2-метилпиримидин-5-карбальдегид

Способ 24

Промежуточное соединение 83: 2-хлор-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин

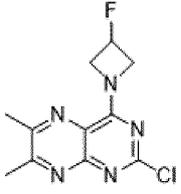
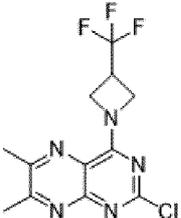
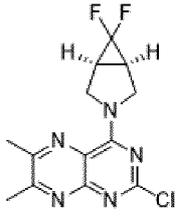
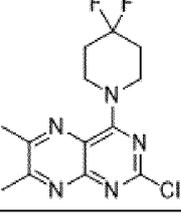
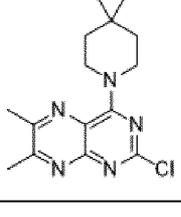
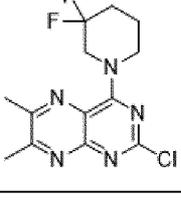
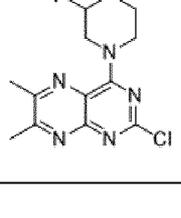


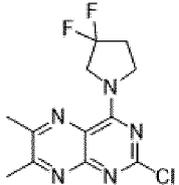
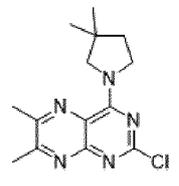
Промежуточное соединение 83

В 10 мл пробирку, содержащую 3-метоксиазетидин (0,026 г, 0,3 ммоль) в ДМФА (1 мл), добавляли 2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3) (0,069 г, 0,3 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,209 мл, 1,200 ммоль). Грели смесь при 95°C в течение

7 часов, затем охлаждали до кт. Конверсия в целевой продукт (анализ ЖХМС) была высокой, использовали смесь без очистки.

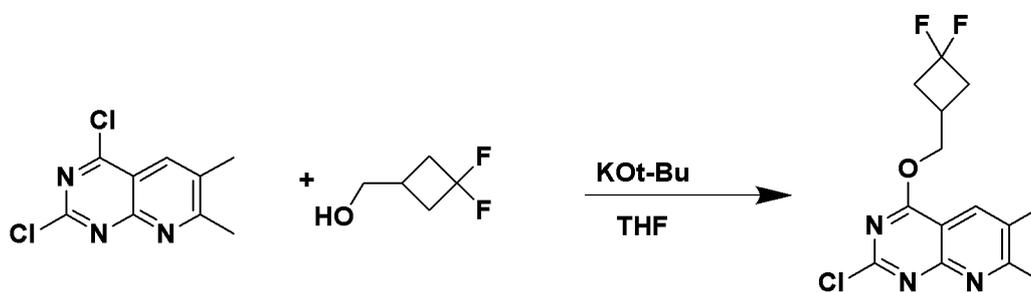
Таблица 14. Промежуточные соединения 84-92 получали согласно процедуре, описанной в способе 24, следующим образом:

№ пр.со ед.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
84		2-хлор-4-(3-фторазетидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	3-фторазетидин
85		2-хлор-6,7-диметил-4-(трифторметил)азетидин-1-ил)птеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	3-(трифторметил)азетидин
86		2-хлор-4-((1R,5S)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	(1R,5S)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3,1.0]гексан
87		2-хлор-4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	4,4-дифторпиперидин
88		2-хлор-4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	4,4-диметилпиперидин
89		2-хлор-4-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	3,3-дифторпиперидин
90		2-хлор-4-(3-фторпиперидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	3-фторпиперидин

91		2-хлор-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	3,3-дифторпирролин
92		2-хлор-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (промежуточное соединение 3)	3,3-диметилпирролин

Способ 25

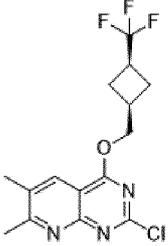
Промежуточное соединение 93: 2-хлор-4-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин

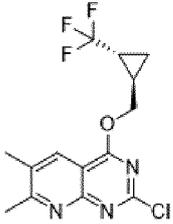
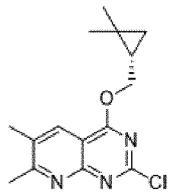


Промежуточное соединение 93

В 10 мл пробирку добавляли 2,4-дихлор-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (49,8 мг, 0,218 ммоль) и (3,3-дифторциклобутил)метанол (32,0 мг, 0,262 ммоль) в тетрагидрофуране (1091 мкл). Охлаждали смесь до 0°C и добавляли раствор трет-бутоксид калия (262 мкл, 0,262 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа гасили реакцию в растворе H₂O (10 мл), экстрагировали EtOAc, сушили органический слой над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Использовали неочищенный продукт, 2-хлор-4-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин, на последующих стадиях без дополнительной очистки.

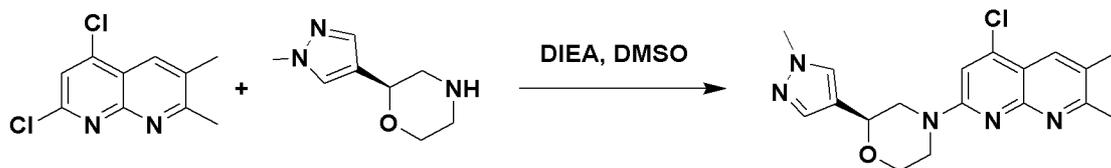
Таблица 15. Промежуточные соединения 94-96 получали согласно процедуре, описанной в способе 25, следующим образом:

№ пр.соед.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
94		2-хлор-6,7-диметил-4-(((цис)-3-(трифторметил)циклобутил)метокси)пиридо[2,3-d]пиримидин	2,4-дихлор-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (PharmaBlock Hatfield, PA, USA)	((цис)-3-(трифторметил)циклобутил)метанол

№ пр.соед.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
95		2-хлор-6,7-диметил-4-(((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропил)метокси)пиридо[2,3-d]пиримидин	2,4-дихлор-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (PharmaBlock Hatfield, PA, USA)	((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропил)метанол
96		(S)-2-хлор-4-((2,2-диметилциклопропил)метокси)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин	2,4-дихлор-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин (PharmaBlock Hatfield, PA, USA)	(S)-(2,2-диметилциклопропил)метанол

Способ 26

Промежуточное соединение 97: (S)-4-(4-хлор-6,7-диметил-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин



Промежуточное соединение 97

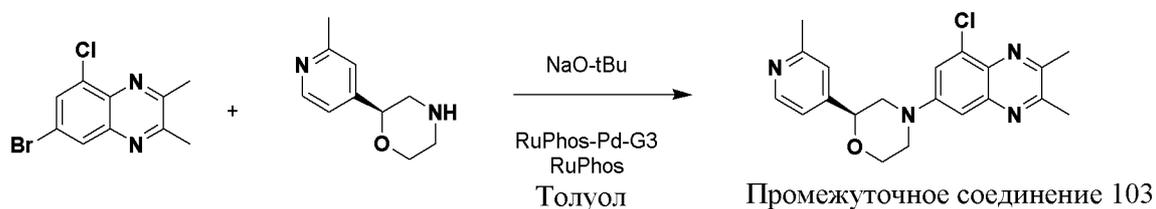
В раствор 5,7-дихлор-2,3-диметил-1,8-нафтиридина (промежуточное соединение 5, 0,234 г, 1,030 ммоль) и DIEA (0,266 г, 0,359 мл, 2,061 ммоль) в ДМСО (3,4 мл) добавляли (S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA) (0,207 г, 1,237 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 7 часов. После охлаждения разбавляли смесь H₂O и экстрагировали ДХМ. Упаривали органическую фазу, концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH (+1% NH₃) в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения, (S)-4-(4-хлор-6,7-диметил-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолина, (0,121 г, 0,339 ммоль, 33,0%) *m/z* (ИЭР, положительный ион): 358,0 (M+H)⁺, и региоизомерного побочного продукта (S)-4-(2-хлор-6,7-диметил-1,8-нафтиридин-4-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолина (0,0183 г, 0,051 ммоль, выход 4,9%).

Таблица 16. Промежуточные соединения 98-102 получали согласно процедуре, описанной в способе 26, следующим образом:

№ пр.соед	Структура	Название	Исходное вещество
98		(S)-4-(4-хлор-7-метил-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин	2,4-дихлор-7-метил-1,8-нафтиридин (промежуточное соединение 8)
99		(S)-4-(4-хлор-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин	2,4-дихлор-1,8-нафтиридин (Combi-Blocks, San Diego, CA, USA)
100		(S)-4-(8-хлор-2-метилпиридо[2,3-b]пиразин-6-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин	6,8-дихлор-2-метилпиридо[2,3-b]пиразин (WuXi Apptech, Shanghai, China)
101		(S)-4-(8-хлор-3-метилпиридо[2,3-b]пиразин-6-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин	6,8-дихлор-3-метилпиридо[2,3-b]пиразин (PharmaBlock Hatfield, PA, USA)
102		(S)-4-(8-хлор-2,3-диметилпиридо[2,3-b]пиразин-6-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин	6,8-дихлор-2,3-диметилпиридо[2,3-b]пиразин (промежуточное соединение 2)

Способ 27

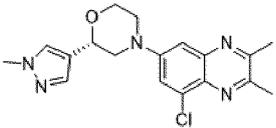
Промежуточное соединение 103: (S)-4-(8-хлор-2,3-диметилхиноксалин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин



В 25 мл реакционную пробирку добавляли 7-бром-5-хлор-2,3-диметилхиноксалин (0,200 г, 0,737 ммоль) и (S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (0,131 г, 0,737 ммоль) в толуоле (8 мл), затем трет-бутоксид натрия (0,106 г, 1,105 ммоль). Дегазировали реакционную смесь азотом в течение 5 минут, затем добавляли RuPhos-Pd-G3 (0,062 г, 0,074 ммоль) и RuPhos (0,034 г, 0,074 ммоль), после чего грели реакционную смесь при 80°C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь H₂O (7 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10

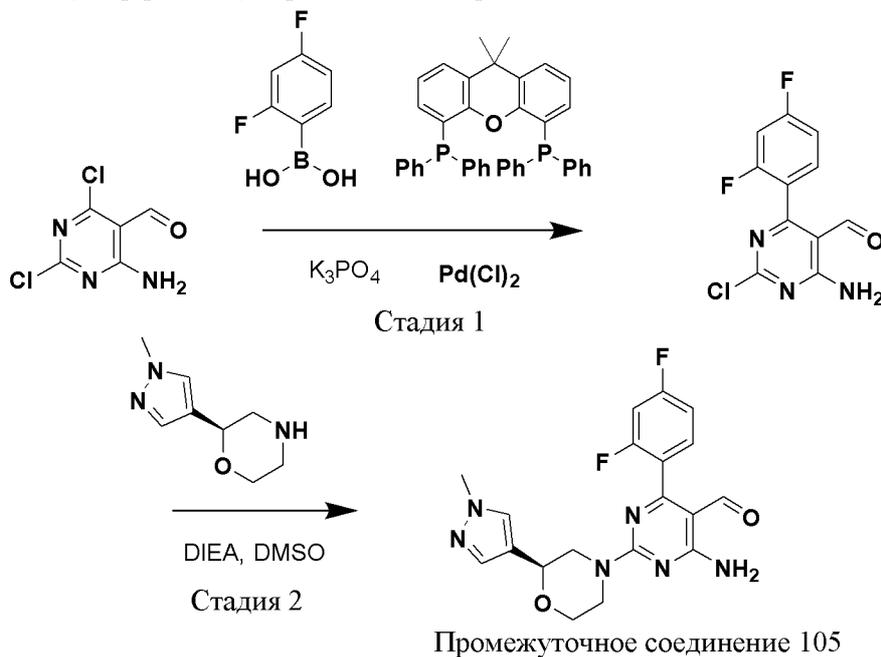
мл), сушили органические экстракты над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного вещества. Очистка путем хроматографии на силикагеле (от 30% до 100% EtOAc в гексане) приводила к получению (S)-4-(8-хлор-2,3-диметилхиноксалин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолина (0,170 г, 0,461 ммоль, выход 62,6%) в виде оранжевого твердого вещества. m/z (ИЭР, положительный ион): 351,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Таблица 17. Промежуточное соединение 104 получали согласно процедуре, описанной в способе 27, следующим образом:

№ пр.с оед.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
104		(S)-4-(8-хлор-2,3-диметилхиноксалин-6-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин	7-бром-5-хлор-2,3-диметилхиноксалин (WuXi Apptech, Shanghai, China)	(S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA)

Способ 28

Промежуточное соединение 105: (S)-4-амино-6-(2,4-дифторфенил)-2-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)морфолино)пиримидин-5-карбальдегид



Стадия 1: 4-амино-2-хлор-6-(4-хлор-2-фторфенил)пиримидин-5-карбальдегид.

В 100 мл круглодонную колбу добавляли дихлор[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен]палладий (II) (0,150 г, 0,198 ммоль), (4-хлор-2-фторфенил)бороновую кислоту (1,73 г, 9,90 ммоль), 4-амино-2,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегид (1,9 г, 9,90 ммоль), затем 2-метилтетрагидрофуран (24,7 мл) и фосфат калия (5,57 мл, 22,27 ммоль). Продували пробирку азотом (3х) и перемешивали реакционную смесь при 70°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до кт, добавляли воду,

отфильтровывали осадок и промывали несколько раз водой и диэтиловым эфиром. Использовали неочищенный 4-амино-2-хлор-6-(4-хлор-2-фторфенил)пиримидин-5-карбальдегид (1,3 г, 4,54 ммоль, выход 45,9%) в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, положительный ион): 270,1 (M+H)⁺.

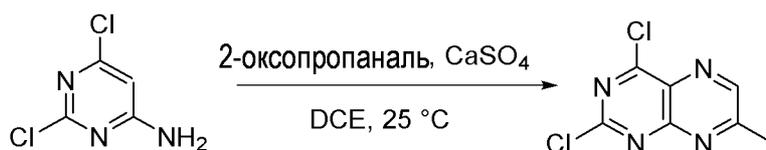
Стадия 2: (S)-4-амино-6-(2,4-дифторфенил)-2-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиримидин-5-карбальдегид. В раствор 4-амино-2-хлор-6-(2,4-дифторфенил)пиримидин-5-карбальдегида (0,2 г, 0,742 ммоль) и DIEA (0,192 г, 0,258 мл, 1,48 ммоль) в ДМСО (2,47 мл) добавляли (S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Enamine, Monmouth Jct., NJ, USA) (0,149 г, 0,890 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 1 часа, охлаждали до кт и добавляли воду. Отфильтровывали осадок, промывали несколько раз водой, а затем небольшим количеством диэтилового эфира. Сушили полученное твердое вещество в вакууме. Использовали неочищенный (S)-4-амино-6-(2,4-дифторфенил)-2-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиримидин-5-карбальдегид (0,177 г, 0,441 ммоль, выход 59,5%) без дополнительной очистки. m/z (ИЭР, положительный ион): 401,0 (M+H)⁺.

Таблица 18. Промежуточные соединения 106 и 107 получали согласно процедуре, описанной в способе 28, следующим образом:

№ пр.соед.	Структура	Название	Исходное вещество (стадия 2)
106		(S)-4-амино-6-(2,4-дифторфенил)-2-(2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолино)пиримидин-5-карбальдегид	(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин (Intermed Ltd. Kiev, Ukraine)
107		(S)-4-амино-2-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолино)-6-(2,4-дифторфенил)пиримидин-5-карбальдегид	(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (Azipine Ltd. Hampshire, UK)

Способ 29

Промежуточное соединение 117: 2,4-дихлор-7-метилптеридин



В суспензию 2,6-дихлорпиримидин-4,5-диамина (5,00 г, 27,9 ммоль) в ДХЭ (250 мл) добавляли сульфат кальция (10,0 г, 73,5 ммоль), затем по каплям добавляли 2-оксопропаналь (40% в воде, 5,0 мл, 32,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение ночи, затем фильтровали через слой целита и упаривали при пониженном

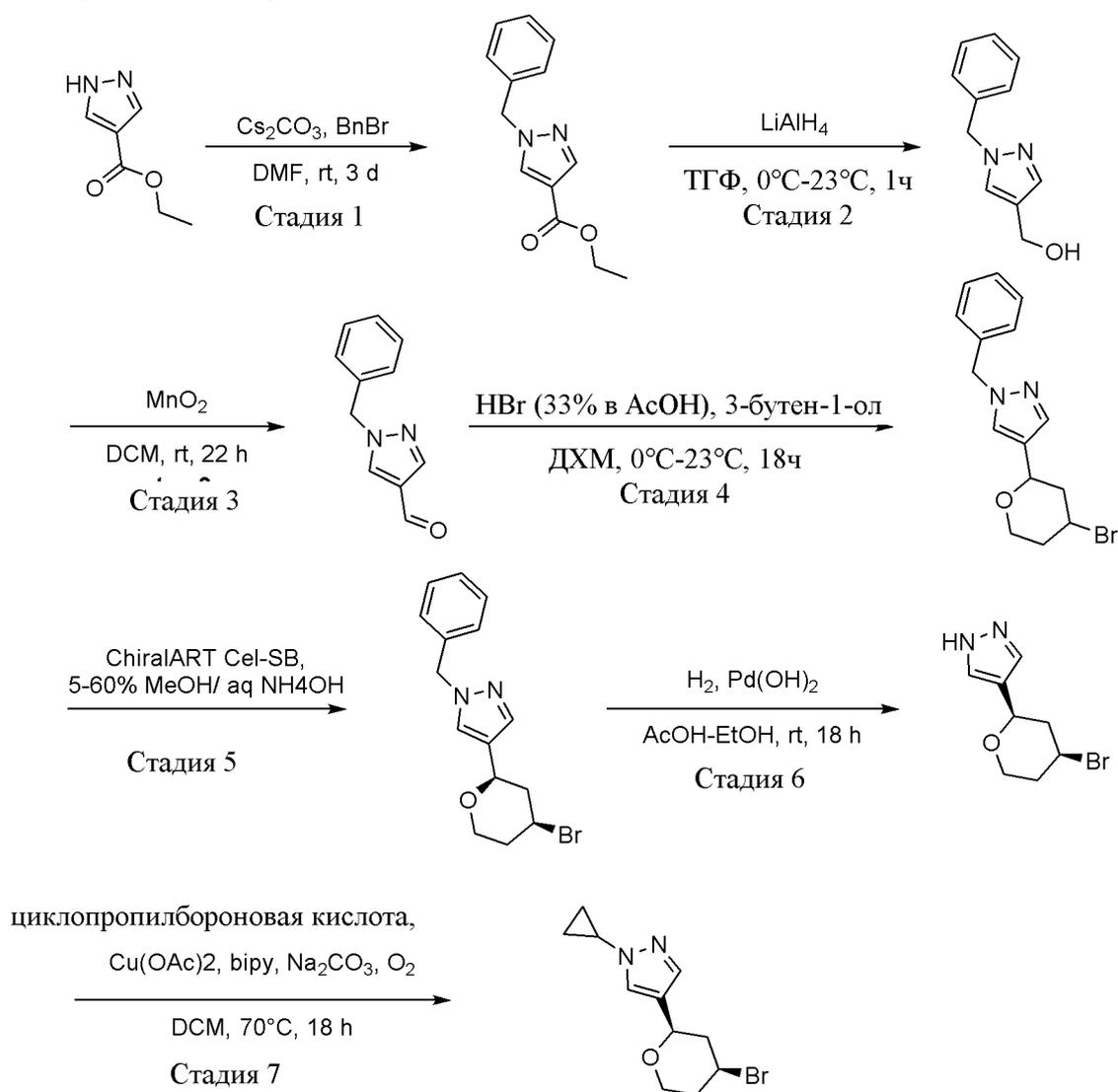
давлении с получением целевого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (5,3 г, 88%). МС (m/z+): 215,0 [M+1]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): 8,93 (1H, s), 2,91 (3H, s).

Таблица 19. Промежуточное соединение 118 получали согласно процедуре, описанной в способе 29, следующим образом:

№ пр.соед.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
118		2,4-дихлор-6,7-бис(метил-d3)птеридин	2,6-дихлорпиримидин-4,5-диамин	биацетил-d6

Способ 30

Промежуточное соединение 119: 4-((2R,4S)-4-бромтетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1-циклопропил-1H-пиразол



Стадия 1: Этил-1-бензил-1H-пиразол-4-карбоксилат. В раствор этил-1H-пиразол-4-карбоксилата (11,0 г, 78,5 ммоль) в ДМФА (105 мл) добавляли карбонат цезия (51,2 г, 157

ммоль), затем бензилбромид (9,3 мл, 78,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 3 дней. Добавляли воду и экстрагировали продукт EtOAc. Несколько раз промывали объединенные органические слои H₂O, затем соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-1-бензил-1*H*-пиразол-4-карбоксилата в виде бесцветной густой жидкости (16,7 г, 75,3 ммоль, выход 96%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,43-7,30 (m, 3H), 7,26-7,22 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,27 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,32 (t, *J*=7,1 Гц, 3H). ЖХ/МС (ИЭР⁺) *m/z*=231,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: (1-бензил-1*H*-пиразол-4-ил)метанол. В раствор этил-1-бензил-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (6,37 г, 27,7 ммоль) в ТГФ (69 мл) при 0°C медленно добавляли алюмогидрид лития (2М в ТГФ, 28 мл, 56,0 ммоль). Нагревали раствор до к.т. и перемешивали в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и по каплям добавляли воду (2,2 мл), затем 1М NaOH (6,0 мл) и воду (2,2 мл). Отфильтровывали твердое вещество через целит и промывали осадок на фильтре EtOAc. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением (1-бензил-1*H*-пиразол-4-ил)метанола (4,43 г, 22,8 ммоль, выход 85%) в виде бесцветной густой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 7,54 (s, 1H), 7,41-7,28 (m, 4H), 7,25-7,19 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,57 (s, 2H). ЖХ/МС (ИЭР⁺) *m/z*=189,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 1-бензил-1*H*-пиразол-4-карбальдегид. В раствор (1-бензил-1*H*-пиразол-4-ил)метанола (4,43 г, 22,8 ммоль) в ДХМ (40 мл) по частям добавляли активированный оксид марганца (IV) (20,7 г, 235 ммоль). Перемешивали смесь в течение ночи при к.т. Отфильтровывали твердое вещество через целит и промывали ДХМ. Концентрировали фильтрат в вакууме и очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% EtOAc в гексанах, с получением 1-бензил-1*H*-пиразол-4-карбальдегида (3,41 г, 18,3 ммоль, выход 76%) в виде бесцветной густой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 9,84 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 7,31-7,21 (m, 2H), 5,34 (s, 2H). ЖХ/МС (ИЭР⁺) *m/z*=187,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: 1-бензил-4-(4-бромтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол. В раствор 1-бензил-1*H*-пиразол-4-карбальдегида (3,05 г, 16,4 ммоль) и 3-бутен-1-ола (1,5 мл, 17,0 ммоль) в ДХМ (41 мл) при 0°C по каплям добавляли бромоводородную кислоту, 33% в уксусной кислоте (8,1 мл, 49,1 ммоль). Медленно нагревали раствор до к.т. в течение ночи. Затем охлаждали раствор до 0°C и медленно гасили реакцию насыщенным раствором NaHCO₃. Экстрагировали продукт ДХМ. Промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-35% EtOAc в гексанах, с получением 1-бензил-4-(4-бромтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразола (4,13 г, 12,9 ммоль, выход 75%) в виде смеси 1:1 *цис*-/*транс*-диастереомеров. (Спектр ¹H ЯМР соответствовал смеси 1:1 *цис*- и *транс*-изомеров) ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 7,50 (s, 2H), 7,39-7,27 (m, 8H), 7,24-7,19 (m, 4H), 5,26 (s, 4H), 4,90 (dd, *J*=9,8, 3,1 Гц, 1H), 4,76 (t, *J*=3,4 Гц, 1H), 4,33 (dd, *J*=11,4, 2,0 Гц, 1H), 4,21 (tt, *J*=11,8, 4,5 Гц,

1H), 4,13-4,01 (m, 2H), 3,92 (dd, $J=12,3$, 4,7 Гц, 1H), 3,54 (td, $J=12,1$, 2,3 Гц, 1H), 2,48 (dt, $J=14,0$, 2,8 Гц, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 3H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР⁺) $m/z=320,9$ [M+H]⁺.

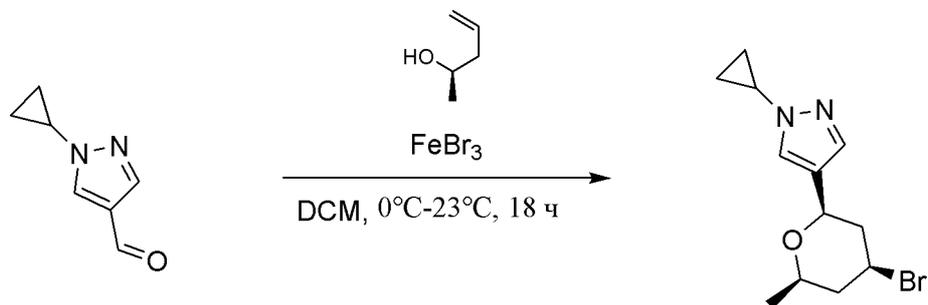
Стадия 5: 1-бензил-4-((2*R*,4*S*)-4-бромтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол. Очищали рацемический продукт путем хиральной СФХ на колонке ChiralART Cel-SB с использованием 5-60% MeOH в водном растворе NH₄OH с получением 1-бензил-4-((2*R*,4*S*)-4-бромтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразола. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 7,50 (s, 1H), 7,44-7,28 (m, 4H), 7,22 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,33 (dd, $J=11,4$, 2,2 Гц, 1H), 4,26-4,13 (m, 1H), 4,12-3,95 (m, 1H), 3,54 (tt, $J=12,1$, 2,2 Гц, 1H), 2,48 (ddd, $J=13,1$, 4,5, 2,2 Гц, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,11 (qd, $J=11,9$, 5,1 Гц, 2H). ЖХ/МС (ИЭР⁺) $m/z=321,0$ [M+H]⁺.

Стадия 6: 4-((2*R*,4*S*)-4-бромтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол. Продували раствор 1-бензил-4-((2*R*,4*S*)-4-бромтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразола (400 мг, 1,25 ммоль) в EtOH (6,5 мл) и уксусной кислоты (2,2 мл) аргоном из баллона с выпускной трубкой в течение 10 минут. Быстро добавляли гидроксид палладия на углеродной подложке (70 мг, 0,25 ммоль) и продували раствор аргоном из баллона с выпускной трубкой еще 10 минут. Заменяли баллон с аргоном на баллон с водородом и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Удаляли катализатор путем фильтрования через целит и несколько раз промывали этанолом. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 30-100% EtOAc в гексанах, с получением 4-((2*R*,4*S*)-4-бромтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразола (160 мг, 0,692 ммоль, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 12,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,50 (td, $J=12,0$, 5,9 Гц, 1H), 4,37 (dd, $J=11,1$, 2,1 Гц, 1H), 3,91 (dd, $J=11,8$, 4,8 Гц, 1H), 3,51 (td, $J=12,0$, 2,1 Гц, 1H), 2,43 (dt, $J=13,0$, 2,6 Гц, 1H), 2,26-2,12 (m, 1H), 2,07-1,87 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) $m/z=230,0$ [M+H]⁺.

Стадия 7: 4-((2*R*,4*S*)-4-бромтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1-циклопропил-1*H*-пиразол. В раствор 4-((2*R*,4*S*)-4-бромтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразола (150 мг, 0,649 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (112 мг, 1,30 ммоль) в дихлорэтаноле (4,3 мл) при 70°C за один раз добавляли смесь ацетата меди (II) (119 мг, 0,649 ммоль) и 2,2'-дипиридила (101 мг, 0,649 ммоль). Перемешивали смесь при 70°C в течение ночи в атмосфере кислорода. Охлаждали смесь до к.т. и добавляли насыщенный NaHCO₃. Экстрагировали продукт ДХМ и промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на силикагеле, элюируя 10-60% EtOAc в гексанах, с получением 4-((2*R*,4*S*)-4-бромтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1-циклопропил-1*H*-пиразола (160 мг, 0,561 ммоль, выход 86%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,73 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,49 (tt, $J=11,9$, 4,4 Гц, 1H), 4,32 (dd, $J=11,2$, 2,0 Гц, 1H), 3,90 (ddd, $J=11,8$, 5,0, 1,8 Гц, 1H), 3,65 (tt, $J=7,4$, 3,9 Гц, 1H), 3,49 (td, $J=12,0$, 2,1 Гц, 1H), 2,41 (ddt, $J=12,6$, 4,3, 2,1 Гц, 1H), 2,17 (ddd, $J=12,7$, 4,5, 2,2 Гц, 1H), 2,05-1,86 (m, 2H), 1,05-0,95 (m, 2H), 0,95-0,87 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР⁺) $m/z=270,8$ [M+H]⁺.

Способ 31

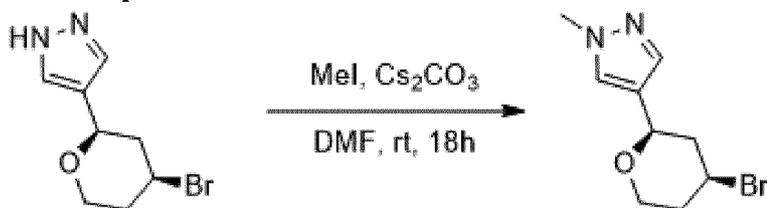
Промежуточное соединение 120: 4-((2R,4S,6R)-4-бром-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1-циклопропил-1H-пиразол



К бромиду железа (III) (3,20 г, 10,8 ммоль) в высушенной пламенем 40 мл стойкой к давлению пробирке, оборудованной вкладышем магнитной мешалки, в атмосфере аргона добавляли раствор 1-циклопропилпиразол-4-карбальдегида (1,23 г, 9,03 ммоль) и (2R)-пент-4-ен-2-ола (778 мг, 9,03 ммоль) в ДХМ (17 мл) в атмосфере N₂ при 0°C. Нагревали реакционную смесь до к.т. и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (20 мл) и перемешивали смесь в течение 30 минут. Экстрагировали продукт ДХМ и промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc в гексанах, затем путем обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 5-95% MeCN в H₂O, с получением 4-[(2R,4S,6R)-4-бром-6-метилтетрагидропиран-2-ил]-1-циклопропилпиразола (612 мг, 2,10 ммоль, выход 23%) в виде прозрачной густой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 7,66-7,34 (m, 2H), 4,36 (dd, *J*=11,4, 2,0 Гц, 1H), 4,22 (tt, *J*=12,1, 4,5 Гц, 1H), 3,60 (ddd, *J*=11,0, 6,2, 1,9 Гц, 1H), 3,54 (tt, *J*=7,3, 3,9 Гц, 1H), 2,45 (ddt, *J*=13,0, 4,4, 2,0 Гц, 1H), 2,28 (ddt, *J*=12,9, 4,1, 2,0 Гц, 1H), 2,06 (q, *J*=12,0 Гц, 1H), 1,78 (td, *J*=12,5, 11,0 Гц, 1H), 1,25 (d, *J*=6,2 Гц, 3H), 1,13-1,05 (m, 2H), 1,04-0,94 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР⁺) *m/z*=285,0 [M+H]⁺

Способ 32

Промежуточное соединение 121: 4-((2R,4S)-4-бромтетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1-метил-1H-пиразол

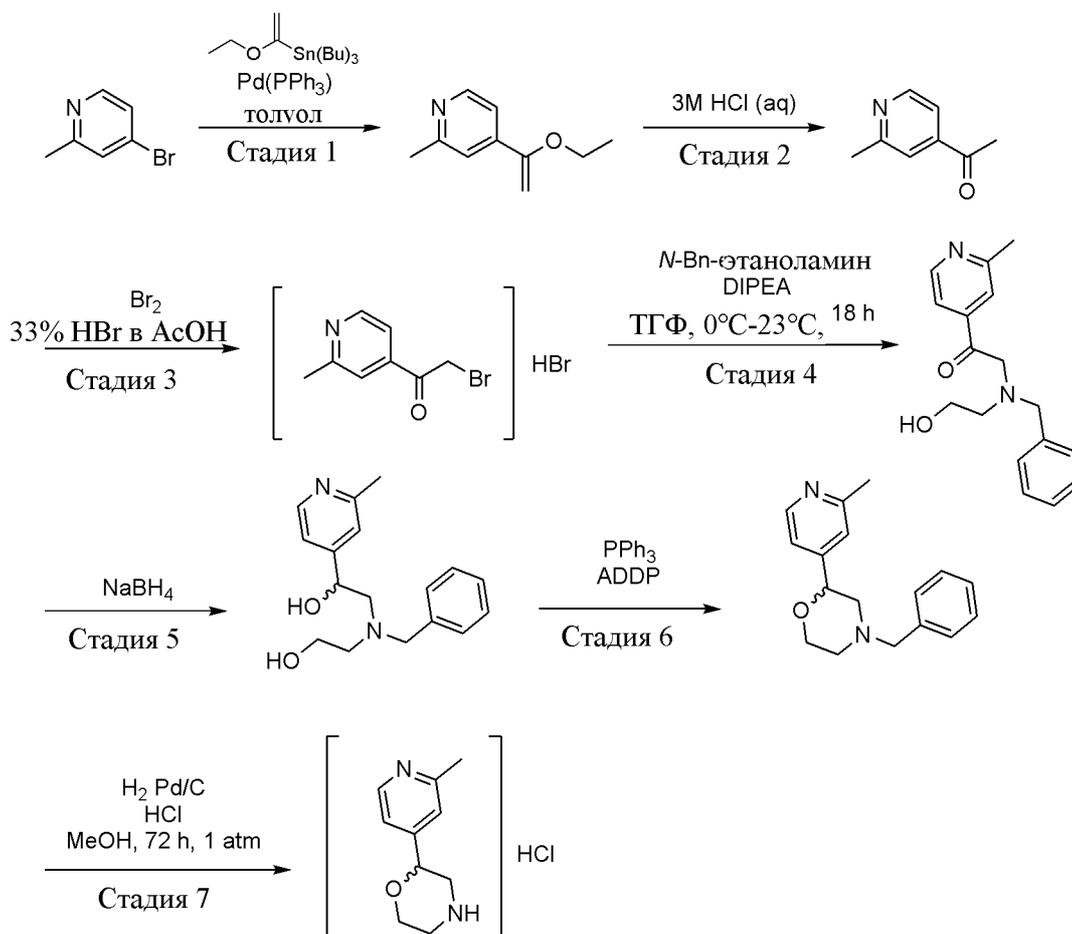


В раствор 4-((2R,4S)-4-бромтетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола (25 мг, 0,108 ммоль) в ДМФА (2,2 мл) добавляли карбонат цезия (88 мг, 0,270 ммоль), затем метилиодид (0,0081 мл, 0,130 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали продукт EtOAc. Несколько раз промывали объединенные органические слои H₂O, затем солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали в вакууме. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-5% MeOH в ДХМ, с получением 4-((2*R*,4*S*)-4-бромтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1-метил-1*H*-пиразола (18 мг, 0,0734 ммоль, выход 68%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,64 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,50 (tt, $J=12,0, 4,6$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,90 (dd, $J=11,8, 4,8$ Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,50 (td, $J=11,8, 2,0$ Гц, 1H), 2,41 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 2,17 (dd, $J=9,9, 6,4$ Гц, 1H), 2,04-1,85 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР $^+$) $m/z=245,0$ [M+H] $^+$. Абсолютную конфигурацию исходного вещества, 4-((2*R*,4*S*)-4-бромтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразола, устанавливали путем рентгеновской кристаллографии.

Способ 33

Промежуточное соединение 122: 2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолин



Стадия 1: 4-(1-этоксивинил)-2-метилпиридин. В 250 мл стойкий к давлению сосуд помещали 4-бром-2-метилпиридин (6,90 мл, 58,1 ммоль), 1-этоксивинилтрибутилолово (21,6 мл, 63,9 ммоль, 1,1 экв.) и толуол (100 мл), продували газообразным N_2 при кт в течение 10 минут. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (2,04 г, 2,91 ммоль, 5 мол.%) в атмосфере N_2 и продували реакционную смесь газообразным N_2 в течение 5 минут при кт. Герметично закрывали реакционный сосуд и перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Когда анализ ЖХМС свидетельствовал о завершении взаимодействия, охлаждали реакционную смесь до кт и добавляли KF (3,72 г, 1,1 экв.), Na_2CO_3 (6,78 г, 1,1 экв.) и

диоксид кремния (30 г). Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут и фильтровали через подложку целита. Промывали подложку целита гексаном (50 мл) и концентрировали объединенные фильтраты при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-5% EtOAc в гексане, с получением 4-(1-этоксивинил)-2-метилпиридина в виде бесцветного маслянистого вещества (7,46 г, 79%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ_{H} 8,41 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,41 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,91 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,35 (t, $J=6,9$ Гц, 3H). ИЭР-МС (m/z): 164,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ЖХ-РТ: 0,505 мин.

Стадия 2: 1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-он. Перемешивали суспензию 5-(1-этоксивинил)-2-метилпиридина (7,46 г, 45,7 ммоль) в 3M HCl (30,5 мл, 91,4 ммоль, 2 экв.) при кт в течение 30 минут. Когда анализ ЖХМС свидетельствовал о завершении взаимодействия, разбавляли реакционную смесь водой (60 мл), подщелачивали до pH 11 при помощи 5M NaOH и экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Сушили органический слой (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-она в виде бесцветного маслянистого вещества (5,35 г, 82%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ_{H} 8,65 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). ИЭР-МС (m/z): 136,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ЖХ-РТ: 0,202 мин.

Стадия 3: 2-бром-1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-он. В 100 мл круглодонную колбу помещали 1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-он (5,00 г, 37,0 ммоль) и HBr (33% в AcOH, 21 мл). Охлаждали реакционную смесь до 0°C на бане лед/вода и по каплям добавляли раствор брома (1,9 мл, 37,0 ммоль, 1,0 экв.) в HBr (33% в AcOH, 7 мл). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 1 часа, а затем дополнительно перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Когда анализ ЖХМС свидетельствовал о завершении взаимодействия, охлаждали реакционную смесь до кт, выливали в Et₂O (100 мл) и перемешивали при кт в течение 30 минут. Отфильтровывали осадок, промывали Et₂O (50 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-она (соль HBr) в виде желтого твердого вещества (10,7 г, 96%). ИЭР-МС (m/z): 274,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ЖХ-РТ: 1,459 мин.

Стадия 4: 2-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-он. В раствор ацетата 2-бром-1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-она (10,7 г, 39,0 ммоль) в ТГФ (182 мл) при 0°C медленно добавляли *N*-бензилэтанолламин (5,54 мл, 39,0 ммоль, 1,0 экв.), затем DIPEA (13,6 мл, 78,1 ммоль). Медленно нагревали реакционную смесь до к.т. в течение ночи, в результате чего образовывался осадок. Удаляли растворитель в вакууме. Затем в реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали водную фазу EtOAc (3×100 мл). Сушили объединенные органические фазы над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-она (11,1 г, 100%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС (m/z): 285,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ЖХ-РТ: 0,642 мин.

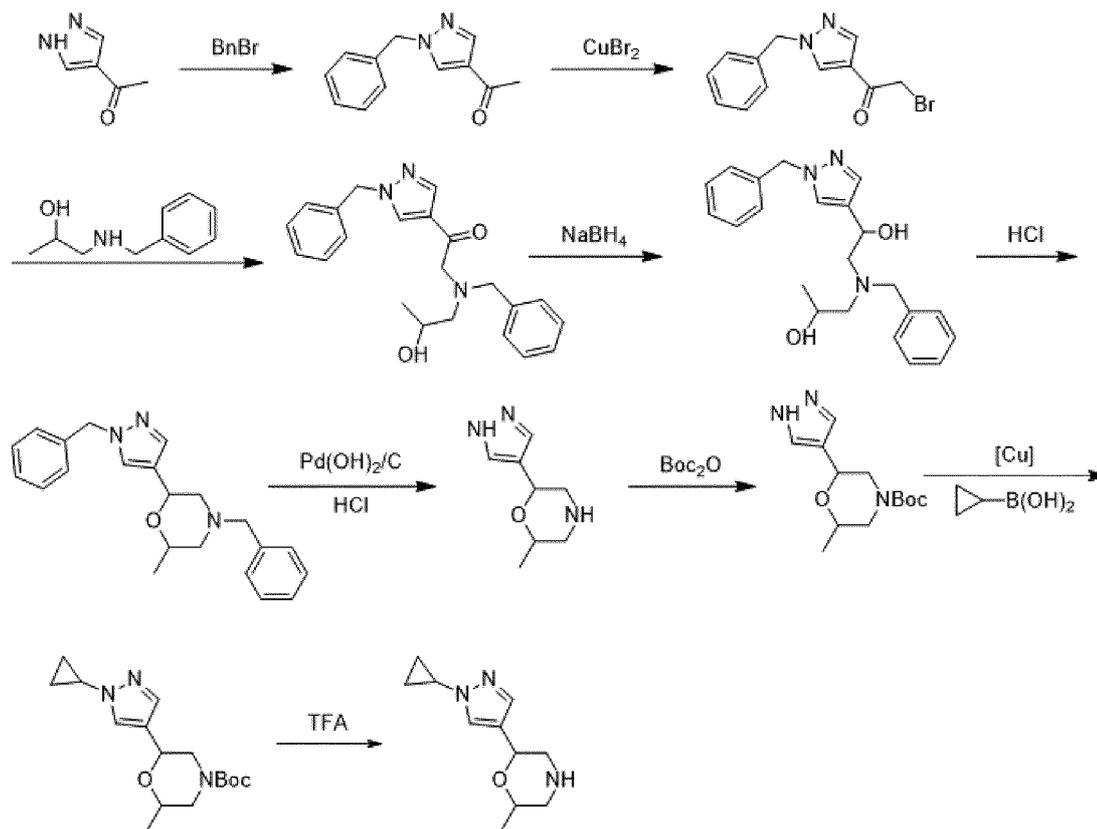
Стадия 5: 2-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-он. В 500 мл круглодонную колбу помещали 2-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-он (11,10 г, 39,0 ммоль, 1 экв.) в метаноле (390 мл) и охлаждали

до 0°C. По частям добавляли боргидрид натрия (2,95 г, 78,1 ммоль, 2,0 экв.), затем постепенно нагревали реакционную смесь до к.т. в течение 12 часов. Когда анализ ЖХМС свидетельствовал о завершении взаимодействия, охлаждали раствор до 0°C и добавляли воду (250 мл). Экстрагировали продукт EtOAc (3×100 мл) и промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением чистого продукта, 2-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-1-(2-метилпиридин-4-ил)этан-1-ола, (8,45 г, 29,5 ммоль, 75,6%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ИЭР-МС (m/z+): 287,20 [M+H]⁺, ЖХ-РТ: 0,215 мин.

Стадия 6: гидрохлорид 2-(2-метилпиридин-4-ил)морфолина. В высушенную пламенем 50 мл круглодонную колбу в атмосфере азота помещали 4-бензил-2-(2-метил-4-пиридил)морфолин (1,00 экв., 1,35 г, 5,03 ммоль), Pd/C (0,252 экв., 135 мг, 1,27 ммоль) и HCl (4M в диоксанах, 1,00 экв., 5,03 ммоль). Продували реакционный сосуд N₂, затем барботировали реакционную смесь H₂ в течение 2 минут. Удаляли иглу из раствора и перемешивали реакционную смесь при к.т. и положительном давлении H₂ (из баллона) в течение ночи. Согласно ТСХ и ЖХМС наблюдали полную конверсию. Фильтровали реакционную смесь через подложку Целита и удаляли растворитель в вакууме с получением целевого гидрохлорида 2-(2-метил-4-пиридил)морфолина (1,01 г, 4,70 ммоль, 93,51%). ИЭР-МС (m/z+): 179,1 [M+H]⁺, ЖХ-РТ: 0,240 мин. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ_H 8,53 (1H, d, J=5,4 Гц), 7,45 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=5,3 Гц), 4,94 (1H, d, J=11,0 Гц), 4,13 (1H, d, J=12,7 Гц), 4,00 (1H, t, J=12,3 Гц), 3,52 (1H, d, J=12,7 Гц), 3,06 (1H, t, J=12,4 Гц), 2,90 (1H, t, J=11,9 Гц), 2,54 (3H, s).

Способ 34

Промежуточное соединение 123: 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилморфолин



Стадия 1: В перемешиваемый раствор 1-(1H-пиразол-4-ил)этан-1-она (10 г, 0,1 моль) и Cs_2CO_3 (48,3 г, 0,15 моль) в ДМФА (100 мл) по каплям добавляли (бромметил)бензол (20,3 г, 0,12 моль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 1 часа. Выливали смесь в воду (500 мл) и экстрагировали ЭА (100 мл x 3). Промывали органическую фазу солевым раствором (100 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме, очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=5:1) с получением 1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)этан-1-она (16,0 г) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $(\text{M}+\text{H})^+=201,1$; чистота=97,36% (УФ 254 нм); время удерживания=1,542 мин.

Стадия 2: В раствор 1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)этан-1-она (3,9 г, 19,47 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) добавляли CuBr_2 (7,23 г, 32,37 ммоль) при кт. После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при 85°C в течение 7 часов. Выливали реакционную смесь в воду (160 мл) и экстрагировали ЭА (80 мл x 3). Сушили объединенные органические слои над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный продукт на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА, от 1:10 до 1:5) с получением 1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-бромэтан-1-она (2,9 г, 10,39 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $(\text{M}+\text{H})^+=280$; время удерживания=1,75 мин.

Стадия 3: В раствор соединения, 1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-бромэтан-1-она, (2,9 г, 10,39 ммоль) в ТГФ (20 мл) при комнатной температуре медленно добавляли 1-(бензиламино)пропан-2-ол (1,89 г, 11,44 ммоль) в атмосфере N_2 . Перемешивали реакционную смесь при 35°C в течение 3 часов с получением желтого раствора. По каплям

добавляли воду (20 мл) для гашения реакции. Экстрагировали реакционную смесь ЭА (50 мл x 3). Сушили объединенные органические слои над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Наносили объединенное неочищенное вещество на слой силикагеля и очищали путем хроматографии колонке с силикагелем, элюируя смесью ПЭ/ЭА, от 1:10 до 1:2, с получением соединения, 2-(бензил(2-гидроксипропил)амино)-1-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-она (2,81 г, 7,73 ммоль). ЖХМС: (M+H)⁺=364; время удерживания=1,34 мин.

Стадия 4: В раствор соединения, 2-(бензил(2-гидроксипропил)амино)-1-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-она, (2,8 г, 7,70 ммоль) в метаноле (28 мл) при 0°C по частям добавляли тетрагидроборат натрия (0,58 г, 15,40 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут, а затем при комнатной температуре в течение 2 часов. По каплям добавляли ледяную воду (20 мл) для гашения реакции. Экстрагировали реакционную смесь ЭА (50 мл x 3). Сушили объединенные органические слои над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 1-(бензил(2-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-2-гидроксиэтил)амино)пропан-2-ола (2,8 г, 7,66 ммоль) в виде желтого жидкого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+H)⁺=366; время удерживания=1,42 мин.

Стадия 5: В раствор соединения, 1-(бензил(2-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-2-гидроксиэтил)амино)пропан-2-ола (2,8 г, 7,66 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при комнатной температуре медленно добавляли 6М HCl (15 мл). Перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 4 часов. По каплям добавляли 15% KOH для гашения реакции, доводя pH до 8-9. Экстрагировали реакционную смесь ЭА (100 мл x 3). Сушили объединенные органические слои над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 4-бензил-2-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-6-метилморфолина (2,39 г, 6,88 ммоль) в виде желтого жидкого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+H)⁺=348; время удерживания=1,40 мин.

Стадия 6: В раствор 4-бензил-2-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-6-метилморфолина (2,39 г, 6,88 ммоль) в метаноле (12 мл) и 2,4 мл HCl (6 М) добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,48 г), перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат в вакууме, доводя pH остатка до 9-10 при помощи водн. Na_2CO_3 . Использовали водную фазу непосредственно на следующей стадии. ЖХМС: (M+H)⁺=168; время удерживания=0,37 мин.

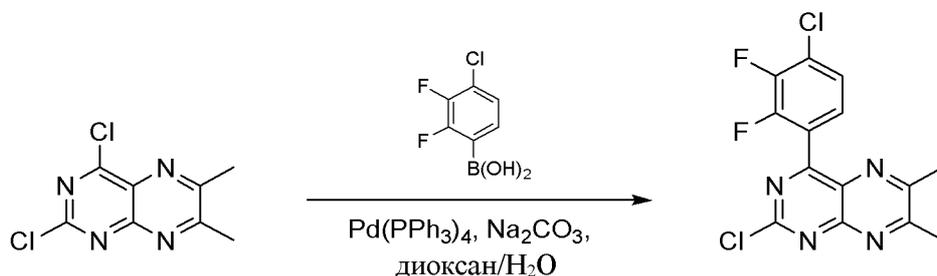
Стадия 7: В раствор смеси, полученной на стадии 6, в воде/1,4-диоксане (10 мл/10 мл) добавляли Na_2CO_3 (0,88 г, 8,30 ммоль) и CoC_2O (1,58 г, 7,24 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в воду (20 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл x 3). Сушили объединенные органические слои над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-2-метил-6-(1Н-пиразол-4-ил)морфолин-4-карбоксилата. Использовали неочищенный продукт непосредственно на следующей стадии. ЖХМС: (M+H)⁺=268; время удерживания=1,57 мин.

Стадия 8: В раствор трет-бутил-2-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)морфолин-4-карбоксилата (1,77 г, 6,62 ммоль) в ДМФА (35 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (1,71 г, 19,9 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,32 г, 7,27 ммоль), Na_2CO_3 (1,40 г, 13,2 ммоль), 2,2'-дипиридил (1,14 г, 7,30 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 10 часов. Выливали смесь в воду (100 мл) и экстрагировали ЭА (60 мл x 3). Промывали органическую фазу солевым раствором (60 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме, очищали неочищенный продукт на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА, от 1:10 до 1:5) с получением трет-бутил-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилморфолин-4-карбоксилата (1,6 г, 5,20 ммоль) в виде желтой жидкости. ЖХМС: (M+H)⁺ = 308; время удерживания = 1,51 мин.

Стадия 9: В раствор трет-бутил-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилморфолин-4-карбоксилата (1,6 г, 5,20 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ТФУК (3 мл), перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилморфолина (1,02 г, 4,93 ммоль) в виде желтой жидкости. ЖХМС: (M+H)⁺ = 208; время удерживания = 1,14 мин.

Способ 35

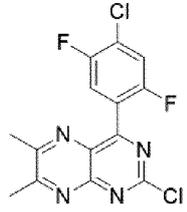
Промежуточное соединение 124: 2-хлор-4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин



В 20 мл пробирку для микроволнового реактора добавляли 2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (500 мг, 2,18 ммоль), (4-хлор-2,3-дифторфенил)бороновую кислоту (420 мг, 2,18 ммоль), карбонат натрия (694 мг, 6,55 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (3 мл). Дегазировали реакционную смесь азотом в течение 10 минут. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (126 мг, 0,109 ммоль) и грели реакционную смесь при 40°C в течение 3,5 часа. Охлаждали смесь до к.т., разбавляли ДХМ (50 мл) и водой (10 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (2×20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле (40 г колонка SilicaSep) с использованием EtOAc и гексанов (50-60%) с получением 2-хлор-4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-6,7-диметилптеридина (176 мг, 0,516 ммоль, 24%) в виде коричневого твердого вещества. ИЭР-МС (m/z⁺): 342,0 [M+H]⁺, ЖХ-РТ: 3,579 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,53-7,46 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,75 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ ppm -130,92 (s), -137,18 (s).

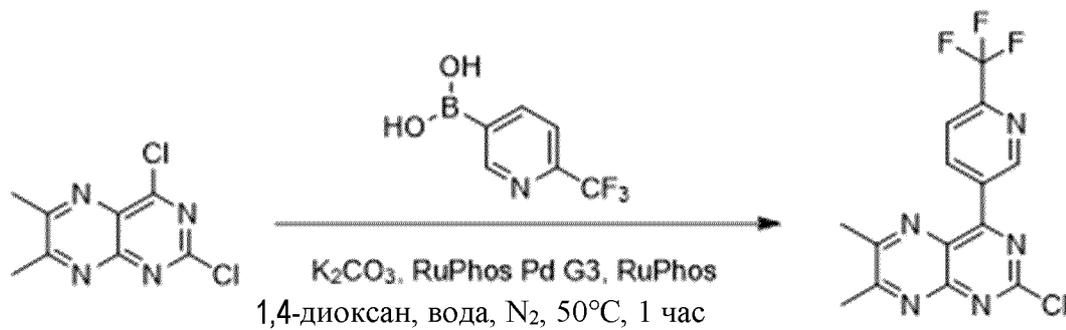
Таблица 20. Промежуточное соединение 125 получали согласно процедуре,

описанной в способе 35, с использованием указанных исходных веществ:

№ пр.сое д.	Структура	Название	Исходное вещество 1	Исходное вещество 2
125		2-хлор-4-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин	2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин и (промежуточное соединение 3)	(4-хлор-2,5-дифторфенил)бороновая кислота

Способ 36

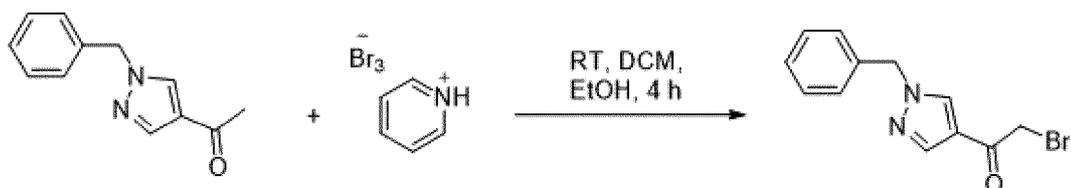
Промежуточное соединение 126: 2-хлор-6,7-диметил-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)птеридин



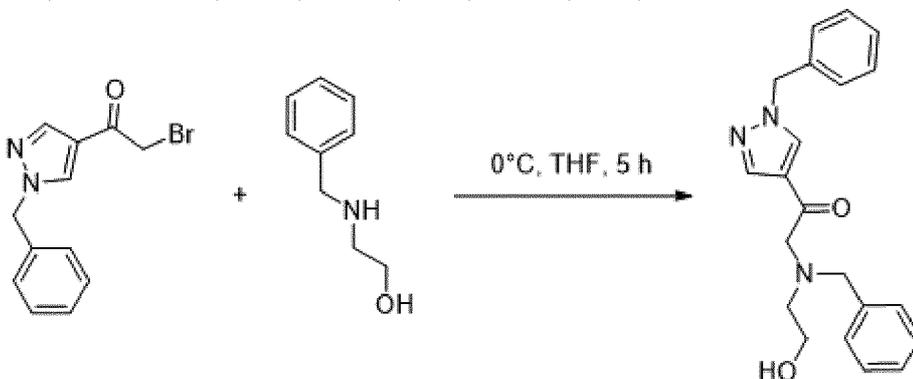
В 20 мл герметично закрываемую пробирку добавляли 2,4-дихлор-6,7-диметилптеридин (2 экв., 1,2 г, 5,24 ммоль) и 2-трифторметилпиридин-5-бороновую кислоту (1 экв., 500 мг, 2,62 ммоль), 1,4-диоксан (24,0 мл) и воду (4,0 мл). Добавляли карбонат калия (6 экв., 2,18 г, 15,8 ммоль) и дегазировали реакционную смесь азотом в течение 10 минут. Добавляли RuPhos Pd G3 (0,1 экв., 200 мг, 283 мкмоль) и грели реакционную смесь при 50°C в течение 1 часа. Охлаждали смесь до к.т., разбавляли водой (50,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Сушили органические экстракты над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле (120 г картридж) с использованием гексанов и EtOAc (50-60%) с получением 2-хлор-6,7-диметил-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)птеридина в виде коричневого твердого вещества (867 мг, выход 65%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,88 (s, 1H), 8,94 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,83 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ ppm -68,2 (s). m/z (ИЭР+): 340,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 43

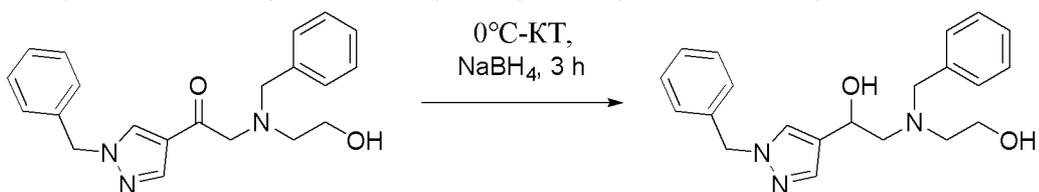
Промежуточное соединение 109: (S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин



Стадия 1: В 3 л круглодонную колбу добавляли 1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)этан-1-он (70,0 г, 350 ммоль) в дихлорметане (2000 мл) и по частям добавляли этанол (550 мл) и трибромид пиридиния (117 г, 367 ммоль) при КТ. Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 4 часов, затем разбавляли реакционную смесь 1н. раствором сульфата натрия (1,5 л) и экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x 1500 мл), сушили органические экстракты над Na_2SO_4 . Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде беловатого твердого вещества. Использовали полученный неочищенный продукт непосредственно на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H), 5,39 (s, 2H), 4,60 (s, 2H).

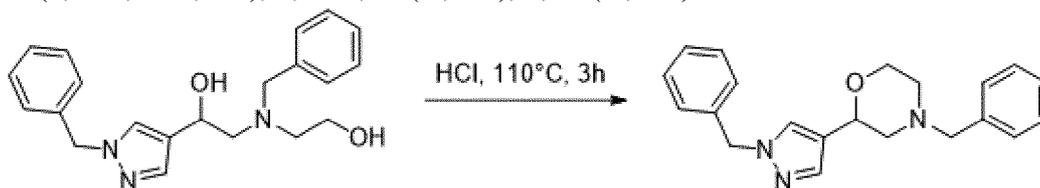


Стадия 2: В 3 л круглодонную колбу добавляли 1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-бромэтан-1-он (203,0 г, 727 ммоль) в тетрагидрофуране (2000 мл) и охлаждали реакционную смесь до 0°C , затем добавляли 2-(бензиламино)этан-1-ол (176 г, 1164 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут, затем оставляли перемешиваться при КТ на 5 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (1500 мл) и экстрагировали EtOAc (2x 1500 мл), сушили органические экстракты над Na_2SO_4 . Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, 2-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)этан-1-она (240 г, 687 ммоль, выход 94%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. Использовали полученный неочищенный продукт непосредственно на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,97 (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), 3,46-3,50 (m, 4H), 2,60 (t, $J=6,2$ Гц, 2H).

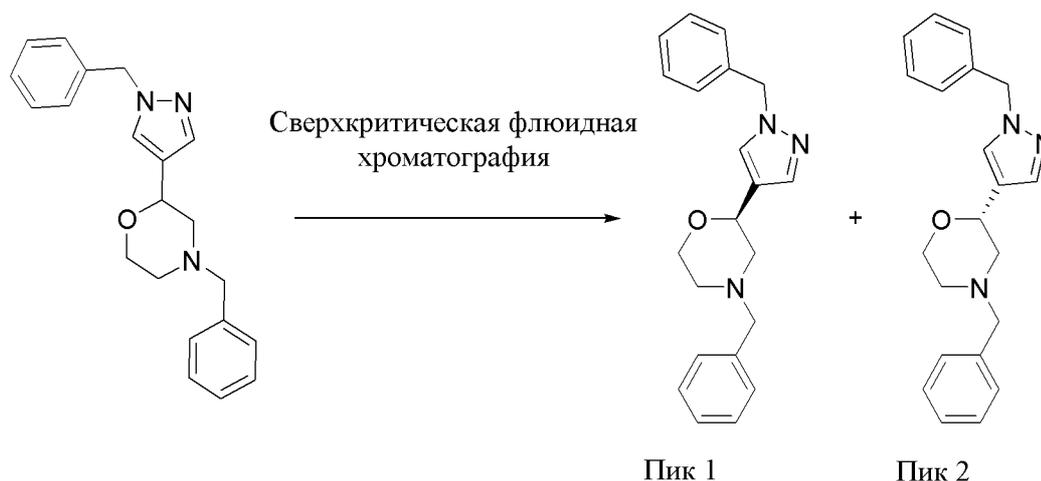


Стадия 3: В 3 л круглодонную колбу добавляли 2-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)этан-1-он (240,0 г, 687 ммоль) в метаноле (2500 мл) и

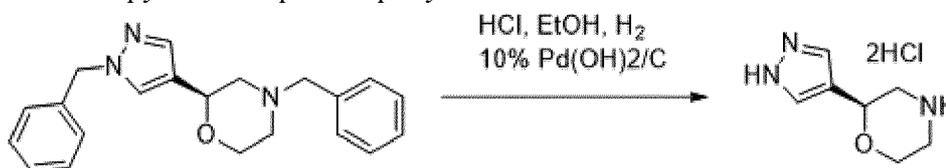
охлаждали реакционную смесь до 0°C. По частям добавляли боргидрид натрия (52,0 г, 1374 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C, затем оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 3 часов. Выпаривали растворитель при пониженном давлении, разбавляли неочищенное вещество водой (700 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (2 x 500 мл), сушили органические экстракты над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, 2-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)этан-1-ола (236 г, 672 ммоль, выход 98%) в виде светлого бесцветного маслянистого вещества. Использовали неочищенный продукт непосредственно на следующей стадии. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 7,62 (s, 1H), 7,19-7,35 (m, 11H), 5,26 (s, 2H), 4,82 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,61-4,64 (m, 1H), 4,37 (t, J=5,4 Гц, 1H), 3,68 (d, J=3,5 Гц, 2H), 3,40-3,46 (m, 2H), 2,64 (m, 4H).



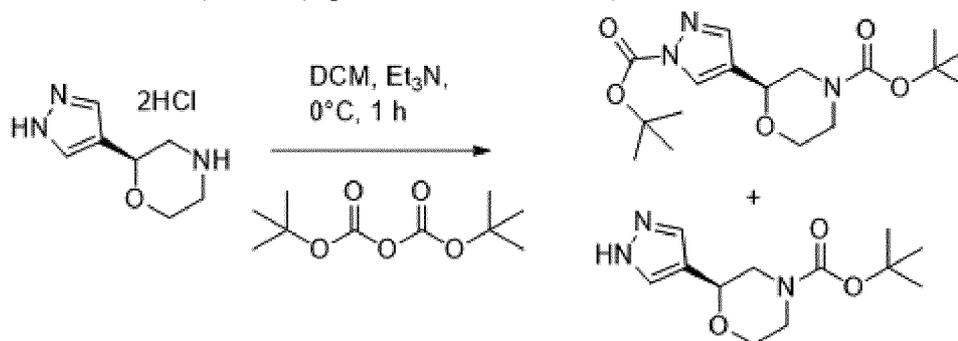
Стадия 4: В 3 л круглодонную колбу добавляли 2-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)этан-1-ол (236,0 г, 672 ммоль) в бн. HCl (2000 мл, 1,20E+04 ммоль) при КТ и грели реакционную смесь при 110°C в течение 3 часов, затем охлаждали до КТ. Выпаривали растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Растворяли неочищенное вещество в воде (300 мл) и подщелачивали 10% раствором бикарбоната натрия до pH 9, экстрагировали этилацетатом (2x 800 мл) и сушили органические экстракты над Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Наносили неочищенное вещество на слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем (330 г), элюируя с градиентом от 5% до 80% смесями EtOAc в гексане, с получением 4-бензил-2-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)морфолина (152 г, 456 ммоль, выход 67,9%) в виде светло-коричневого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 7,74 (s, 1H), 7,19-7,39 (m, 11H), 5,25 (s, 2H), 4,43-4,46 (dd, J=11,1, 2,3 Гц, 1H), 3,78-3,81 (dd, J=11,7, 2,4 Гц, 1H), 3,49-3,61 (m, 3H), 2,79 (dd, J=12,2, 2,4 Гц, 1H), 2,57-2,65 (m, 1H), 2,05-2,17 (m, 2H).



Стадия 5: Хиральное разделение. Разделяли энантиомеры путем сверхкритической флюидной хроматографии. Собирали (S)-4-бензил-2-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)морфолин в качестве элюируемого первым продукта.

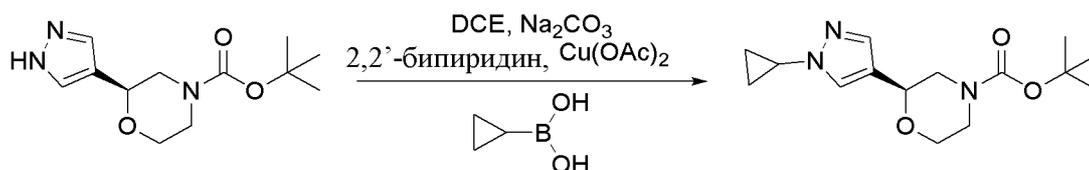


Стадия 6: В 50 мл круглодонную колбу добавляли (S)-4-бензил-2-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)морфолин (70 г, 210 ммоль) в этаноле (7 мл) и HCl (12,76 мл, 420 ммоль) и добавляли 10% гидроксид палладия на углеродной подложке (36,9 г, 52,5 ммоль), перемешивали реакционную смесь в атмосфере 5 кг газообразного водорода. Фильтровали смесь через целит и промывали этанолом. Концентрировали фильтрат с получением дигидрохлорида (S)-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолина (40 г, 177 ммоль, выход 84%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 9,86 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,68 (d, J=2,8 Гц, 2H), 4,81 (dt, J=11,2, 2,7 Гц, 1H), 4,00 (dd, J=12,6, 4,0 Гц, 1H), 3,91 (tt, J=12,4, 2,7 Гц, 1H), 3,34 (d, J=12,6 Гц, 1H), 3,20 (d, J=12,6 Гц, 1H), 3,03 (dq, J=22,6, 11,3 Гц, 2H)

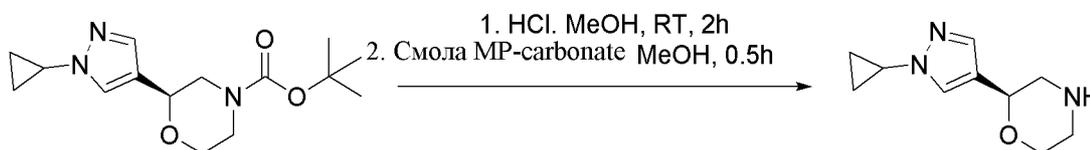


Стадия 7: В 1 л круглодонную колбу добавляли дигидрохлорид (S)-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолина (40,0 г, 177 ммоль) в дихлорметане (800 мл), затем по каплям триэтиламин (99 мл, 708 ммоль) при КТ. Охлаждали реакционную смесь до 0°C, затем по каплям добавляли Вос-ангидрид (41,1 мл, 177 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Затем разбавляли реакционную смесь насыщенным бикарбонатом натрия (150 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (2 x200 мл), сушили органические экстракты над

Na₂SO₄. Фильтровали раствор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Наносили неочищенное вещество на слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем (80 г), элюируя с градиентом от 5% до 100% смесями EtOAc в гексане, с получением трет-бутил-(S)-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин-4-карбоксилата (35,0 г, 138 ммоль, выход 78%) в виде светло-коричневого маслянистого вещества и побочного продукта трет-бутил-(S)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-4-ил)морфолин-4-карбоксилата (9,2 г, 26,0 ммоль, выход 14,71%) в виде светло-коричневого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ ppm 7,64 (d, J=36,8 Гц, 2H), 4,50 (dd, J=10,3, 2,8 Гц, 1H), 3,83-4,19 (m, 3H), 3,63 (td, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3,06 (s, 2H), 1,48 (d, J=1,0 Гц, 9H).



Стадия 8: В 100 мл герметично закрываемую пробирку добавляли трет-бутил-(S)-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин-4-карбоксилат (2,50 г, 9,87 ммоль) и циклопропилбороновую кислоту (1,865 г, 21,71 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (40 мл), затем карбонат натрия (2,301 г, 21,71 ммоль), 2,2'-бипиридин (1,696 г, 10,86 ммоль) и ацетат меди (II) (1,972 г, 10,86 ммоль). Грели реакционную смесь при 65°C в течение 18 часов, затем охлаждали до КТ и фильтровали раствор через подложку целита, промывали ДХМ (200 мл), промывали органический слой 1н. HCl (50 мл), затем выпаривали растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Наносили неочищенное вещество на слой силикагеля и очищали путем хроматографии на предварительно наполненной колонке с силикагелем (40 г), элюируя с градиентом от 5% до 80% смесями EtOAc в гексане, с получением трет-бутил-(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин-4-карбоксилата (1,65 г, 5,62 ммоль, выход 57,0%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ ppm 7,71 (s, 1H), 7,48 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,44 (dd, J=10,3, 2,9 Гц, 1H), 3,84-3,99 (m, 3H), 3,59-3,66 (m, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,03-1,08 (m, 4H).



Стадия 9: В 100 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил-(S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолин-4-карбоксилат (1,650 г, 5,62 ммоль) в метаноле (10 мл). По каплям добавляли HCl в метаноле (14,06 мл, 56,2 ммоль) при КТ и перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 часов, затем выпаривали растворитель при пониженном давлении с получением гидрохлорида (S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолина (1,28 г, 5,57 ммоль, выход 99%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Затем перемешивали соль в метаноле и добавляли

смолу MP-carbonate. Оставляли смесь перемешиваться при КТ на 30 минут, затем фильтровали и концентрировали с получением свободного основания (S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)морфолина.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном разделе приведены биологические исследования конкретных примеров, предложенных в настоящем документе. См. **примеры А1-А4, таблицы 19-22 и ФИГ. 1-3.**

Пример А1.

Измерение активности триггерного рецептора 2 миелоидных клеток in vitro в клеточных исследованиях фосфорилирования тирозинкиназы селезенки («Syk») с использованием соединений согласно примерам 1-305

Фармакологические измерения передачи сигнала TREM2 через DAP12 проводили с использованием стабильных клеточных линий НЕК293 с повышенной экспрессией TREM2 и DAP12, полученных путем клонирования потомства одной клетки («TREM2/DAP12-НЕК»). Для определения передачи сигнала TREM2 использовали технологию Perkin Elmer AlphaScreen/AlphaLISA, которая позволяла отслеживать уровень фосфорилирования Syk-киназы. Выращивали клеточные линии TREM2/DAP12-НЕК 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 НЕК». Готовили суспензии клеток TREM2/DAP12-НЕК в питательной среде НЕК и помещали в 384-луночные микропланшеты с покрытием поли-D-лизина (Corning 354661) при плотности 20000 клеток/лунка 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 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 или 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_p) 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 мМ HEPES (Gibco 15630080), 1X пенициллином-стрептомицином (Gibco 15140122), 1X заменимыми аминокислотами (Gibco 11140050), 1 мМ 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 мМ HEPES (Gibco 15630080), 1X пенициллином-стрептомицином (Gibco 15140122), 1X заменимыми аминокислотами (Gibco 11140050), 1 мМ 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 (x) 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 19**, были получены в исследовании *in vitro*, описанном выше, для примеров 1-305. 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 «-», не были исследованы на момент подачи настоящей заявки, но могут быть исследованы способами, описанными в настоящем документе.

Соединения, обозначенные «++++», имели $E_{max} > 250$. Соединения, обозначенные «+++», имели $E_{max} > 150$ и ≤ 250 . Соединения, обозначенные «++», имели $E_{max} > 100$ и ≤ 150 . Соединения, обозначенные «+», имели $E_{max} > 45$ и ≤ 100 . Соединения, обозначенные «-», не были исследованы на момент подачи настоящей заявки, но могут быть исследованы способами, описанными в настоящем документе.

Таблица 19. Данные hTREM2 EC50 (клетки НЕК293) для примеров 1-305, предложенных в настоящем документе.

№ пр.	hTREM2 EC50 мкМ	hTREM2 Emax
1	A	++++
2	A	+++
3	A	+++
4	B	+++
5	C	+++
6	B	+++
7	A	+++
8	A	++
9	A	+++
10	A	+++
11	B	++
12	C	++
13	A	+
14	B	++
15	B	++

№ пр.	hTREM2 EC50 мкМ	hTREM2 Emax
16	A	+
17	A	++++
18	A	+++
19	A	+++
20	C	+++
21	A	++++
22	A	++++
23	A	++++
24	B	++++
25	A	++++
26	A	++++
27	C	++
28	C	+++
29	D	-
30	C	++
31	A	+++
32	A	+++
33	A	++++
34	C	+++
35	B	+++
36	B	+++
37	A	+++
38	A	+++
39	A	+++
40	B	+
41	B	+
42	A	++
43	B	+++
44	B	+++
45	B	++
46	A	+++

№ пр.	hTREM2 EC50 мкМ	hTREM2 Emax
47	A	+
48	A	++
49	A	++
50	A	+++
51	A	+++
52	B	+++
53	A	++
54	A	++
55	A	+++
56	A	++
57	C	++
58	B	+++
59	B	+++
60	A	+++
61	A	+++
62	A	++++
63	A	+++
64	A	+++
65	A	+++
66	C	++
67	B	+
68	D	-
69	C	+
70	C	+
71	D	++
72	C	+
73	B	++++
74	B	++++
75	B	++++
76	B	++++
77	A	+++

№ пр.	hTREM2 EC50 мкМ	hTREM2 Emax
78	B	+++
79	A	++++
80	B	++
81	B	++
82	B	+++
83	C	++++
84	A	+++
85	A	+++
86	A	++++
87	B	++++
88	A	++++
89	C	+++
90	B	+++
91	B	+++
92	A	+++
93	A	+++
94	B	+++
95	A	+++
96	A	++++
97	C	+
98	B	++
99	A	+
100	B	++
101	D	-
102	A	+
103	A	++++
104	A	+++
105	A	++++
106	B	+++
107	A	+++
108	B	+

№ пр.	hTREM2 EC50 мкМ	hTREM2 Emax
109	D	-
110	C	+
111	C	+
112	A	+++
113	A	++
114	A	+++
115	A	++
116	A	+++
117	D	-
118	C	+
119	B	++
120	B	++++
121	B	++++
122	C	+++
123	A	+++
124	A	++++
125	B	+++
126	B	+
127	A	++
128	C	+
129	B	++++
130	A	+
131	B	+++
132	A	++
133	A	+++
134	B	+
135	B	+
136	A	+++
137	A	+++
138	A	+++
139	A	+++

№ пр.	hTREM2 EC50 мкМ	hTREM2 Emax
140	B	++
141	B	++
142	D	++
143	B	+++
144	B	++
145	A	+
146	C	++
147	D	++++
148	B	+++
149	B	++++
150	B	++++
151	B	++++
152	A	++++
153	B	+++
154	B	++++
155	C	++
156	B	+++
157	A	++++
158	B	+++
159	B	+++
160	A	++++
161	A	+++
162	A	++++
163	A	++++
164	A	++++
165	A	+++
166	A	++++
167	B	++++
168	A	++++
169	A	+++
170	A	++++

№ пр.	hTREM2 EC50 мкМ	hTREM2 Emax
171	A	+++
172	B	++++
173	A	+++
174	B	+++
175	C	++
176	A	+++
177	C	+++
178	A	++++
179	C	++++
180	B	+++
181	A	+++
182	A	+++
183	A	++++
184	C	+++
185	B	+++
186	C	+++
187	A	+++
188	A	+++
189	C	+++
190	A	+++
191	B	++++
192	A	++++
193	B	++++
194	C	++++
195	A	++++
196	A	+++
197	A	++++
198	B	+++
199	A	++++
200	C	+++
201	A	+++

№ пр.	hTREM2 EC50 мкМ	hTREM2 Emax
202	C	++
203	A	+++
204	C	++++
205	B	+++
206	B	++++
207	A	+++
208	A	+++
209	B	+++
210	B	++++
211	A	++++
212	C	++++
213	B	+++
214	B	++++
215	A	+++
216	A	+++
217	B	+++
218	A	+++
219	B	++++
220	B	+++
221	C	+++
222	A	++++
223	B	++++
224	A	+++
225	B	+++
226	B	+++
227	A	+++
228	A	+++
229	A	+++
230	B	++++
231	A	+++
232	A	++

№ пр.	hTREM2 EC50 мкМ	hTREM2 Emax
233	D	+++
234	C	+++
235	D	+
236	D	+++
237	D	+++
238	D	+
239	D	+++
240	D	++++
241	A	+++
242	A	+++
243	B	++++
244	C	+++
245	D	++++
246	D	+++
247	B	+++
248	C	+++
249	C	+++
250	C	+++
251	C	+++
252	A	+++
253	D	+++
254	B	+++
255	C	++
256	C	++
257	C	++
258	C	+++
259	A	++++
260	C	+++
261	C	+++
262	D	-
263	C	+++

№ пр.	hTREM2 EC50 мкМ	hTREM2 Emax
264	C	++++
265	C	+++
266	C	++++
267	C	++
268	C	++++
269	D	+
270	C	+++
271	D	+++
272	A	++++
273	A	+++
274	D	++
275	D	+
276	B	++++
277	B	+++
278	C	+++
279	C	+++
280	C	+++
281	C	+++
282	C	++
283	C	++
284	B	+
285	B	++++
286	A	+++
287	C	+++
288	A	++
289	D	++
290	B	+++
291	B	++++
292	C	+++
293	-	+++
294	C	+++

№ пр.	hTREM2 EC50 мкМ	hTREM2 Emax
295	A	+++
296	D	-
297	D	-
298	A	+++
299	A	+++
300	B	+++
301	A	+++
302	B	+
303	B	++
304	C	+++
305	B	+++

Пример А2.

Измерение активности триггерного рецептора 2 миелоидных клеток *in vitro* в клеточных исследованиях фосфорилирования тирозинкиназы селезенки («Syk») с использованием соединений согласно примерам 306-429

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 20**, были получены в исследовании *in vitro*,

описанном выше, для примеров 306-429. 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 «-», не были исследованы на момент подачи настоящей заявки, но могут быть исследованы способами, описанными в настоящем документе.

Таблица 20. Данные hTREM2 EC_{50} (клетки НЕК293) для примеров 306-429, предложенных в настоящем документе.

№ пр.	hTREM2 EC_{50} мкМ
306	В
307	В
308	В
309	В
310	В
311	В
312	А
313	А
314	А
315	А
316	В
317	А
318	А
319	А
320	-
321	В
322	А
323	А
324	В
325	А
326	А
327	А
328	А
329	-
330	А
331	С
332	А
333	С
334	А
335	А
336	В

№ пр.	hTREM2 EC50 мкМ
337	A
338	C
339	B
340	B
341	A
342	A
343	B
344	A
345	-
346	A
347	A
348	A
349	A
350	C
351	-
352	A
353	B
354	A
355	B
356	A
357	A
358	A
359	A
360	A
361	B
362	A
363	A
364	A
365	B
366	A
367	B
368	B
369	A
370	B
371	A
372	A
373	A
374	A
375	A
376	C
377	B
378	B
379	B

№ пр.	hTREM2 EC50 мкМ
380	A
381	A
382	A
383	B
384	A
385	B
386	A
387	A
388	B
389	A
390	-
391	A
392	A
393	B
394	A
395	A
396	B
397	A
398	A
399	A
400	A
401	A
402	A
403	B
404	A
405	B
406	C
407	A
408	A
409	B
410	A
411	A
412	B
413	A
414	A
415	B
416	B
417	B
418	-
419	B
420	A
421	C
422	A

№ пр.	hTREM2 EC50 мкМ
423	В
424	А
425	А
426	А
427	А
428	В
429	С

Пример А3.

Экспрессия IP-10 в мозге и плазме мышей после введения соединения согласно примеру 192 и агонистического антитела к TREM2

Для исследования целевого воздействия на TREM2 в рамках парадигмы краткосрочного введения дозы соединения согласно примеру 192 (5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиразин) трансгенным мышам с нокином hTREM2-CV при помощи перорального зонда (ПО) вводили дозу два раза в день (0 и 10 часов), затем собирали образцы через 24 часа. 6 животных получали 50 мг/кг соединения согласно примеру 192, и 6 животных получали только носитель (2% гидроксипропилметилцеллюлозы, 1% Tween-80 в ФБР). В рамках этого же эксперимента вводили антитело Ab-1 к hTREM2 интраперитонеально (ИП) в дозе 100 мг/кг (контроль представлял собой аналогичный несвязывающий изотипный контроль IgG). Ab-1 представляет собой муринизированный вариант агонистического антитела к TREM2 человека, впервые описанное в качестве специально разработанного варианта антитела 13E7 в опубликованной заявке PCT WO2018/195506A1. Ab-1 имеет HC, соответствующую SEQ ID NO:9, LC, соответствующую SEQ ID NO:10, и является примером антитела к TREM2, содержащего CDR, соответствующие SEQ ID NO:1-6. Через двадцать четыре часа после введения дозы в момент времени ноль гуманно умерщвляли мышей для сбора крови, после чего проводили перфузию сердца ФБР и собирали головной мозг. Получали микросрезы мозга из правой и левой областей, представлявших интерес (включая кору и гиппокамп), для независимой обработки и определения профилей экспрессии цитокинов и мРНК. Собирали цельную кровь в пробирки, содержащие ЭДТА, для предотвращения сворачивания и центрифугировали для выделения фракции плазмы, после чего хранили при -80°C. Мгновенно замораживали кору левого и правого полушарий в жидком азоте и хранили при -80°C, после чего проводили лизис и гомогенизировали.

Анализировали экспрессию IP-10 (CXCL10) и CCL2 (MCP1) в лизатах плазмы и головного мозга при помощи многоканального анализатора Meso Scale Discovery (MSD) и наборов V-PLEX в соответствии с протоколами производителя. IP-10 и CCL2 оба представляют собой хемотаксические цитокины, задействованные при регуляции инфильтрации моноцитов, и, как полагают, в ответ на воздействие на TREM2 в клетках микроглии происходит повышающая регуляция каждого из них.

Как соединение согласно примеру 192, так и Ab-1, индуцировали повышающую

регуляцию IP-10 и CCL2 в лизатах коры по сравнению с животными, которым вводили носитель (ФИГ. 1 и 2). Повышающая регуляция IP-10 была более выраженной, таким образом, анализировали уровень IP-10 в плазме в рамках того же эксперимента. Указанный анализ уровня периферического IP-10 во фракции плазмы не показал явной повышающей регуляции цитокинов, что свидетельствовало о специфическом воздействии соединения согласно примеру 192 на отделы головного мозга. Полученные результаты показывают, что TREM2 в ЦНС отвечает за повышение уровня IP-10 (ФИГ. 3), предотвращая повышение уровня периферического IP-10 и перенос в головной мозг. Полученные результаты демонстрируют целевое воздействие на TREM2 в головном мозге при использовании соединения согласно примеру 192 *in vivo*.

Пример А4.

Анализ Nanostring профилей экспрессии генов после введения соединения согласно примеру 192 и агонистического антитела к TREM2 в мышинной модели

Для оценки влияния агонизма в отношении TREM2 на клеточные процессы и пути анализировали изменения экспрессии генов в гиппокампе правого полушария после краткосрочного введения соединения согласно примеру 192 и Ab-1, как описано в примере А3. Проводили лизис клеток замороженных образцов гиппокампа и выделяли РНК. Анализировали профили экспрессии ключевых генов при помощи панели нейровоспаления у мышей nCounter Murine Neuroinflammation из 770 генов, связанных с воспалением ЦНС. Результаты изменения экспрессии отдельных генов по сравнению со средними показателями для нескольких «домашних» генов объединяли в группы, описывающие пути, представляющие интерес, и оценивали при помощи относительных индексов с использованием аналитического программного обеспечения nSolver.

Программное обеспечение Nanostring nSolver включает модуль для профилирования по типам клеток, который выявляет гены, связанные с данным типом клеток, в рамках эксперимента. Анализ с использованием указанного модуля показал увеличение индекса микроглии (гены, связанные с микроглией) после введения соединения согласно примеру 192 и Ab-1, но отсутствие изменения индексов нейронов или астроцитов, это указывает на то, что оба способа лечения обеспечивали специфический агонизм в отношении TREM2 только в клетках микроглии, что и следовало ожидать при активации TREM2. В **таблице 21** указаны индексы профилирования по типам клеток для генов микроглии, нейронов и астроцитов, которые показывают повышающую регуляцию генов микроглии после введения соединения согласно примеру 192 и Ab-1. Также проводили анализ путей. Уровень всех генов, связанных с адаптивным иммунным ответом, врожденным иммунным ответом, функцией микроглии, сигнальной системой цитокинов и клеточным циклом, повышался в гиппокампе животных, которым вводили соединение согласно примеру 192 и Ab-1. В **таблице 22** показано действие соединения согласно примеру 192 и Ab-1 на указанные гены, при этом представленные значения отражают индексы PC1, определенные при анализе главных компонентов в подборке генов. Полученные результаты подтверждают факт целевого воздействия на TREM2 в микроглии при использовании

соединения согласно примеру 192 и Ab-1.

Таблица 21. Индексы профилирования по типу клеток после введения

Тип гена	Группа лечения		
	Носитель	Пр.192	Ab-1
Индекс микроглии	6,59 (0,108)	6,82 (0,090) *	7,01 (0,097) *
Индекс нейронов	8,82 (0,108)	8,81 (0,185)	8,76 (0,063)
Индекс астроцитов	8,82 (0,044)	8,86 (0,077)	8,78 (0,044)

Показанные данные соответствуют среднему индексу (стандартное отклонение).

*=p < 0,005, двусторонний t-критерий Стьюдента.

Таблица 22. Индексы профилирования по типу клеток после введения

Индекс пути	Группа лечения		
	Носитель	Пр.192	Ab-1
Адаптивный иммунный ответ	-1,01 (0,594)	0,639 (0,929) *	1,66 (0,400) *
Врожденный иммунный ответ	-0,984 (0,585)	0,490 (0,674) *	1,77 (0,418) *
Функция микроглии	-1,04 (0,827)	0,345 (0,908) *	2,07 (0,424) *
Сигнальная система цитокинов	-0,821 (0,564)	0,180 (0,514) *	1,75 (0,320) *
Клеточный цикл	-0,789 (0,351)	0,398 (0,414) *	1,41 (0,462) *

Показанные данные соответствуют среднему индексу (стандартное отклонение).

*=p < 0,005, двусторонний t-критерий Стьюдента.

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.

Hollingsworth, P., D. Harold, R. Sims, A. Gerrish, J. C. Lambert, M. M. Carrasquillo, R. Abraham, M. L. Hamshere, J. S. Pahwa, V. Moskva, 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. Sleegers, 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.

Liddelow, 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. Saïdo 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. Dulury, 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. Hernandez, 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. Ciamarella, 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. Fernandez, Y. A. Benito, H. Thonberg, C. Forsell, L. Lilius, A. Kinhult-Stahlbom, L. Kilander, R. Brundin, L. Concari, S. Helisalimi, 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. Champion, 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).

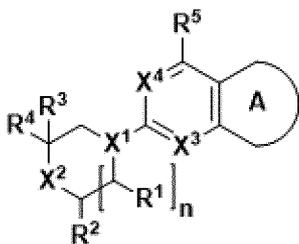
Yeh, F. L., Y. Wang, I. Tom, L. C. Gonzalez, M. Sheng (2016). "TREM2 Binds to Apolipoproteins, Including APOE and CLU/APOJ, and Thereby Facilitates Uptake of Amyloid-Beta by Microglia." *Neuron* **91**(2): 328-340.

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 Haplodeficiency 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

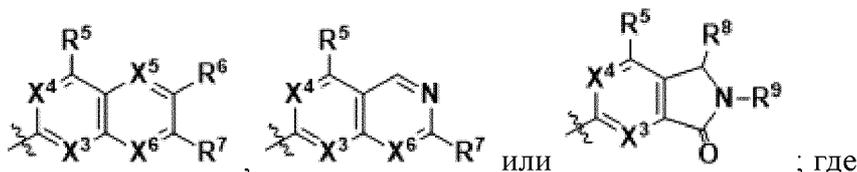
1. Соединение формулы I



I

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

кольцо А совместно с 6-членной системой колец, с которой оно конденсировано, образует бициклическую систему колец формулы



X¹ представляет собой СН или N;

X² представляет собой СН₂, СНF, CF₂, O или NH;

X³ представляет собой СН или N;

X⁴ представляет собой СН или N;

X⁵ представляет собой СН или N;

X⁶ представляет собой СН или N;

R¹ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R² представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R³ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R⁴ представляет собой C₁₋₆ 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-членная 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), -CN, C₂₋₄ алкенила, C₃₋₆ циклоалкила и C₃₋₆ гетероциклоалкила; причем

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

R⁵ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₈ спироалкил, C₅₋₈ трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-

членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или $-\text{OCH}_2-(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$,

причем C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, и

азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и $-\text{OCH}_2-(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$ дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси;

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

R^7 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил;

R^8 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^9 представляет собой H или C_{1-5} алкил; 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

4-(3-фтор-1-азетидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридином;

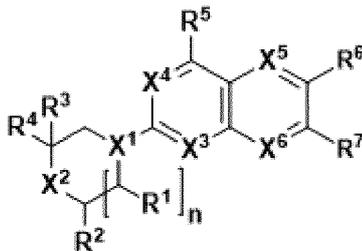
4-(3,3-дифтор-1-пиперидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридином;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидином;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-((цис-3-(трифторметил)циклобутил)метокси)пиридо[2,3-d]пиримидином; или

2-метил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-оном.

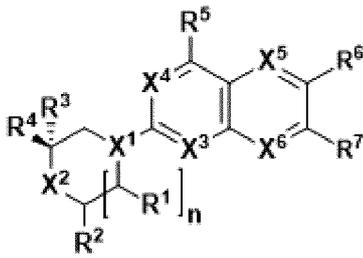
3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы II



II.

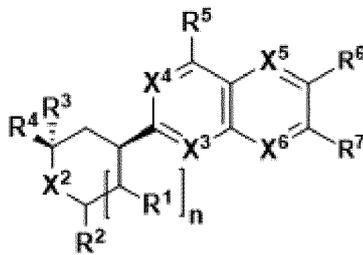
4. Соединение по п. 1 или п. 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая

соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы ПА



ПА.

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 ПБ



ПБ.

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 .

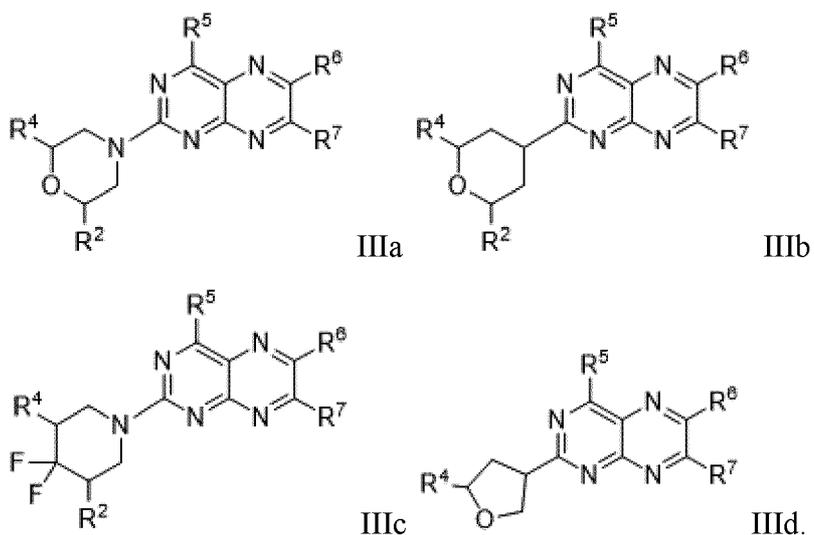
8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что X^2 представляет собой CH_2 , CF_2 или O .

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 .

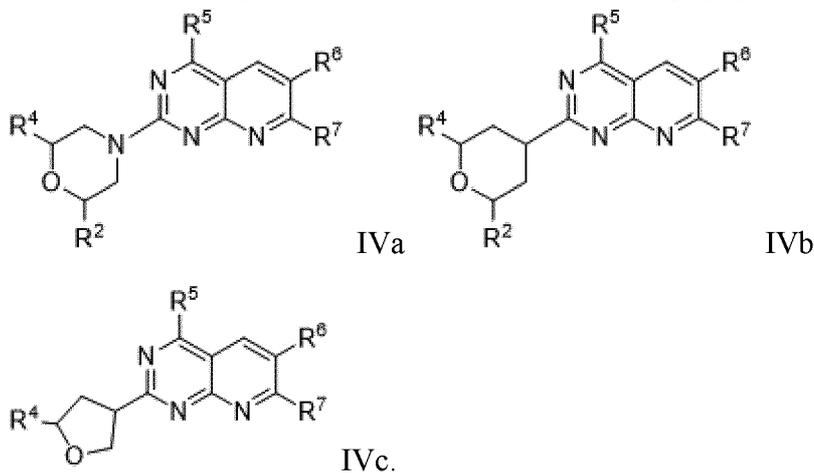
10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что X^3 представляет собой CH .

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что X^3 представляет собой N .

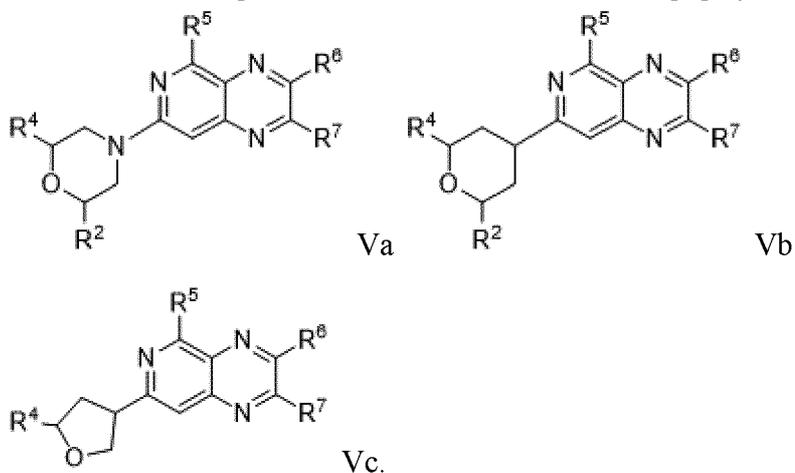
12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что X^4 представляет собой CH .



25. Соединение по любому из пп. 1-3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы IVa, IVb или IVc:

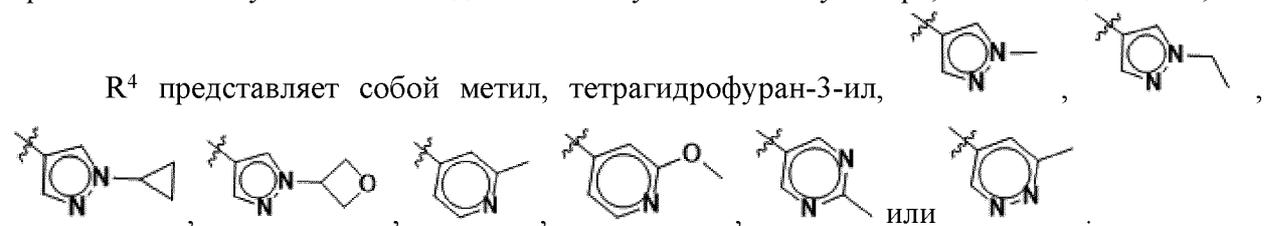


26. Соединение по любому из пп. 1-3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы Va, Vb или Vc:

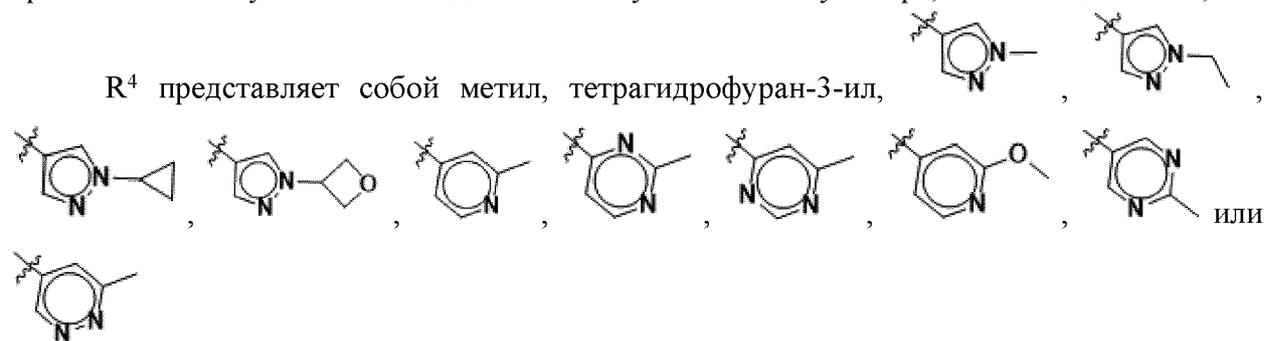


27. Соединение по любому из пп. 1-3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

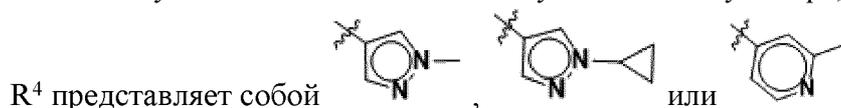
приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что



38. Соединение по любому из пп. 1-34 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что



39. Соединение по любому из пп. 1-34 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что



40. Соединение по любому из пп. 1-39 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

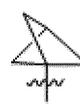
R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил, 6-членный гетероарил, азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил или $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил),

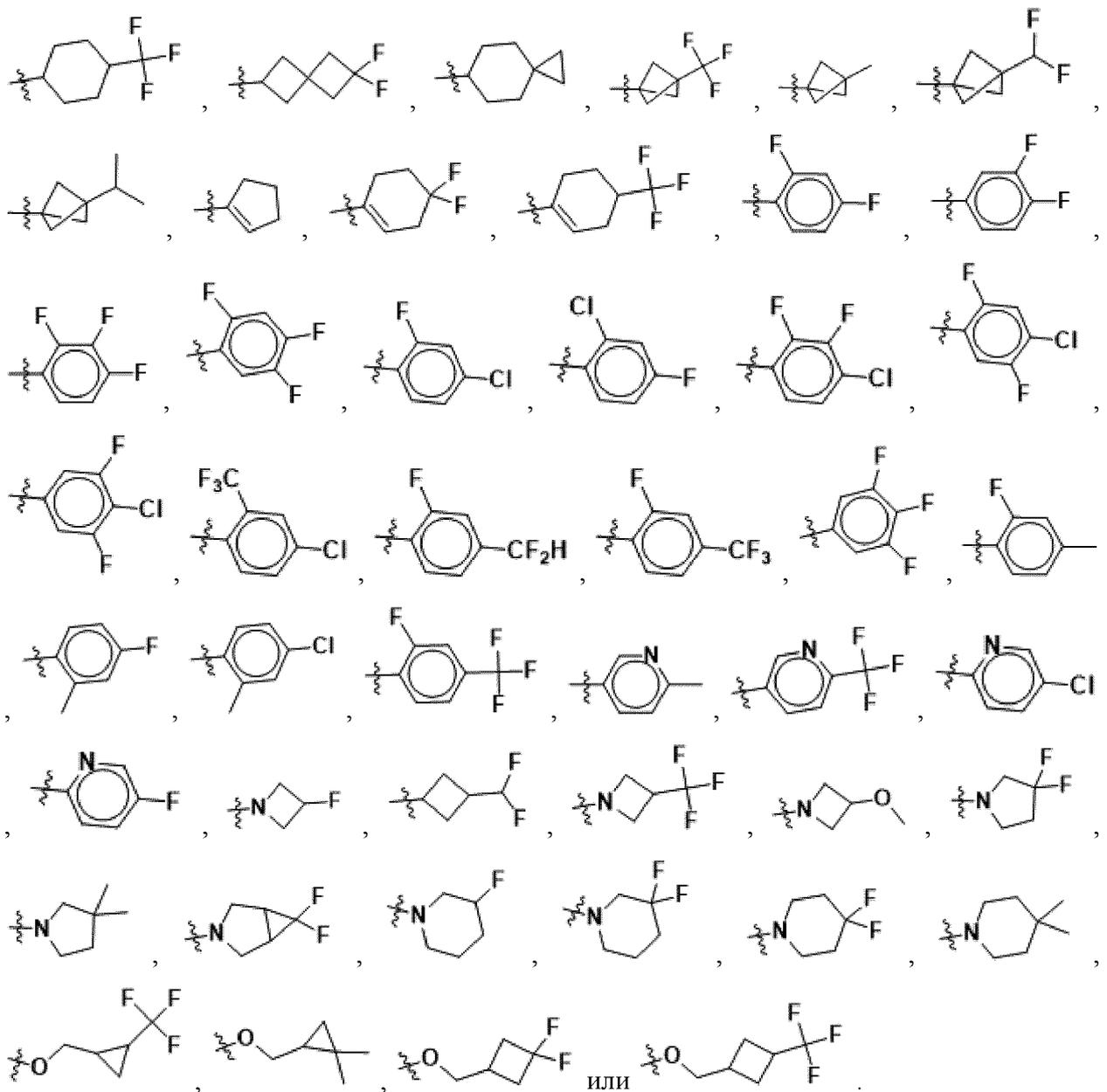
при этом C_{3-6} циклоалкил, C_{5-8} спироалкил, C_{5-8} трициклоалкил, циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, фенил и 6-членный гетероарил дополнительно необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, и

при этом азиридин-1-ил, пирролидин-1-ил, 3-азабицикло[3,1.0]гексан-3-ил, пиперидин-1-ил и $-OCH_2-(C_{3-6}$ циклоалкил) дополнительно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкокси.

41. Соединение по любому из пп. 1-39 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^5 представляет собой $-CH_2CH_2CF_3$, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный спиро[3,3]гептанил, необязательно замещенный

спиро[5,2]октанил, необязательно замещенный , необязательно замещенный



44. Соединение по любому из пп. 1-30 и 32-43 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^6 представляет собой H, хлор или метил.

45. Соединение по любому из пп. 1-30 и 32-43 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^6 представляет собой H, хлор или метил.

46. Соединение по любому из пп. 1-30 и 32-43 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^6 представляет собой H или метил.

47. Соединение по любому из пп. 1-46 или его таутомер, или фармацевтически

приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что R^7 представляет собой H, метил или этил.

48. Соединение по любому из пп. 1-46 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что R^7 представляет собой H или метил.

49. Соединение по любому из пп. 1, 2, 6-23 и 35-43 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^8 представляет собой H или метил.

50. Соединение по любому из пп. 1, 2, 6-23 и 31-43 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

R^9 представляет собой H, метил, этил или изопропил.

51. Соединение по любому из пп. 1-23 и 31-50 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

n равен 0.

52. Соединение по любому из пп. 1-23 и 31-50 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, отличающееся тем, что

n равен 1.

53. 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 фармацевтически приемлемую соль.

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

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метилптеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-5-пиримидинил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-(2-(тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2,4-дифторфенил)-7-метилптеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метилптеридин;

4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин;

7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

7-метил-2-((2R)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

4-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(3,4,5-трифторфенил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(6-(трифторметил)-3-пиридинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(6-метил-3-пиридинил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-6,7-диметилптеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R)-2-(2-метил-5-пиримидинил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-5-пиримидинил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-(2-(тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)птеридин;

4-((1R,5S)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(3-метокси-1-азетидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(3-(трифторметил)-1-азетидинил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилптеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-((3R)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R)-2-((3R)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R)-2-((3S)-тетрагидро-3-фуранил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметилптеридин;

4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(3,3,3-трифторпропил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(3,3,3-трифторпропил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

4-(цис-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(транс-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(6,6-дифторспиро[3,3]гептан-2-ил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(цис-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметилптеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметилптеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(6,6-дифторспиро[3,3]гептан-2-ил)-6,7-диметилптеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-6,7-диметил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2R)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

4-(цис-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(транс-3-(дифторметил)циклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

4-(6,6-дифторспиро[3,3]гептан-2-ил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропил)птеридин;

4-(4-хлор-2-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4-фтор-2-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(3,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2,3,4-трифторфенил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2,4,5-трифторфенил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-6,7-диметил-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)птеридин;

4-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-(4,4-диметил-1-пиперидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

- 4-((3R)-3-фтор-1-пиперидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;
- 4-((3S)-3-фтор-1-пиперидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;
- 4-(3,3-дифтор-1-пирролидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;
- 4-(3,3-диметил-1-пирролидинил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[3,4-b]пиразин;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[3,4-b]пиразин;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиразин;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиразин;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[3,4-b]пиразин;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(2-метокси-4-пиридинил)-4-морфолинил)-2-метилпиридо[3,4-b]пиразин;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[3,4-b]пиразин;
- 2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-5-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[3,4-b]пиразин;
- 7-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-диметил-5-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[3,4-b]пиразин;
- 2,3-диметил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-5-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[3,4-b]пиразин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2R)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2R)-2-(2-метил-5-пиримидинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

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

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

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

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

4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(2-фтор-4-метилфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

7-метил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

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

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

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

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

4-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропил)метокси)пиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(((1S)-2,2-диметилциклопропил)метокси)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-6,7-диметил-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(6-метил-4-пиридазинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

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

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-6-((2S)-2-метил-4-морфолинил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-этил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-(2-пропанил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((3S)-4,4-дифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)-6,7-диметилптеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((3R)-4,4-дифтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидинил)-6,7-диметилптеридин;

4-(4,4-дифтор-1-циклогексен-1-ил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-((4R)-4-(трифторметил)-1-циклогексен-1-ил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-((4S)-4-(трифторметил)-1-циклогексен-1-ил)птеридин;

4-(1-циклопентен-1-ил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-(3-оксетанил)-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[3,4-b]пиразин;

4-(4,4-диметилциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(цис-4-(трифторметил)циклогексил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(транс-4-(трифторметил)циклогексил)птеридин;

4-(4,4-дифторциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

4-циклогексил-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-4-(цис-4-метилциклогексил)-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-4-(транс-4-метилциклогексил)-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(спиро[2,5]октан-6-ил)птеридин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(4,4-дифторциклогексил)-6,7-диметилптеридин;

4-(4,4-дифторциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)птеридин;

4-циклопентил-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

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

7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(цис-4-(трифторметил)циклогексил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(4,4-дифторциклогексил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(цис-4-(трифторметил)циклогексил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-7-метил-4-(транс-4-(трифторметил)циклогексил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(3,3-дифторциклобутил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;

1-(4-хлор-2-фторфенил)-6-метил-3-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)изохинолин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-1,6-нафтиридин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(2-метокси-4-пиридирил)-4-морфолинил)-2-метил-1,6-нафтиридин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-7-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-2-метил-1,6-нафтиридин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридирил)-4-морфолинил)-1,6-нафтиридин;

- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-1,6-нафтиридин;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)хиназолин;
- 5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)хиназолин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-1,8-нафтиридин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-1,8-нафтиридин;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-1,8-нафтиридин;
- 8-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-b]пиразин;
- 8-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-b]пиразин;
- 8-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-b]пиразин;
- 8-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-6-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-b]пиразин;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)хиноксалин;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)хиноксалин;
- 5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)хиноксалин;
- 4-(транс-4-хлорциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)птеридин;
- 4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;
- 4-(2,4-дифторфенил)-7-этил-2-((2S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;
- 4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S)-2-(2-метил-4-пиридинил)-4-морфолинил)пиридо[2,3-d]пиримидин;
- 2-((2S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-морфолинил)-4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7-метилптеридин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-5-пиримидинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-5-пиримидинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4,4-дифторциклогексил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4,4-дифторциклогексил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S,4R)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6,7-диметилптеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6,7-диметилптеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин;

4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин;

4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин;

8-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-6-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин;

8-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-6-((2S,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин;

8-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-6-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин;

8-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-6-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин;

8-(2-фтор-4-метилфенил)-2,3-диметил-6-((2S,4R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин;

8-(2-фтор-4-метилфенил)-2,3-диметил-6-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-7-((2R,4S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[3,4-*b*]пиразин;

- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиазин;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиазин;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиазин;
- 5-(2,4-дифторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиазин;
- 5-(2-фтор-4-метилфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиазин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7-метилпиридо[2,3-d]пиримидин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2S,4R)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2R,4S)-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин;
- 4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;
- 4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;
- 4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;
- 4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;
- 6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;
- 6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-((2R,4S)-2-(2-метокси-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-диметилптеридин;
- 4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-5-пиримидинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;
- 4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;
- 4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)птеридин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S,6R)-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)птеридин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиразин;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиразин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2R,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-2-((2S,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(2,4-дифторфенил)-7-метил-2-((2S,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(2-фтор-4-метилфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

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

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

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

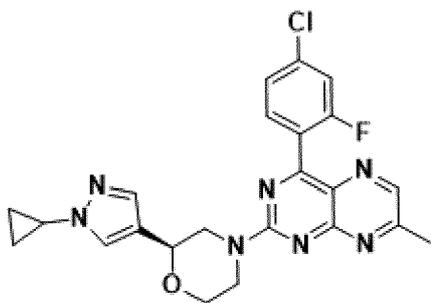
4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2S,4S)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

4-(2,4-дифторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4R)-2-(2-метил-4-пиридинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин;

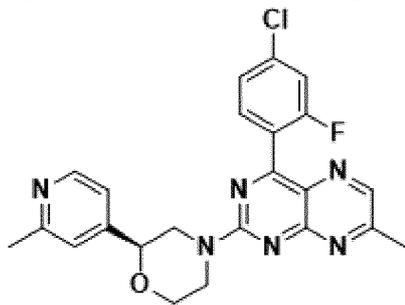
4-(4-хлор-2-фторфенил)-6,7-диметил-2-((2R,4S,6R)-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин; или

5-(4-хлор-2-фторфенил)-2,3-диметил-7-((2R,4S,6R)-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[3,4-b]пиразин.

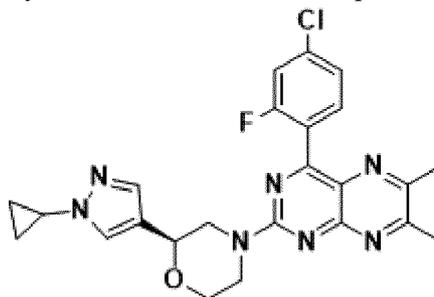
55. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



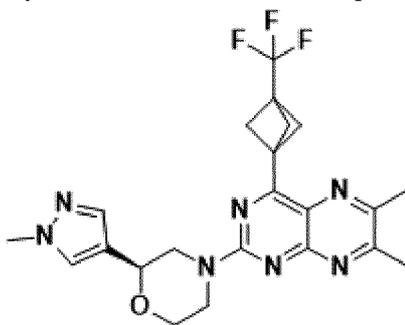
56. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



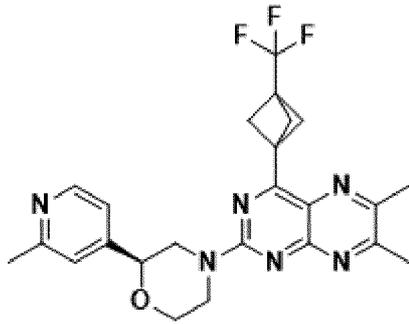
57. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



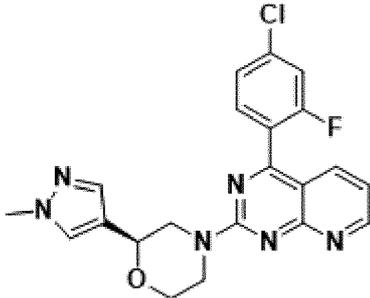
58. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



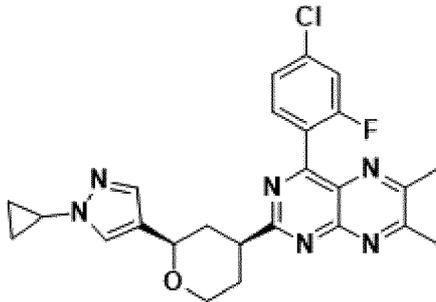
59. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



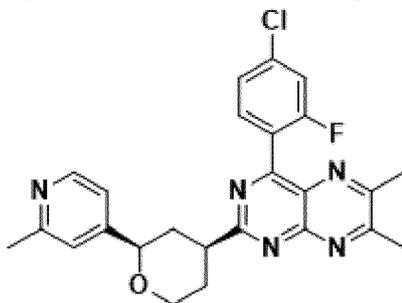
60. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



61. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



62. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



63. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-62 или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного таутомера и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

64. Соединение по любому из пп. 1-62 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция по п. 63 для применения в качестве лекарственного средства.

65. Соединение по любому из пп. 1-62 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция по п. 63 для применения для лечения или предотвращения состояния, связанного с потерей функции TREM2 человека.

66. Соединение по любому из пп. 1-62 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция по п. 63 для применения для лечения или предотвращения болезни Паркинсона, ревматоидного артрита, болезни Альцгеймера, болезни Насу-Хакола, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, прионной болезни или инсульта.

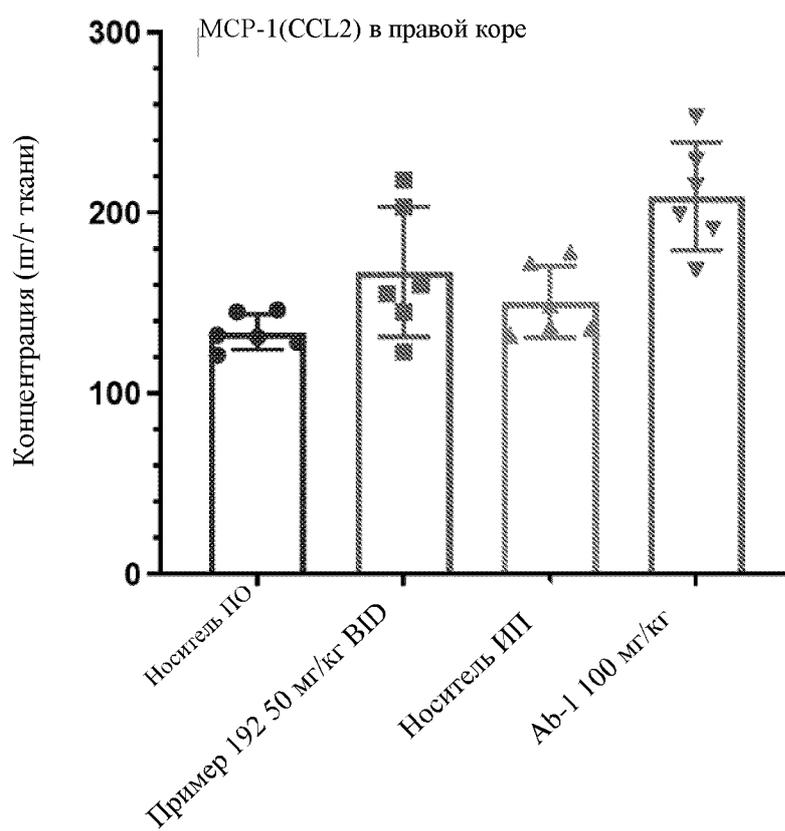
67. Применение соединения по любому из пп. 1-62 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции по п. 63 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения состояния, связанного с потерей функции TREM2 человека.

68. Применение соединения по любому из пп. 1-62 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции по п. 63 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения болезни Паркинсона, ревматоидного артрита, болезни Альцгеймера, болезни Насу-Хакола, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, прионной болезни или инсульта.

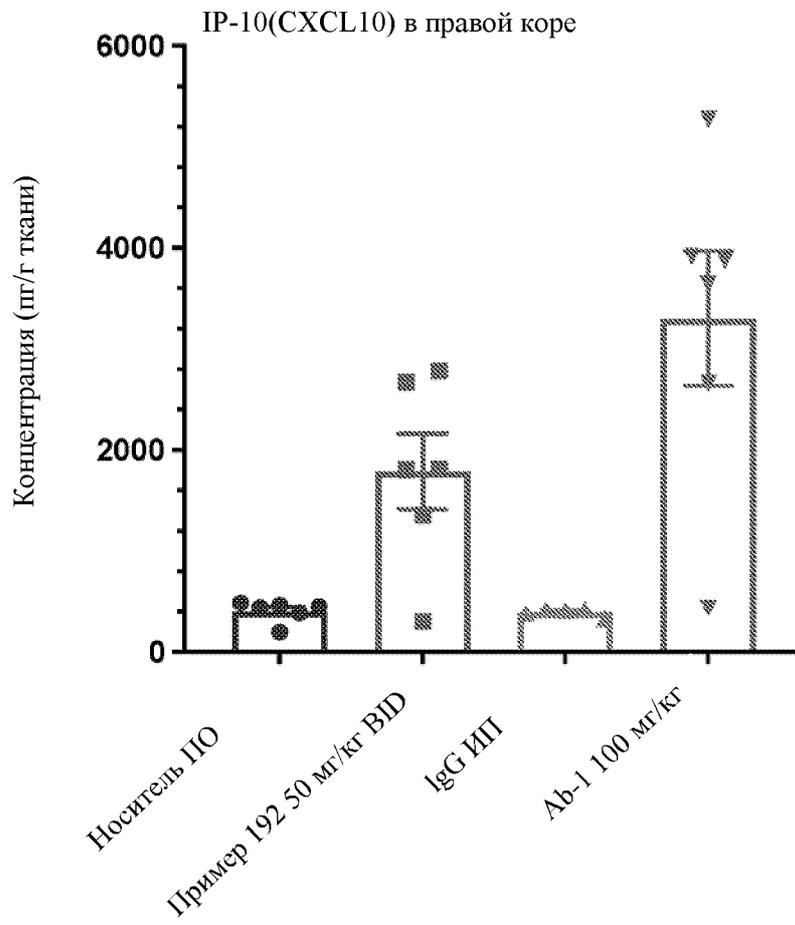
69. Способ лечения или предотвращения состояния, связанного с потерей функции TREM2 человека, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-62 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера.

70. Способ лечения или предотвращения болезни Паркинсона, ревматоидного артрита, болезни Альцгеймера, болезни Насу-Хакола, 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. 1-62 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера.

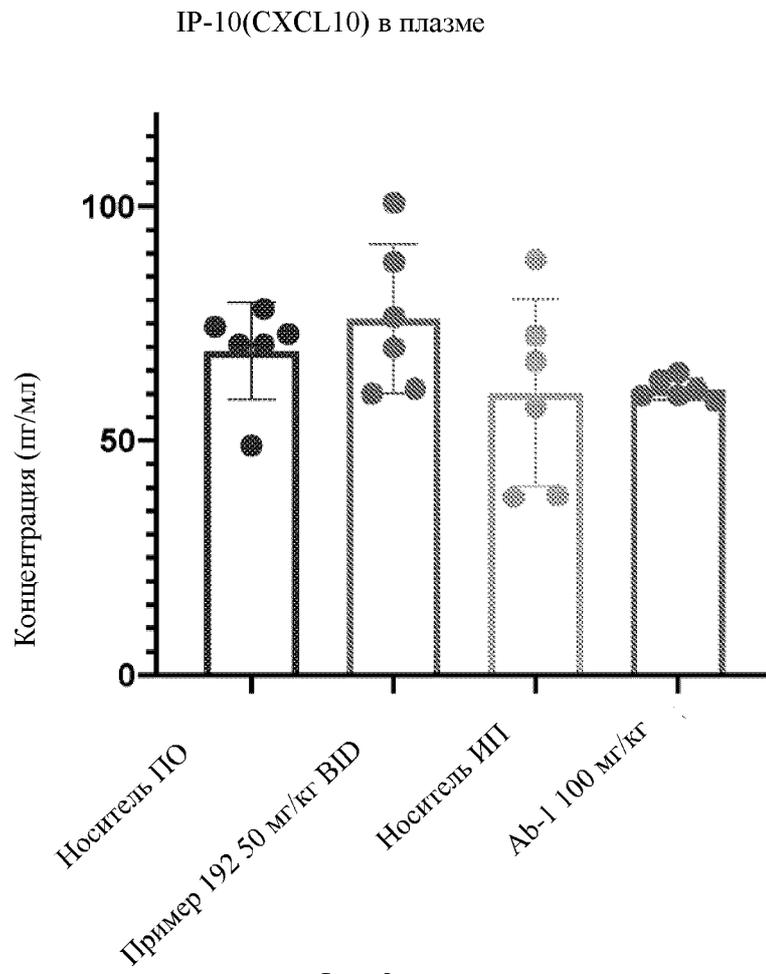
По доверенности



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3