

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390602 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.07

(22) Дата подачи заявки
2021.08.17

(51) Int. Cl. C07D 487/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) PCT/CN2020/109491;
PCT/CN2021/075195

(32) 2020.08.17; 2021.02.04

(33) CN

(86) PCT/CN2021/112983

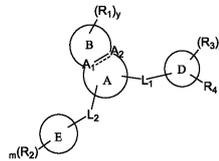
(87) WO 2022/037568 2022.02.24

(71) Заявитель:
БЕТТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО.,
ЛТД (CN)

(72) Изобретатель:
Сюй Сяофэн, Гао Цзиньхэн, Жун
Хунфэй, Сун Сичжэнь, Чэнь Цзе, Лю
Сянюн, Шэнь Хунлин, Го Цзин, Янь
Дань, Лань Хун, Дин Лемин, Ван
Цзябин (CN)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Предложены соединения, имеющие структурную формулу (I), фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и их применение. Данные соединения полезны для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности симптомов таких заболеваний или расстройств, как рак.



A1

202390602

202390602

A1

БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Настоящее изобретение относится к новым соединениям общей формулы (I), описанным и определенным в данной заявке. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и
10 применению указанных соединений для лечения или профилактики заболеваний, в частности, рака, предраковых синдромов, врожденных заболеваний и гиперпролиферативных расстройств.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В обычных обстоятельствах динамический баланс между пролиферацией и апоптозом клеток поддерживает нормальный размер тканей и органов и
15 стабильность внутренней среды организма. Когда пролиферация или апоптоз клеток выходят из-под контроля, может произойти злокачественное перерождение клеток. Сигнальный путь Hippo представляет собой путь, подавляющий рост клеток. Он регулирует баланс между пролиферацией и апоптозом клеток с использованием каскада киназ, состоящего из большого числа факторов-
20 онкосупрессоров. Он играет ключевую роль на ранних стадиях развития эмбриона, в поддержании размера и регенерации органов и так далее.

Первоначально путь Hippo был открыт у дрозофилы как основной путь развития, регулирующий размер органов, и позже было обнаружено, что он консервативен у млекопитающих. В случае млекопитающих представители
25 сигнального пути Hippo могут быть разделены на три части: расположенные выше по течению в каскаде регуляторные элементы (мерлин/NF2 (нейрофибромин 2), G-белок-связанные рецепторы (GPCR) и т.д.), расположенные в центральной части киназного каскада (MST1/2 (ste20-подобная киназа 1/2 млекопитающих), LATS1/2 (близкий гомолог-супрессор опухоли; large tumor suppressor homolog 1/2) и
30 регуляторные белки SAV1 (от англ. Salvador) и MOB (от англ. Mps one binder)) и расположенные ниже по течению в каскаде эффекторные молекулы YAP/TAZ (Yes-ассоциированный белок/транскрипционный коактиватор с PDZ-связывающим мотивом). Онкосупрессорный белок нейрофибромин 2 (NF2/мерлин) или другие расположенные выше по течению в каскаде сигнальные молекулы активируют
35 комплекс киназ(ы) MST1/2 и каркасного белка SAV1. Активированный MST1/2

стимулирует фосфорилирование LATS1/2 и MOB. После этого фосфорилированный LATS1/2 способен регулировать этот путь посредством фосфорилирования YAP/TAZ. Фосфорилированные белки YAP/TAZ связываются с белком 14-3-3 и содержащим бета-трансдукциновые повторы белком (β -TrCP), которые опосредуют удержание в цитоплазме и протеасомную деградацию YAP/TAZ, соответственно.

Нефосфорилированные в цитоплазме YAP/TAZ перемещаются в ядро и служат в качестве транскрипционных коактиваторов для доменов 1-4 факторов усиления транскрипции (TEAD1-4). Различные цитокины, в том числе фактор роста соединительной ткани (CTGF), обогащенный цистеином ангиогенный индуктор 61 (CYR61), домен 1 с анкириновым повтором (ANKRD1), белок 5, содержащий бакуловирусный IAP-повтор (BIRC5; IAP означает ингибитор апоптоза), нейротрофический фактор головного мозга и фактор 1 роста фибробластов действуют в качестве расположенных ниже по течению в субстратов для стимуляции YAP/TAZ. Являясь прямым геном-мишенью для YAP/TAZ, CTGF может стимулировать пролиферацию и закоривание клеток для независимого роста.

У человека ген YAP локализован на хромосоме 11q13 и широко экспрессирован в различных тканях за исключением клеток периферической крови. Белок YAP содержит несколько доменов и специфические аминокислотные последовательности, включая TEAD-связывающий участок, два WW-домена, N-концевой пролин-обогащенный домен, C-концевой PDZ-связывающий мотив, мотив, связывающийся со структурно гомологичным доменом 3 онкобелка Src (SH3), биспиральный домен и домен активации транскрипции. YAP имеет два подтипа: YAP1 и YAP2. YAP1 содержит один WW-домен, а YAP2 содержит два WW-домена. WW-домен специфически распознает мотив PPXY (где P означает пролин, X означает любую аминокислоту, а Y означает тирозин) для опосредования образования транскрипционных комплексов. YAP2 является основной формой YAP и обладает более сильной активностью в отношении регуляции транскрипции, чем YAP1. Помимо этого, TAZ гомологичен YAP, имеет такие же домены и выполняет такие же функции, что и YAP, но не имеет пролин-обогащенного домена и второго WW-домена.

TEAD семейство представляет собой наиболее важный транскрипционный фактор для YAP и TAZ. Мутация ключевого сайта в TEAD, особенно, ассоциированная с доменами, связывающимися с YAP и TEAD, значительно подавляет экспрессию и функцию YAP-индуцированных генов. Транскрипционные

факторы семейства TEAD у человека насчитывают четыре члена TEAD1/2/3/4, обладающих высокой гомологией. TEAD имеют домен, связывающий TEA (фактор усиления транскрипции), на N-конце, который служит в качестве сайта для связывания с промотором транскрипции ДНК, и сайт связывания с YAP/TAZ на C-конце. N-Концевой домен YAP/TAZ оборачивается вокруг C-концевого домена TEAD, образуя сферическую структуру. Область связывания YAP/TAZ и TEAD разделена на три соприкасающиеся поверхности. Соприкасающаяся поверхность 1 опосредована семью межмолекулярными водородными связями между пептидными остовами β 1-листа YAP и β 7-листа TEAD, образующими антипараллельный β -лист. Соприкасающаяся поверхность 2 формируется посредством α 1-спирали YAP, которая находится близко к канавке, образованной α 3- и α 4-спиралями TEAD. В соприкасающейся поверхности 3 Ω -петля YAP взаимодействует с глубоким карманом, образованным β 4-, β 11-, β 12-листами, α 1- и α 4-спиралями TEAD.

Обычно YAP/TAZ индуцируются только в определенных тканях и при определенных условиях (таких как развитие, заживление ран и т.д.). Уровень экспрессии в других тканях низкий. Описано, что некая мутация в компонентах передачи сигнала Hippo запускает гиперактивацию YAP/TAZ, приводящую к аномальной пролиферации клеток. Исследования показали, что при таких видах рака, как рак легких, печени, поджелудочной железы, молочной железы и т.д., часто встречается гиперактивация YAP/TAZ, происходящая после нарушения регуляции пути Hippo.

При изучении раковых стволовых клеток различных солидных опухолей обнаружено, что YAP/TAZ способствует выживанию раковых стволовых клеток и тесно связан с метастазированием опухоли и механизмами лекарственной устойчивости, а также способствует возникновению и развитию ряда опухолей. В процессе лекарственной терапии химиотерапевтическими средствами возможно влияние воздействующих на микротрубочки лекарственных средств, антиметаболитов и повреждающих ДНК агентов и т.д. на сигнальный путь Hippo, приводящее к активации и транскрипции YAP/TAZ и, следовательно, к лекарственной устойчивости. Гиперактивность YAP/TAZ может вызывать высокий уровень экспрессии множества переносчиков лекарственных средств, которые могут транспортировать лекарственные средства за пределы клетки, а также может приводить к повышению уровня антиапоптотических белков, таких как Bcl (продукт гена В-клеточной лимфомы) и сурвивин, и подавлять апоптоз клеток.

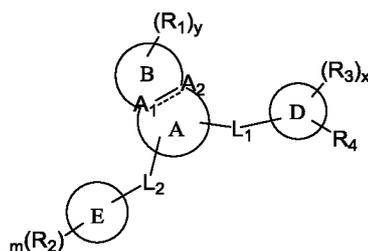
Многими исследованиями доказано, что лиганд 1 белка программируемой клеточной смерти (PD-L1) является прямой транскрипционной мишенью для YAP/TAZ. В активированном состоянии YAP/TAZ может усиливать экспрессию PD-L1. Между тем, он также может индуцировать экспрессию таких цитокинов, как интерлейкин-6 (IL-6), колониестимулирующий фактор 1-3 (CSF1-3), фактор некроза опухоли альфа (TNFA), IL-3, CXС-хемокиновый лиганд 1/2 (CXCL1/2), СС-хемокиновый лиганд 2 (CCL2) и т.д., способствуя рекрутменту и поляризации миелоидных супрессорных клеток (MDSC) и инактивируя Т-клетки или вызывая апоптоз Т-клеток. В других исследованиях показано, что отрицательная регуляция сигнального пути Hippo приводит к активации YAP/TAZ, что также является основным механизмом множественной целевой лекарственной устойчивости. Транскрипция, активируемая под действием YAP/TAZ, может преодолевать устойчивость, связанную с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), посредством многих механизмов. Например, усиленная экспрессия киназ подсемейства AXL опосредует устойчивость немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) к ингибиторам EGFR; ингибирование проапоптотического белка Bmf (Bcl-2-модифицирующего фактора) опосредует устойчивость к ингибиторам EGFR/MEK (митоген-активируемой или внеклеточной сигнал-регулируемой киназы); активация сигнального пути, опосредуемого фосфатидилинозитол-3-киназой/протеинкиназой В (PI3K/AKT), приводит к уклонению от терапии направленного действия. YAP-активированная транскрипция также может опосредовать устойчивость к ингибиторам киназы типа В, индуцирующей быстро прогрессирующую фибросаркому (BRAF), продукта вирусного онкогена саркомы крыс Кирстена (KRAS) и митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK). Действие YAP/TAZ связано не только с лекарственной устойчивостью, исследованиями показано, что амплификация гена YAP связана со стимулированием рецидива рака толстой кишки и рака поджелудочной железы.

Соответственно, путь Hippo играет важную роль в регуляции размера органов или тканей. Он связан со многими аспектами онкогенеза, включая пролиферацию клеток, дифференцировку клеток, апоптоз клеток, конкуренцию клеток, регенерацию тканей, метастазирование рака и устойчивость к терапии рака. Нарушение регуляции пути Hippo может приводить к высокой степени экспрессии и активации YAP/TAZ в цитоплазме и клеточном ядре, что может вызывать развитие и метастазирование опухоли и даже лекарственную устойчивость. Нарушение взаимодействия YAP/TAZ-TEAD может подавить онкогенные свойства YAP/TAZ.

Таким образом, выбор ингибитора белок-белкового взаимодействия между YAP/TAZ и TEAD является обоснованным для лечения этих раковых заболеваний.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 5 Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереоизомеру, таутомеру, фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, хелату, нековалентному комплексу или сольвату,



Формула (I)

- 10 где

==== представляет собой одинарную связь или двойную связь;

A₁ и A₂ независимо представляют собой C или N;

- кольцо B выбрано из группы, состоящей из C₅₋₆арила, C₅₋₆циклоалкила, 5-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила, причем 5-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O;

- кольцо A выбрано из группы, состоящей из C₅₋₆арила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклила, причем 5-6-членный гетероарил и 5-6-членный гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, при этом каждый C₅₋₆арил, 5-6-членный гетероарил и 5-6-членный гетероциклил возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, =NH, гидроксила, галогена, CN, групп -NH(C₁₋₆алкил), -NH(C₁₋₆алкил), -N(C₁₋₆алкил)₂, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкоксил, C₁₋₆галогеналкоксил, -OC(=O)R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)OR_a, -C(=O)R_c, -S(=O)R_b, -S(=O)₂R_b, -S(=O)NR_aR_b, -S(=O)₂NR_aR_b;

- L₁ представляет собой связь, -O-, -S-, -NR_a-, -(CH₂)_t-, -(CH₂)_t-NR_a-, -NR_a-(CH₂)_t-, -(CH₂)_t-O-, -O-(CH₂)_t-, -C(=O)-, -C(=O)NR_a- или -NR_a-C(=O)-;

- кольцо E представляет собой C₅₋₆арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₈циклоалкил или 4-8-членный гетероциклил, причем 5-10-членный гетероарил и

4-8-членный гетероцикл ил содержат 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O;

L_2 представляет собой связь, -O-, -S-, -NH-, $-(CH_2)_t-O-$, $-O-(CH_2)_t-$, $-C(=O)-$, $-C_{1-4}$ алкилен, $-C_{2-4}$ алкенилен или $-C_{2-4}$ алкинилен;

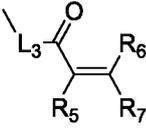
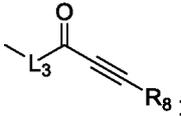
5 кольцо D представляет собой C_{5-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил или 4-10-членный гетероцикл ил, причем 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероцикл ил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O;

R_1 представляет собой H, оксо, гидроксил, галоген, CN, $-NO_2$, $-NR_dR_e$,
 10 C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкоксил, $-C(=O)NR_aR_b$,
 $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)R_c$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$, $-O-C(=O)-R_a$,
 $-O-C(=O)-NR_aR_b$, C_{1-6} галогеналкоксил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл ил,
 C_{5-6} арил или 5-6-членный гетероарил, при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил,
 C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкоксил, C_{3-6} циклоалкил,
 15 3-6-членный гетероцикл ил, C_{5-6} арил и 5-6-членный гетероарил возможно замещен
 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, CN,
 галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила,
 $-NR_aR_b$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)R_a$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$,
 $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, C_{1-4} галогеналкоксила, C_{3-6} циклоалкила,
 20 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{5-6} арила и 5-6-членного гетероарила; причем 5-
 6-членный гетероарил, 3-6-членный гетероциклоалкил и 3-6-членный гетероцикл ил
 возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O;

R_2 представляет собой H, гидроксил, галоген, CN, $-NO_2$, $-NR_aR_b$, оксо,
 $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)R_a$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$,
 25 $-NR_aC(=O)R_b$, SF_5 , C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил,
 C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл ил, содержащий 1, 2
 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; при этом каждый C_{1-6} алкил,
 C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил, C_{3-6} циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл ил
 возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы,
 30 состоящей из $-OR_a$, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-NR_aR_b$, оксо,
 $-OC(=O)R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)R_a$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$,
 $-S(=O)_2NR_aR_b$ и $-NR_aC(=O)R_b$;

R_3 представляет собой H, оксо, галоген, $-OR_a$, CN, $-NO_2$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$,
 $-C_{1-4}$ алкилен- $-NR_aR_b$, $-C_{1-4}$ алкилен- $-NR_aC(=O)R_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_a$,
 35 $-C(=O)OR_a$,

- $-C(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$, $-C_{1-4}$ алкилен-
 $C(=O)NR_aR_b$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил,
 C_{1-6} галогеналкоксил, 3-6-членный гетероцикл, C_{3-6} циклоалкил, C_{5-6} арил или 5-6-
 5 членный гетероарил, причем 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл
 возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; при
 этом каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкоксил,
 C_{1-6} галогеналкоксил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл, C_{5-6} арил и 5-6-
 членный гетероарил возможно замещен 0-3 заместителями, независимо
 выбранными из группы, состоящей из оксо, гидроксил, галогена, CN, $-NO_2$,
 10 C_{1-6} алкила, групп $-C_{1-4}$ алкилен-OH, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкоксил, $-S(=O)R_b$,
 $-S(=O)_2R_b$, $-NR_aR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_b$,
 $-NR_aC(=O)R_b$, $-C_{1-4}$ алкилен- NR_aR_b , $-C_{1-4}$ алкилен- $NR_aC(=O)R_b$, C_{1-4} алкилен-
 $C(=O)NR_aR_b$, $-C_{1-4}$ алкилен-OH, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил,
 C_{5-6} арил и 5-6-членный гетероарил;

- 15 R_4 представляет собой  или ;
 L_3 представляет собой связь, $-NR_a-$, $-(CH_2)_t-NR_a-$, $-C_{4-6}$ гетероцикл или
 $-C_{4-6}$ циклоалкил- NR_a- ;

- R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена,
 $-OR_a$, CN, $-NR_aR_b$, групп $-C_{1-6}$ алкилен- NR_aR_b , $-C_{1-6}$ алкилен- R_c , C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил,
 20 C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкоксил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-
 членный гетероцикл, C_{5-6} арил и 5-6-членный гетероарил, при этом каждый
 C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкоксил,
 C_{1-6} галогеналкоксил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл, C_{5-6} арил и 5-6-
 членный гетероарил возможно замещен 0-4 заместителями, независимо
 25 выбранными из группы, состоящей из OH, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-4} алкенила,
 C_{2-4} алкинила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила, $-NR_aR_b$, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-
 членного гетероцикла, C_{5-6} арила и 5-6-членного гетероарила, причем 5-6-
 членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл возможно содержат 1, 2 или 3
 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O;

- 30 R_a и R_b независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, гидроксил, галогена,
 C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-
 членного гетероциклоалкила, C_{5-6} арила и 5-6-членного гетероарила, при этом
 каждый C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкоксил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил,

С₅₋₆арил и 5-6-членный гетероарил возможно замещен 0-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, -ОН, оксо, С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₁₋₆галогеналкила, С₁₋₃алкоксила, С₁₋₃галогеналкоксила и С₅₋₆арила; причем 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклоалкил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O;

R_c представляет собой 3-6-членный гетероцикл, возможно замещенный 0-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, -ОН, оксо, С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₁₋₆галогеналкила, С₁₋₃алкоксила и С₁₋₃галогеналкоксила;

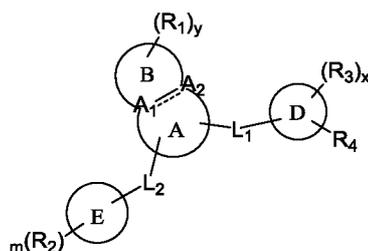
R_d и R_e независимо выбраны из группы, состоящей из С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₁₋₆галогеналкила, С₁₋₆алкоксила, -C(=O)NR_fR_f, -C(=O)OR_f, -O-C(=O)R_f, -C(=O)R_f, -S(=O)R_f, -S(=O)₂R_f, -S(=O)NR_fR_f, -S(=O)₂NR_fR_f, групп -С₁₋₄алкилен-NR_fR_f, -С₁₋₄алкилен-NR_fC(=O)R_f, -С₁₋₄алкилен-C(=O)NR_fR_f;

R_f представляет собой H, С₁₋₆алкил, С₂₋₆алкинил, С₁₋₆галогеналкил, С₁₋₆галогеналкоксил или С₁₋₆алкоксил;

t равно 1, 2, 3 или 4;

x, y и m независимо равны 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

В некоторых воплощениях предложены соединения формулы (I-1) или их стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс или сольват,



Формула (I-1)

где

----- представляет собой одинарную связь или двойную связь;

A₁ и A₂ независимо представляют собой C или N;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из С₅₋₆арила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из С₅₋₆арила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероцикла, причем 5-6-членный гетероарил и 5-6-

членный гетероцикл содержат 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, при этом 5-6-членный гетероцикл и 5-6-членный гетероарил возможно и независимо замещены одной или несколькими группами $\overset{\xi}{=}\text{O}$ и/или $\overset{\xi}{=}\text{NH}$;

5 L_1 представляет собой связь, -O-, -S-, -NH-, $-(\text{CH}_2)_t$ -, $-(\text{CH}_2)_t\text{O}$ -, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t$ -, $-\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ - или $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -;

кольцо E представляет собой C_{5-6} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-8} циклоалкил или 4-8-членный гетероцикл, причем 5-10-членный гетероарил и 4-8-членный гетероцикл содержат 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O;

10 L_2 представляет собой связь, -O-, -S-, -NH-, $-(\text{CH}_2)_t\text{O}$ -, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t$ -, $-\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{C}_{1-4}$ алкилен, $-\text{C}_{2-4}$ алкенилен или $-\text{C}_{2-4}$ алкинилен;

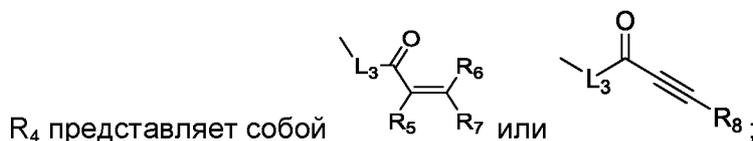
15 кольцо D представляет собой C_{5-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил или 4-10-членный гетероцикл, причем 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероцикл содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O;

R_1 представляет собой H, оксо, гидроксил, галоген, CN, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$, C_{1-6} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_c$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$, C_{1-4} галогеналкоксил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл, C_{5-6} арил или 5-6-членный гетероарил, при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, C_{1-4} галогеналкоксил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл, C_{5-6} арил и 5-6-членный гетероарил возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, C_{1-4} галогеналкоксила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{5-6} арила и 5-6-членного гетероарила; причем 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O;

30 R_2 представляет собой H, гидроксил, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; при этом каждый C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} алкоксил, C_{3-6} циклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил возможно замещен 0-3

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галоген, CN и C₁₋₄ алкил;

R₃ представляет собой H, оксо, галоген, CN, -NO₂, -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -C₁₋₄алкилен-NR_aR_b, -C₁₋₄алкилен-NR_aC(=O)R_b, -C(=O)R_b, -OC(=O)R_a, -C(=O)OR_a,
 5 -C(=O)NR_aR_b, -S(=O)R_b, -S(=O)₂R_b, -S(=O)NR_aR_b, -S(=O)₂NR_aR_b, -C₁₋₄алкилен-C(=O)NR_aR_b, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкоксил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₄галогеналкоксил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C₃₋₆циклоалкил, C₅₋₆арил или 5-6-членный гетероарил, причем 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклоалкил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо
 10 выбранных из N, S и O; при этом каждый C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкоксил, C₁₋₄галогеналкоксил, C₃₋₆циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C₅₋₆арил и 5-6-членный гетероарил возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, гидроксила, галогена, CN, -NO₂, C₁₋₆алкила, групп -C₁₋₄алкилен-OH, C₁₋₆галогеналкил,
 15 C₁₋₆алкоксил, -S(=O)R_b, -S(=O)₂R_b, -NR_aR_b, -C(=O)R_b, -OC(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -NR_aC(=O)R_b, -C(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -C₁₋₄алкилен-NR_aR_b, -C₁₋₄алкилен-NR_aC(=O)R_b, C₁₋₄алкилен-C(=O)NR_aR_b, -C₁₋₄алкилен-OH, C₃₋₆циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C₅₋₆арил и 5-6-членный гетероарил;



20 L₃ представляет собой связь, -NH-, -(CH₂)_t-NH-, -C₄₋₆гетероциклил или -C₄₋₆циклоалкил-NH-;

R₅, R₆, R₇ и R₈ независимо выбраны из H, галогена, CN, -NR_aR_b, групп -C₁₋₆алкилен-NR_aR_b, -C₁₋₆алкилен-R_c, C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил, C₂₋₄алкинил, C₁₋₄алкоксил, C₃₋₆циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C₅₋₆арил и 5-6-членный гетероарил, при этом каждый C₁₋₆алкил, C₂₋₄алкенил, C₂₋₄алкинил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкоксил, C₁₋₄галогеналкоксил, C₃₋₆циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C₅₋₆арил и 5-6-членный гетероарил возможно замещен 0-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, CN, галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкоксила,
 30 -NR_aR_b, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C₅₋₆арила и 5-6-членного гетероарила, причем 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклоалкил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O;

R_a и R_b независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, гидроксила, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{5-6} арила и 5-6-членного гетероарила, при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкоксил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C_{5-6} арил и 5-6-членный гетероарил возможно замещен 0-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, -ОН, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-3} алкоксила, C_{1-3} галогеналкоксила и C_{5-6} арила; причем 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклоалкил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O;

R_c представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил, возможно замещенный 0-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, -ОН, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-3} алкоксила или C_{1-3} галогеналкоксила;

t равно 1, 2, 3 или 4;

x, y и m независимо равны 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

В некоторых воплощениях кольцо В выбрано из группы, состоящей из C_{5-6} арила, C_{5-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома N, и 5-6-членного гетероциклила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, S, O.

В некоторых воплощениях кольцо В выбрано из группы, состоящей из C_{5-6} арила, C_{5-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома N, и 5-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома O, при этом 5-6-членный гетероарил и 5-6-членный гетероциклил возможно и независимо замещены одной или несколькими группами $\overset{\zeta}{=}\overset{\zeta}{C}=\overset{\zeta}{O}$ или $\overset{\zeta}{=}\overset{\zeta}{C}=\overset{\zeta}{N}H$.

В некоторых воплощениях кольцо В выбрано из группы, состоящей из фенила, циклогексила, 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома N, и 6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома O.

В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой C_{5-6} арил, оксо-замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома N.

В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой C_{5-6} арил, оксо-замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома N.

В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N.

В некоторых воплощениях кольцо В представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома N, при этом 6-членный гетероарил возможно замещен одной или несколькими группами $\begin{matrix} \xi \\ \text{=}\xi\text{=O} \\ \xi \end{matrix}$ или $\begin{matrix} \xi \\ \text{=}\xi\text{=NH} \\ \xi \end{matrix}$.

В некоторых воплощениях кольцо А выбрано из группы, состоящей из C_{5-6} арила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклила, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, при этом 5-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил возможно и независимо замещены одной или несколькими группами $\begin{matrix} \xi \\ \text{=}\xi\text{=O} \\ \xi \end{matrix}$ или $\begin{matrix} \xi \\ \text{=}\xi\text{=NH} \\ \xi \end{matrix}$.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой C_{5-6} арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероциклил, причем 5-6-членный гетероарил и 5-6-членный гетероциклил содержат 1, 2 или 3 гетероатома N, при этом 5-6-членный гетероарил и 5-6-членный гетероциклил возможно и независимо замещены одной или несколькими группами $\begin{matrix} \xi \\ \text{=}\xi\text{=O} \\ \xi \end{matrix}$ или $\begin{matrix} \xi \\ \text{=}\xi\text{=NH} \\ \xi \end{matrix}$.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой C_{5-6} арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероциклил, причем 5-6-членный гетероарил и 5-6-членный гетероциклил содержат 1 или 2 гетероатома N, при этом 5-6-членный гетероарил и 5-6-членный гетероциклил возможно и независимо замещены одной или несколькими группами $\begin{matrix} \xi \\ \text{=}\xi\text{=O} \\ \xi \end{matrix}$ или $\begin{matrix} \xi \\ \text{=}\xi\text{=NH} \\ \xi \end{matrix}$.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероциклил, причем 5-6-членный гетероарил и 5-6-членный гетероциклил содержат 1, 2 или 3 гетероатома N, при этом 5-6-членный гетероарил и 5-6-членный гетероциклил возможно и независимо замещены одной или несколькими группами $\begin{matrix} \xi \\ \text{=}\xi\text{=O} \\ \xi \end{matrix}$ или $\begin{matrix} \xi \\ \text{=}\xi\text{=NH} \\ \xi \end{matrix}$.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома N, при этом 5-6-членный гетероарил возможно может быть замещен одной или несколькими группами $\begin{matrix} \xi \\ \text{=}\xi\text{=O} \\ \xi \end{matrix}$ или $\begin{matrix} \xi \\ \text{=}\xi\text{=NH} \\ \xi \end{matrix}$.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома N, при этом 5-6-членный гетероарил возможно может быть замещен одной или несколькими группами $\begin{matrix} \xi \\ \text{---} \\ \xi \end{matrix} \text{=O}$

или $\begin{matrix} \xi \\ \text{---} \\ \xi \end{matrix} \text{=NH}$.

5 В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой C₆фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома N.

В некоторых воплощениях кольцо Е представляет собой C₅₋₆арил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₈циклоалкил или 4-8-членный гетероциклил, при этом 5-6-членный гетероарил и 4-8-членный гетероциклил содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O.

В некоторых воплощениях кольцо Е представляет собой C₃₋₈циклоалкил, C₅₋₆арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O.

15 В некоторых воплощениях кольцо Е представляет собой C₃₋₆циклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O.

В некоторых воплощениях кольцо Е представляет собой C₃₋₆циклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N и S.

20 В некоторых воплощениях оба L₁ и L₂ присоединены к кольцу А.

В некоторых воплощениях L₁ представляет собой связь, -O-, -S-, -NR_a-, -(CH₂)_t-, -(CH₂)_t-O-, -O-(CH₂)_t-, -C(=O)-, -C(=O)NR_a- или -NR_a-C(=O)-.

В некоторых воплощениях L₁ представляет собой связь, -O-, -S-, -NH-, -(CH₂)_t-, -(CH₂)_t-O-, -C(=O)- или -C(=O)NH-.

25 В некоторых воплощениях L₁ представляет собой связь, -NH-, -O-, -S-, -N-C₁₋₃алкилен-, -(CH₂)_t- или -C(=O)-.

В некоторых воплощениях L₁ представляет собой связь, -NH-, -N-C₁₋₃алкилен-, -(CH₂)_t- или -C(=O)-.

30 В некоторых воплощениях L₁ представляет собой связь, -NH-, -(CH₂)_t- или -C(=O)-.

В некоторых воплощениях L₁ представляет собой связь, -NH-, -N-C₁₋₃алкилен-, -CH₂- или -C(=O)-.

В некоторых воплощениях L₁ представляет собой связь, -NH-, -CH₂- или -C(=O)-.

В некоторых воплощениях L_1 представляет собой связь, -NH- или -C(=O)-.

Предпочтительно, L_1 представляет собой связь.

В некоторых воплощениях L_2 представляет собой связь, -O-, -S-, -NH-, -C(=O)-, - C_{2-4} алкенилен или - C_{2-4} алкинилен.

5 В некоторых воплощениях L_2 представляет собой связь, -O-, C_{2-4} алкенилен или C_{2-4} алкинилен.

В некоторых воплощениях L_2 представляет собой связь, C_{2-4} алкенилен или C_{2-4} алкинилен.

В некоторых воплощениях L_2 представляет собой связь или -O-.

10 В некоторых воплощениях L_2 представляет собой C_{2-4} алкенилен или C_{2-4} алкинилен.

В некоторых воплощениях L_2 представляет собой связь, C_{2-4} алкенилен, C_{2-4} алкинилен, когда кольцо E представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома N; L_2 представляет собой C_{2-4} алкенилен или C_{2-4} алкинилен, когда кольцо E представляет собой C_{3-6} циклоалкил.

15 В некоторых воплощениях L_2 представляет собой связь, C_{2-4} алкенилен, C_{2-4} алкинилен, когда кольцо E представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома N; L_2 представляет собой C_{2-4} алкенилен или C_{2-4} алкинилен, когда кольцо E представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 5-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома N, независимо выбранных из N, S и O.

В некоторых воплощениях L_2 представляет собой связь.

25 В некоторых воплощениях кольцо D представляет собой C_{5-6} арил, C_{5-10} гетероарил, C_{4-6} циклоалкил или C_{4-10} гетероциклил, причем C_{5-10} гетероарил и C_{4-10} гетероциклил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S или O.

30 В некоторых воплощениях кольцо D представляет собой C_{5-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил или 4-10-членный гетероциклил, причем 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклил содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N и O.

35 В некоторых воплощениях кольцо D представляет собой C_{5-6} арил, 5-6-членный гетероарил, 3-6-членный моноциклоалкил, 4-6-членный моногетероциклил, 6-10-членный конденсированный или спиро-бициклический гетероарил, 6-10-

членный конденсированный или спиро-бициклический гетероциклил, причем 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклил, 6-10-членный гетероарил, 6-10-членный гетероциклил содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N и O.

5 В некоторых воплощениях кольцо D представляет собой C₅₋₆арил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₆циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил, причем 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклил содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O.

10 В некоторых воплощениях кольцо D представляет собой фенил, C₃₋₆циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и O.

В некоторых воплощениях кольцо D представляет собой фенил или 4-5-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома N.

15 В некоторых воплощениях R₁ представляет собой H, оксо, гидроксил, галоген, CN, -NO₂, -NR_dR_e, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкоксил, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)OR_a, -C(=O)R_c, -S(=O)R_b, -S(=O)₂R_b, -S(=O)NR_aR_b, -S(=O)₂NR_aR_b, -O-(C=O)-R_a, -O-(C=O)-NR_aR_b, C₁₋₆галогеналкоксил, C₃₋₅циклоалкил, 3-5-членный гетероциклил, при этом каждый C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкоксил, C₁₋₆галогеналкоксил, C₃₋₅циклоалкил, 3-5-членный гетероциклил возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, CN, галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкоксила, -NR_aR_b, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)OR_a, -OC(=O)R_a, -C(=O)R_a, -S(=O)R_b, -S(=O)₂R_b, -S(=O)NR_aR_b, -S(=O)₂NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, C₁₋₄галогеналкоксила.

25 В некоторых воплощениях R₁ представляет собой H, оксо, гидроксил, галоген, CN, -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NO₂, C₁₋₆алкил, C₂₋₄алкенил, C₂₋₄алкинил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкоксил, -C(=O)NR_aR_b, -S(=O)R_b, -S(=O)₂R_b, -S(=O)NR_aR_b, -S(=O)₂NR_aR_b,

30 C₁₋₄галогеналкоксил, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆гетероциклоалкил, C₅₋₆арил или C₅₋₆гетероарил, причем C₅₋₆гетероарил и C₃₋₆гетероциклоалкил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S или O; при этом каждый C₁₋₆алкил, C₂₋₄алкенил, C₂₋₄алкинил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкоксил, C₁₋₄галогеналкоксил, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆гетероциклоалкил, C₅₋₆арил и C₅₋₆гетероарил возможно замещен одним или несколькими заместителями, 35 независимо выбранными из OH, CN, галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₄алкенила,

C_{2-4} алкинила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила, $-NR_aR_b$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, C_{1-4} галогеналкоксила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, C_{5-6} арила или C_{5-6} гетероарила, причем C_{5-6} гетероарил и C_{3-6} гетероциклоалкил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S или O.

В некоторых воплощениях R_1 представляет собой H, оксо, гидроксил, галоген, CN, $-NO_2$, $-NR_dR_e$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкоксил, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)R_c$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$, $-O-(C=O)-R_a$, $-O-(C=O)-NR_aR_b$, C_{1-6} галогеналкоксил, C_{3-5} циклоалкил, 3-5-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома N, независимо выбранных из N, S и O.

В некоторых воплощениях R_1 представляет собой H, оксо, гидроксил, галоген, CN, $-NR_dR_e$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкоксил, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)R_c$, $-S(=O)_2NR_aR_b$.

В некоторых воплощениях R_1 представляет собой H, оксо, гидроксил, галоген, CN, $-N-(C_{1-6}алкил)_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)OR_a$ или $-C(=O)R_c$.

В некоторых воплощениях R_1 представляет собой H, оксо, галоген, CN, $-N-(C_{1-6}алкил)_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, $-C(=O)O-C_{1-4}алкил$ или $-C(=O)R_c$.

В некоторых воплощениях R_1 представляет собой H, оксо, галоген, $-N-(C_{1-3}алкил)_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, $-C(=O)O-C_{1-4}алкил$ или $-C(=O)R_c$.

В некоторых воплощениях R_1 представляет собой H, оксо, галоген, $-N-(CH_3)_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил или C_{1-4} алкоксил.

В некоторых воплощениях R_1 представляет собой H, оксо, галоген, $-NR_aR_b$ или C_{1-6} алкил, где R_a представляет собой H или C_{1-6} алкил, R_b представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых воплощениях R_1 представляет собой H, оксо, C_{1-6} алкил.

В некоторых воплощениях R_1 представляет собой H, оксо, C_{1-3} алкил.

В некоторых воплощениях R_2 представляет собой H, гидроксил, галоген, CN, $-NO_2$, $-NR_aR_b$, оксо, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)R_a$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-SF_5$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил; при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6}

C_6 алкинил, C_{1-6} алкоксил, C_{3-6} циклоалкил возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR_a$, $-NH_2$, галогена, CN, C_{1-4} алкила,

C_{1-6} галогеналкила, $-NR_aR_b$, оксо, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)OR_a$, $-OC(=O)R_a$, $-C(=O)R_a$,
5 $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$ и $-NR_aC(=O)R_b$.

В некоторых воплощениях R_2 представляет собой H, гидроксил, галоген, CN, $-NR_aR_b$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} алкоксил, C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} гетероциклоалкил, причем C_{3-6} гетероциклоалкил возможно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S или O; при этом каждый C_{1-4} алкил,
10 C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} алкоксил, C_{3-6} циклоалкил и C_{3-6} гетероциклоалкил возможно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, CN, $-NH_2$ или C_{1-4} алкила.

В некоторых воплощениях R_2 представляет собой H, гидроксил, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил, $-SF_5$, при этом каждый C_{1-6} алкил,
15 C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{1-6} алкоксил возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR_a$, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-NR_aR_b$, оксо, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)OR_a$, $-OC(=O)R_a$, $-C(=O)R_a$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$ и $-NR_aC(=O)R_b$.

В некоторых воплощениях R_2 представляет собой гидроксил, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил, $-SF_5$, при этом каждый C_{1-6} алкил,
20 C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{1-6} алкоксил возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR_a$, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-NR_aR_b$, оксо, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)R_a$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$ и $-NR_aC(=O)R_b$; где R_a и R_b независимо
25 выбраны из группы, состоящей из H, CN, гидроксила, галогена, C_{1-6} алкила.

В некоторых воплощениях R_2 представляет собой H, гидроксил, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил; при этом
каждый C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} алкоксил возможно замещен 0-3
заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила,
30 галогена, CN и C_{1-4} алкила.

В некоторых воплощениях R_2 представляет собой H, CN, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкоксил.

В некоторых воплощениях R_2 представляет собой H, CN, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил.

В некоторых воплощениях R_2 представляет собой H, CN, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил.

В некоторых воплощениях R_2 представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил.

5 В некоторых воплощениях R_2 представляет собой H, C_{1-3} галогеналкил.

Предпочтительно, R_2 представляет собой H или $-CF_3$.

Предпочтительно, R_2 представляет собой H.

В некоторых воплощениях R_3 представляет собой H, галоген, $-OR_a$, CN, $-NR_aR_b$, $-C_{1-4}$ алкилен- NR_aR_b , $-C_{1-4}$ алкилен- $NR_aC(=O)R_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_a$,
 10 $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$,
 $-C_{1-4}$ алкилен- $C(=O)NR_aR_b$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил,
 C_{1-6} галогеналкоксил, 3-6-членный гетероциклил, C_{3-6} циклоалкил, C_{5-6} арил или 5-6-
 членный гетероарил, причем 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил
 возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; при
 15 этом каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкоксил,
 C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, C_{5-6} арил и 5-6-членный гетероарил
 возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы,
 состоящей из оксо, гидроксила, галогена, CN, C_{1-6} алкила, $-C(=O)R_b$, $-NR_aR_b$,
 $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$.

20 В некоторых воплощениях R_3 представляет собой H, оксо, галоген, $-OR_a$, CN,
 $-NO_2$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-C_{1-4}$ алкилен- NR_aR_b , $-C_{1-4}$ алкилен- $NR_aC(=O)R_b$, $-C(=O)R_b$,
 $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$,
 $-C_{1-4}$ алкилен- $C(=O)NR_aR_b$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил,
 C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкоксил, C_{3-6} гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил,
 25 C_{5-6} арил или C_{5-6} гетероарил, причем C_{5-6} гетероарил и C_{3-6} гетероциклоалкил
 возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S или O;
 при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-}
 4 алкоксил,

C_{1-4} галогеналкоксил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} гетероциклоалкил, C_{5-6} арил и
 30 C_{5-6} гетероарил возможно замещен одним или несколькими заместителями,
 независимо выбранными из оксо, гидроксила, галогена, CN, $-NO_2$, C_{1-6} алкила, групп
 $-C_{1-4}$ алкилен-ОН, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, $-S(=O)_2R_b$, $-C(=O)R_b$, $-NR_aR_b$,
 $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-C_{1-4}$ алкилен- NR_aR_b ,
 $-C_{1-4}$ алкилен- $NR_aC(=O)R_b$, C_{1-4} алкилен- $C(=O)NR_aR_b$, $-C_{1-4}$ алкилен-ОН, C_{3-}
 35 6 циклоалкил, C_{3-6} гетероциклоалкил, C_{5-6} арил или C_{5-6} гетероарил.

В некоторых воплощениях R_3 представляет собой H, галоген, $-OR_a$, CN, $-C_{1-4}$ алкилен- NR_aR_b , $-C_{1-4}$ алкилен- $C(=O)NR_aR_b$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкоксил, 3-6-членный гетероциклил, C_{3-6} циклоалкил, C_{5-6} арил или 5-6-членный гетероарил, причем 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; при этом C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, C_{5-6} арил и 5-6-членный гетероарил каждый возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-NR_aR_b$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$.

10 В некоторых воплощениях R_3 представляет собой H, галоген, $-OR_a$, CN, $-C_{1-4}$ алкилен- NR_aR_b , $-C_{1-4}$ алкилен- $C(=O)NR_aR_b$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил, 3-6-членный гетероциклил, C_{3-6} циклоалкил или 5-6-членный гетероарил, причем 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; при этом
15 каждый C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-6} алкила, $-NR_aR_b$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$.

В некоторых воплощениях R_3 представляет собой H, галоген, $-OR_a$, CN, $-C_{1-4}$ алкилен- NR_aR_b , $-C_{1-4}$ алкилен- $C(=O)NR_aR_b$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкоксил,
20 C_{1-6} галогеналкил, 3-6-членный гетероциклил, C_{3-6} циклоалкил или 5-6-членный гетероарил, причем 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из
25 группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-6} алкила, $-NR_aR_b$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых воплощениях R_3 представляет собой H, галоген, CN, $-OR_a$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, причем 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклоалкил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо
30 выбранных из N и O; при этом C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый возможно замещен группой, выбранной из C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила или галогена.

В некоторых воплощениях R_3 представляет собой H, галоген, CN, $-OR_a$,
35 C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил или 5-

6-членный гетероарил, причем 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклоалкил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N и O; при этом каждый C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил возможно замещен группой, выбранной из C₁₋₆алкила, C₁₋₄галогеналкила или галогена; где R_a и R_b независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁₋₆алкила.

В некоторых воплощениях R₃ представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₆алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₆алкоксил, C₁₋₄галогеналкил, -NR_aR_b, C₃₋₆гетероциклоалкил, C₃₋₆циклоалкил или C₅₋₆гетероарил; при этом каждый C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆гетероциклоалкил и C₅₋₆гетероарил возможно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из H, галогена или C₁₋₆алкила.

В некоторых воплощениях R₃ представляет собой H, галоген, CN, -O-C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкил, C₁₋₃галогеналкил, C₃₋₅циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклоалкил, при этом каждый 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещен C₁₋₆алкилом или галогеном.

Предпочтительно, R₃ представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₃алкил, -OR_a.

Предпочтительно, R₃ представляет собой H.

В некоторых воплощениях L₃ представляет собой связь, -NH-, -N-C₁₋₃алкил-, -(CH₂)^t-NH-, -C₄₋₆гетероциклил.

В некоторых воплощениях L₃ представляет собой связь или -NH-.

В некоторых воплощениях R₅, R₆ и R₇ независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, -OR_a, CN, -NR_aR_b, групп -C₁₋₆алкилен-NR_aR_b, -C₁₋₆алкилен-R_c, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкоксил, C₃₋₆циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, при этом каждый C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкоксил, C₃₋₆циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил возможно замещен 0-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₄галогеналкила, -NR_aR_b, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, причем 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O.

В некоторых воплощениях R₅, R₆ и R₇ независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, групп -C₁₋₆алкилен-NR_aR_b, -C₁₋₆алкилен-R_c, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкоксил, C₃₋₆циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O.

В некоторых воплощениях R₅, R₆ и R₇ независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, групп -C₁₋₆алкилен-NR_aR_b, -C₁₋₆алкилен-R_c, C₁₋₆алкил,

C_{1-6} алкоксил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; где R_a и R_b независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила.

5 В некоторых воплощениях R_5 , R_6 и R_7 независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, групп $-C_{1-6}$ алкилен- NR_aR_b и $-C_{1-6}$ алкилен- R_c .

В некоторых воплощениях R_5 , R_6 и R_7 независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, групп $-C_{1-6}$ алкилен- NR_aR_b и $-C_{1-6}$ алкилен- R_c ; где R_a и R_b независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила.

10 В некоторых воплощениях R_5 , R_6 и R_7 независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, C_{1-4} алкила и группы $-C_{1-4}$ алкилен- NR_aR_b .

В некоторых воплощениях, где

R_5 представляет собой H, CN, C_{1-4} алкил или галоген;

15 один из R_6 и R_7 представляет собой H, а другой представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или $-C_{1-4}$ алкилен- $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$.

В некоторых воплощениях, где

R_5 представляет собой H, C_{1-4} алкил или галоген;

20 один из R_6 и R_7 представляет собой H, а другой представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или $-C_{1-4}$ алкилен- $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$.

20 В некоторых воплощениях, где

R_5 представляет собой H, C_{1-4} алкил или галоген;

один из R_6 и R_7 представляет собой H, а другой представляет собой H, C_{1-4} алкил или галоген.

25 В некоторых воплощениях R_8 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил или $-C_{1-4}$ алкилен- NR_aR_b .

В некоторых воплощениях R_8 представляет собой H, галоген или C_{1-4} алкил.

В некоторых воплощениях R_8 представляет собой H или C_{1-4} алкил.

В некоторых воплощениях R_8 представляет собой галоген.

В некоторых воплощениях R_8 представляет собой C_{1-4} алкил.

30 В некоторых воплощениях R_a и R_b независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{5-6} арила и 5-6-членного гетероарила, при этом C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C_{5-6} арил и 5-6-членный гетероарил возможно может быть замещен галогеном, C_{1-6} галогеналкилом или C_{5-6} арилом, причем 5-6-членный

гетероарил и 3-6-членный гетероциклоалкил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O.

В некоторых воплощениях R_a выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила или C_{3-6} гетероциклила.

5 В некоторых воплощениях R_a представляет собой H или C_{1-6} алкил.

В некоторых воплощениях R_b представляет собой H, гидроксил, галоген, CN, C_{1-6} алкил, $-O-C_{1-6}$ алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкоксил, C_{3-4} циклоалкил, C_{3-4} гетероциклоалкил, C_{5-6} арил или C_{5-6} гетероарил.

10 В некоторых воплощениях R_b выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, замещенного галогеном C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила и 3-6-членного гетероциклила, замещенного галогеном или C_{1-4} галогеналкилом.

15 В некоторых воплощениях R_b представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-6} гетероциклил.

В некоторых воплощениях R_a и R_b независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых воплощениях R_d представляет собой H, C_{1-6} алкил.

20 В некоторых воплощениях R_e представляет собой C_{1-6} алкил, $-C(=O)R_c$, $-S(=O)_2R_b$.

В некоторых воплощениях R_c представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил, который может быть замещен галогеном или C_{1-6} галогеналкилом.

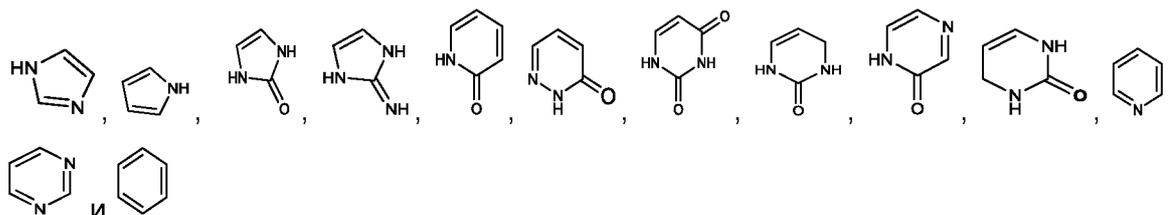
В некоторых воплощениях t равно 1.

25 В некоторых воплощениях y равно 1 или 2.

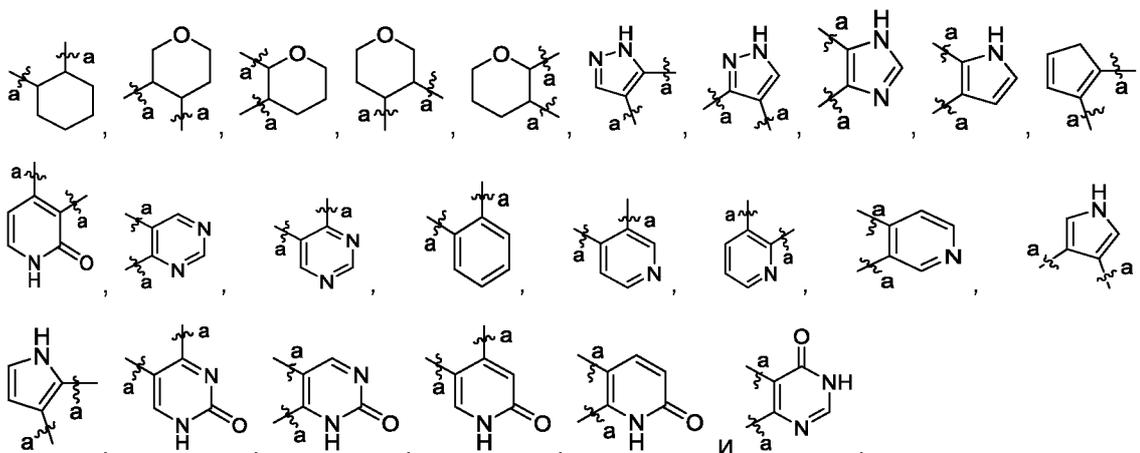
В некоторых воплощениях m равно 1 или 2.

В некоторых воплощениях x равно 1.

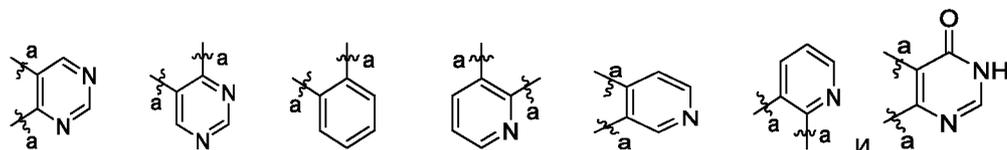
В некоторых воплощениях кольцо A выбрано из группы, состоящей из ,



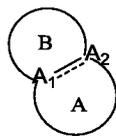
В некоторых воплощениях кольцо В выбрано из группы, состоящей из



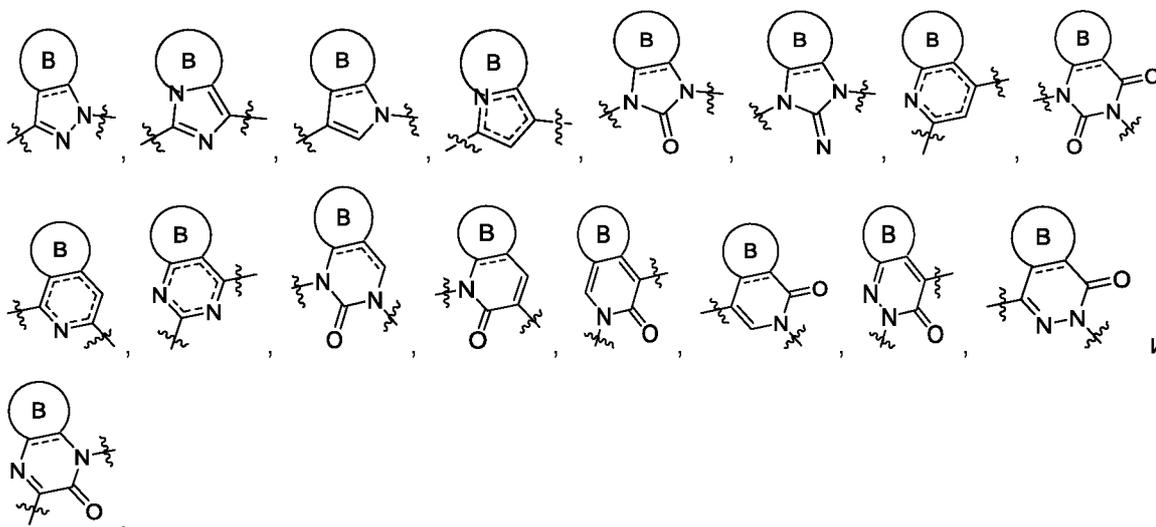
5 В некоторых воплощениях кольцо В выбрано из группы, состоящей из



В некоторых воплощениях кольцо

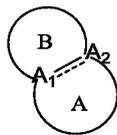


выбрано из группы, состоящей из

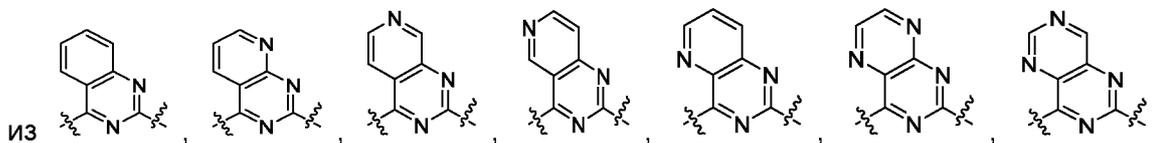


10

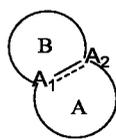
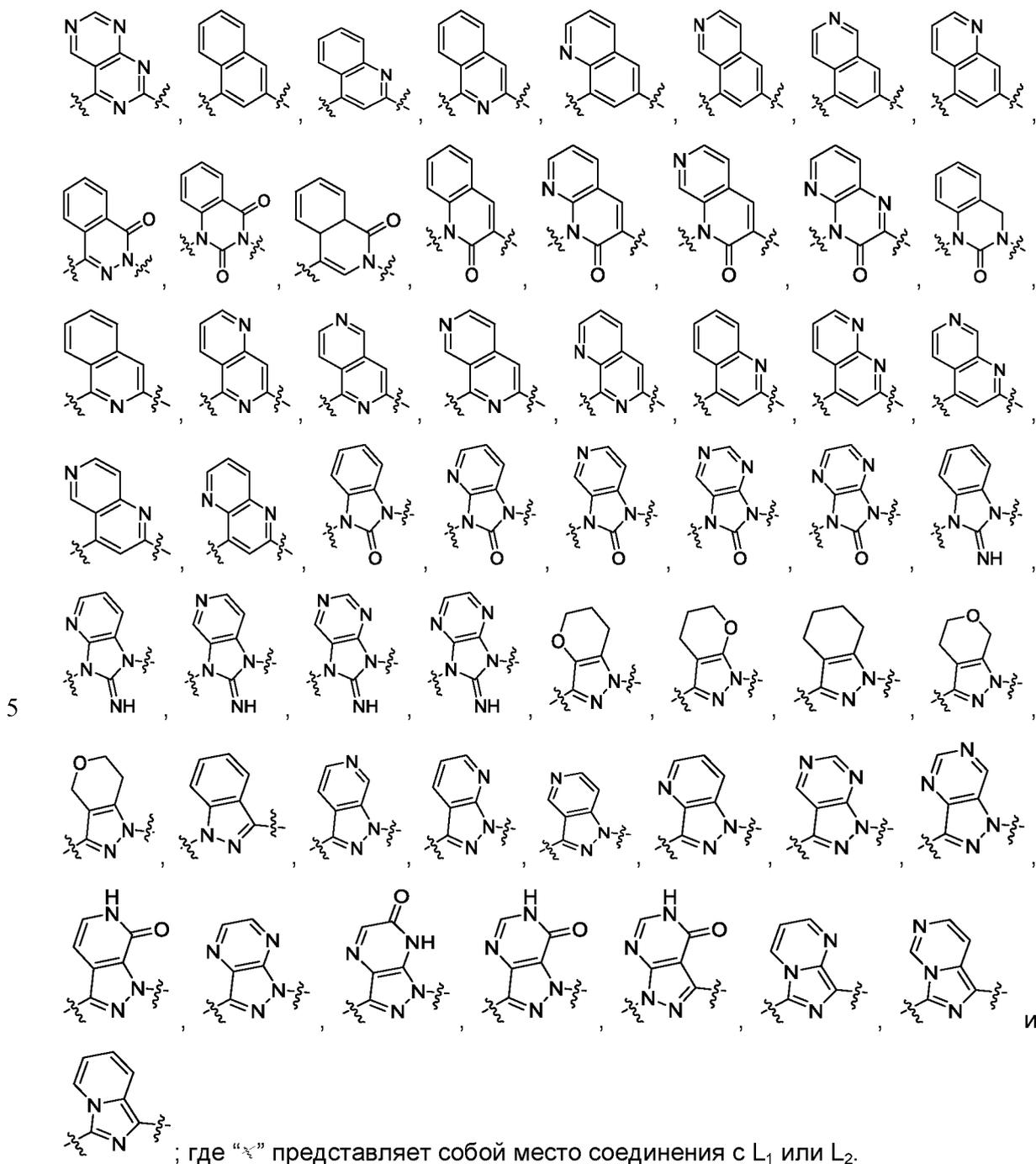
В некоторых воплощениях кольцо



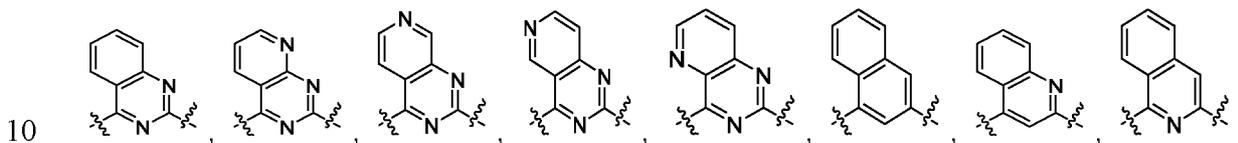
выбрано из группы, состоящей

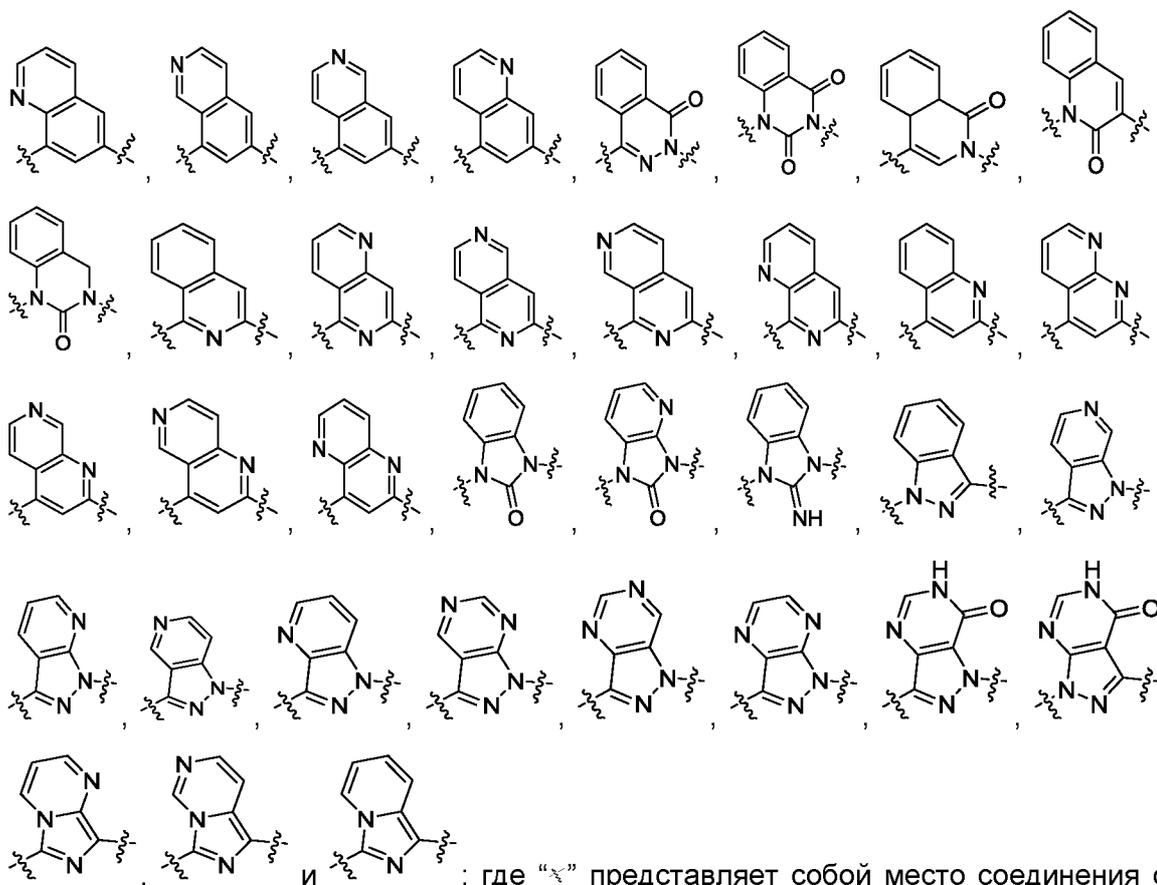


ИЗ

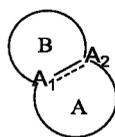


В некоторых воплощениях кольцо выбрано из группы, состоящей из

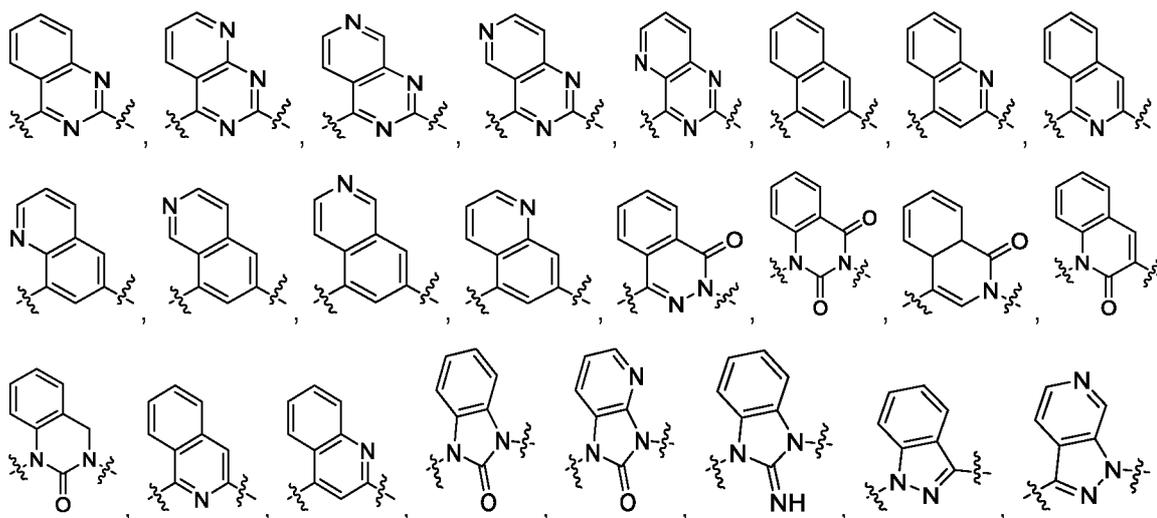


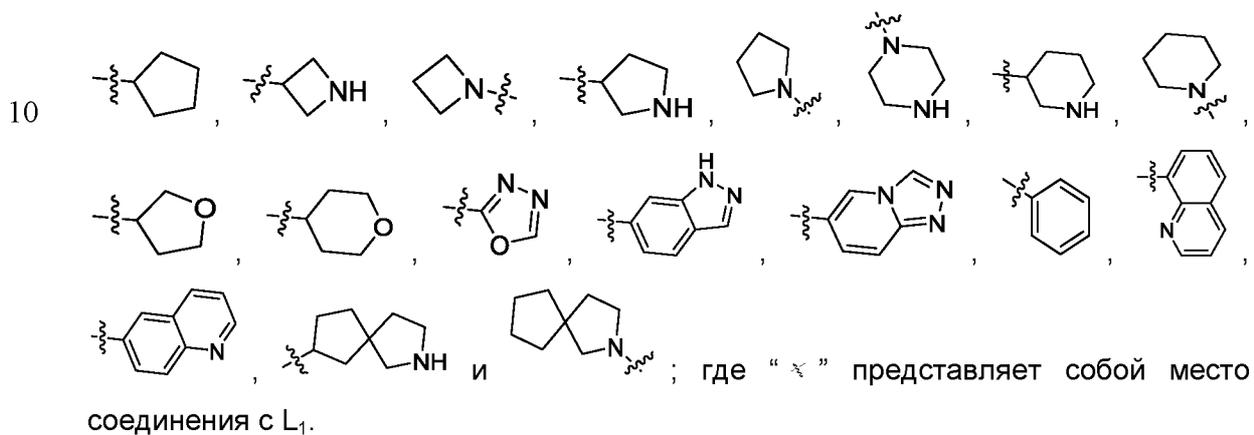
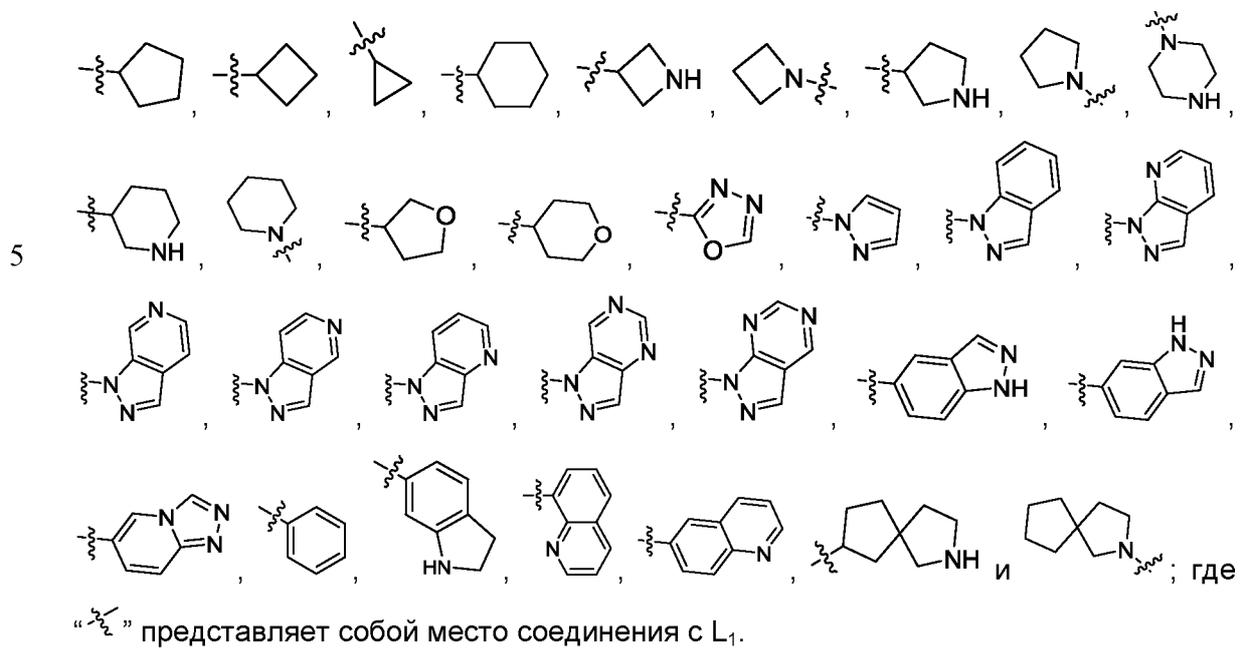
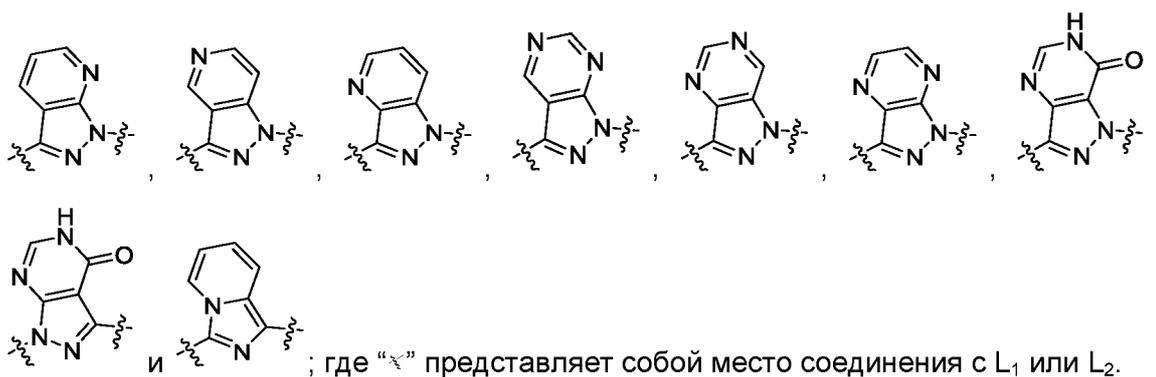


где “ \sim ” представляет собой место соединения с L_1 или L_2 .

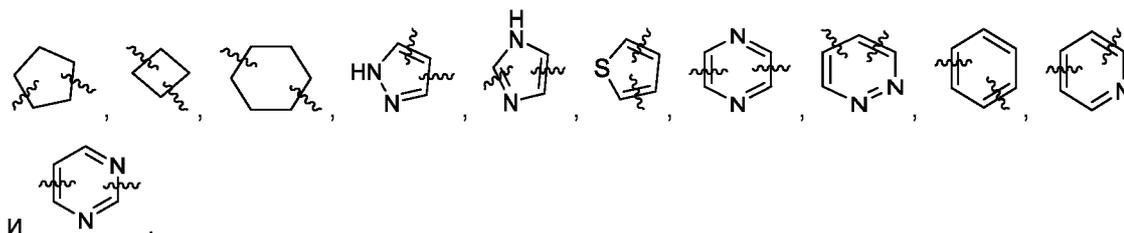


В некоторых воплощениях кольцо выбрано из группы, состоящей из

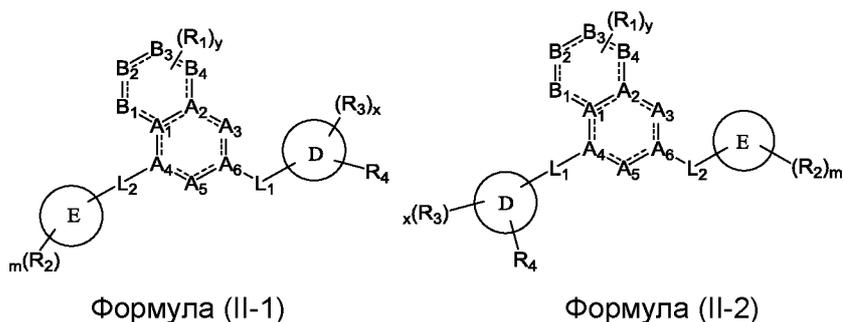




В некоторых воплощениях кольцо E выбрано из группы, состоящей из



В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение
5 формулы (II-1) или формулы (II-2),



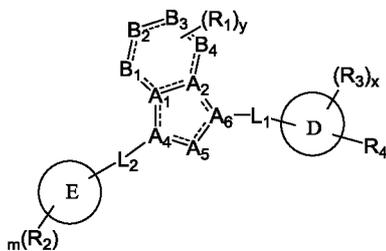
Формула (II-1)

Формула (II-2)

или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль,
пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, где

- 10 A_1 , A_2 , A_4 и A_6 независимо представляют собой C или N;
 A_3 отсутствует, представляет собой CH, CH_2 , C=O или N;
 A_5 представляет собой CH, CH_2 , C=O, C=NH или N;
 B_1 , B_2 , B_3 и B_4 независимо выбраны из группы, состоящей из C, CH, CH_2 ,
 C=O, NH или N;
 15 каждая переменная, выбранная из кольца E, кольца D, L_1 , L_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ,
 m, y и x, является такой, как определено в воплощениях и упомянутых в данном
 описании классах и подклассах.

В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение
формулы (III)



Формула (III)

20

или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль,
пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, где

A_1, A_2, A_4 и A_6 независимо представляют собой С или N;

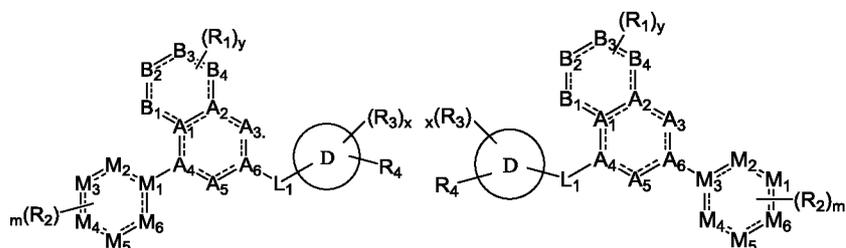
A_5 представляет собой CH, CH_2 , N, C=O или C=NH;

B_1, B_2, B_3 и B_4 независимо выбраны из группы, состоящей из С, CH, CH_2 , C=O, NH или N;

- 5 каждая переменная, выбранная из кольца E, кольца D, $L_1, L_2, R_1, R_2, R_3, R_4, m, y$ и x , является такой, как определено в воплощениях и упомянутых в данном описании классах и подклассах.

В некоторых воплощениях соединения формулы (III) по меньшей мере один из A_1, A_2, A_4, A_5 и A_6 представляет собой N.

- 10 В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (IV-1) или формулы (IV-2),



Формула (IV-1)

Формула (IV-2)

или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль,

- 15 пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, где

A_1, A_2, A_4 и A_6 независимо представляют собой С или N;

A_3 отсутствует, представляет собой CH_2 , CH, C=O или N;

A_5 представляет собой CH, CH_2 , C=O, C=NH или N;

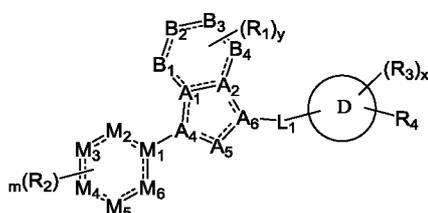
- 20 B_1, B_2, B_3 и B_4 независимо выбраны из группы, состоящей из С, CH, CH_2 , C=O, NH или N;

M_1, M_2, M_3, M_4, M_5 и M_6 независимо выбраны из группы, состоящей из С, CH или N;

каждая переменная, выбранная из кольца D, $L_1, R_1, R_2, R_3, R_4, m, y$ и x , является такой, как определено в воплощениях и упомянутых в данном описании

- 25 классах и подклассах.

В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (VI)

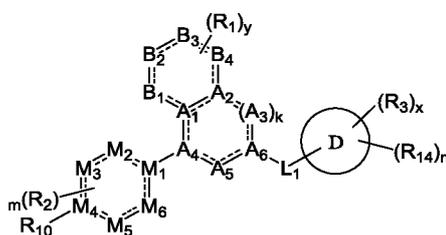


Формула (VI)

или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, где

каждая переменная, выбранная из $A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, A_6, B_1, B_2, B_3, B_4, M_1, M_2, M_3, M_4, M_5, M_6$, кольца $D, L_1, R_1, R_2, R_3, R_4$, m, y и x , является такой, как определено в воплощениях и упомянутых в данном описании классах и подклассах.

В некоторых воплощениях предложено соединение формулы V или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват,



Формула (V)

где

==== представляет собой одинарную связь или двойную связь;

A_3 представляет собой CR_{11} или NR_{11} ;

A_1, A_2, A_4 и A_6 независимо выбраны из C или N;

A_5 представляет собой CR_{15} или NR_{15} ;

B_1, B_2, B_3 и B_4 независимо выбраны из C или N;

M_1, M_2, M_3, M_4, M_5 и M_6 независимо выбраны из C или N;

k равно 0 или 1; и когда k равно 0, по меньшей мере один из A_1, A_2, A_4, A_5

или A_6 представляет собой N;

R_{11} отсутствует, представляет собой H, оксо, гидроксил, галоген, CN, $-NH_2$, $-NO_2$, =NH, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил или C_{1-4} галогеналкоксил;

R_{15} отсутствует, представляет собой H, оксо, гидроксил, галоген, CN, $-NO_2$, $-NH_2$, =NH, C_{1-3} алкил, C_2 алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} алкоксил,

C_{1-3} галогеналкоксил, C_{3-4} циклоалкил или C_{3-4} гетероциклоалкил;

R_{10} представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галогенциклоалкил или C_{5-6} арил; при этом каждый C_{1-3} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил и C_{5-6} арил возможно замещен галогеном;

R_{14} представляет собой $-NR_aC(=O)R_z$, $-C_{1-4}$ алкилен- $NR_aC(=O)R_z$, $-C(=O)R_z$,

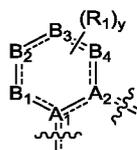
C_{1-4} алкилен- $C(=O)R_z$, C_{3-6} гетероциклоалкил- $C(=O)R_z$, C_{3-6} гетероциклоалкил- $NR_aC(=O)R_z$, C_{3-6} циклоалкил- $NR_aC(=O)R_z$, C_{5-6} арил- $NR_aC(=O)R_z$ или C_5

6гетероарил-NR_aC(=O)R_z или C₃₋₆циклоалкил-C(=O)R_z, причем C₅₋₆гетероарил и C₃₋₆гетероциклоалкил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S или O; при этом каждый C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆гетероциклоалкил, C₅₋₆арил и C₅₋₆гетероарил возможно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, гидроксила, галогена, CN, -NO₂, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, групп -C₁₋₄алкилен-OH, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкоксил, -S(=O)₂R_b, -NR_aR_b, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -C₁₋₄алкилен-NR_aR_b, -C₁₋₄алкилен-NR_aC(=O)R_b, C₁₋₄алкилен-C(=O)NR_aR_b, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆гетероциклоалкил, C₅₋₆арил или C₅₋₆гетероарил;

10 R_z представляет собой C₂₋₆алкенил или C₂₋₆алкинил, при этом каждый C₂₋₆алкенил и C₂₋₆алкинил возможно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из H, оксо, CN, галогена, -OR_a, -NO₂, -NR_aR_b, -S(=O)R_b, -S(=O)₂R_b, -S(=O)NR_aR_b, -S(=O)₂NR_aR_b, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкоксила, C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆гетероциклоалкила, C₅₋₆арила или C₅₋₆гетероарила;

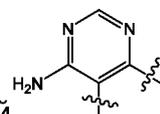
каждый t и n независимо выбран из 1, 2, 3 или 4;

каждый y, m и x независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и



при условии, что

не представляет собой



каждая переменная, выбранная из кольца D, L₁, R₁, R₂, R₃, является такой,

20 как определено в воплощениях и упомянутых в данном описании классах и подклассах.

В некоторых воплощениях, когда A₃ отсутствует, то по меньшей мере один из A₁, A₂, A₄, A₅ и A₆ представляет собой N.

25 В некоторых воплощениях R₁₄ представляет собой -NR_aC(=O)R_z, -C₁₋₄алкилен-NR_aC(=O)R_z, -C(=O)R_z или C₃₋₆гетероциклоалкил-C(=O)R_z, причем C₃₋₆гетероциклоалкил возможно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S или O.

В некоторых воплощениях R₁₅ отсутствует, представляет собой H, оксо или =NH.

30 В некоторых воплощениях R_z представляет собой C₂₋₆алкенил или C₂₋₆алкинил, при этом каждый C₂₋₆алкенил и C₂₋₆алкинил возможно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из H, CN, галогена, -OR_a, C₃₋₆циклоалкила или -NR_aR_b.

В некоторых воплощениях R_z представляет собой C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, при этом каждый C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил возможно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из H, галогена или $-NR_aR_b$.

- 5 В некоторых воплощениях R_z представляет собой C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, при этом каждый C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил возможно замещен группой $-NR_aR_b$.

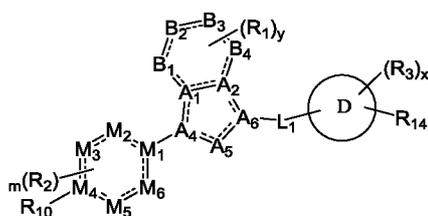
В некоторых воплощениях R_{10} представляет собой C_{1-3} галогеналкил.

В некоторых воплощениях R_{10} представляет собой $-CF_3$.

- 10 В некоторых воплощениях R_{11} представляет собой H, оксо, C_{1-3} алкил.

В некоторых воплощениях R_{11} представляет собой H.

В некоторых воплощениях соединение представляет собой соединение формулы (VI)



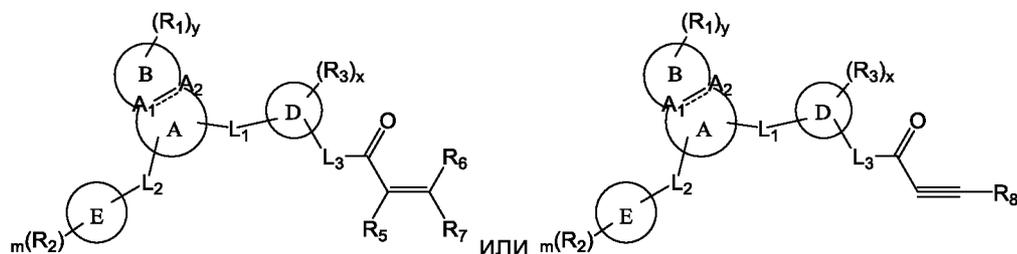
- 15 Формула (VI)

или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, при этом

каждая переменная, выбранная из $A_1, A_2, A_4, A_5, A_6, B_1, B_2, B_3, B_4, M_1, M_2, M_3, M_4, M_5, M_6$, кольца D, $L_1, R_1, R_2, R_3, R_{10}, R_{14}, m, u$ и x , является такой, как определено

- 20 в воплощениях и упомянутых в данном описании классах и подклассах.

В некоторых воплощениях соединение, описанное в данной заявке, представляет собой соединение одной из формул:

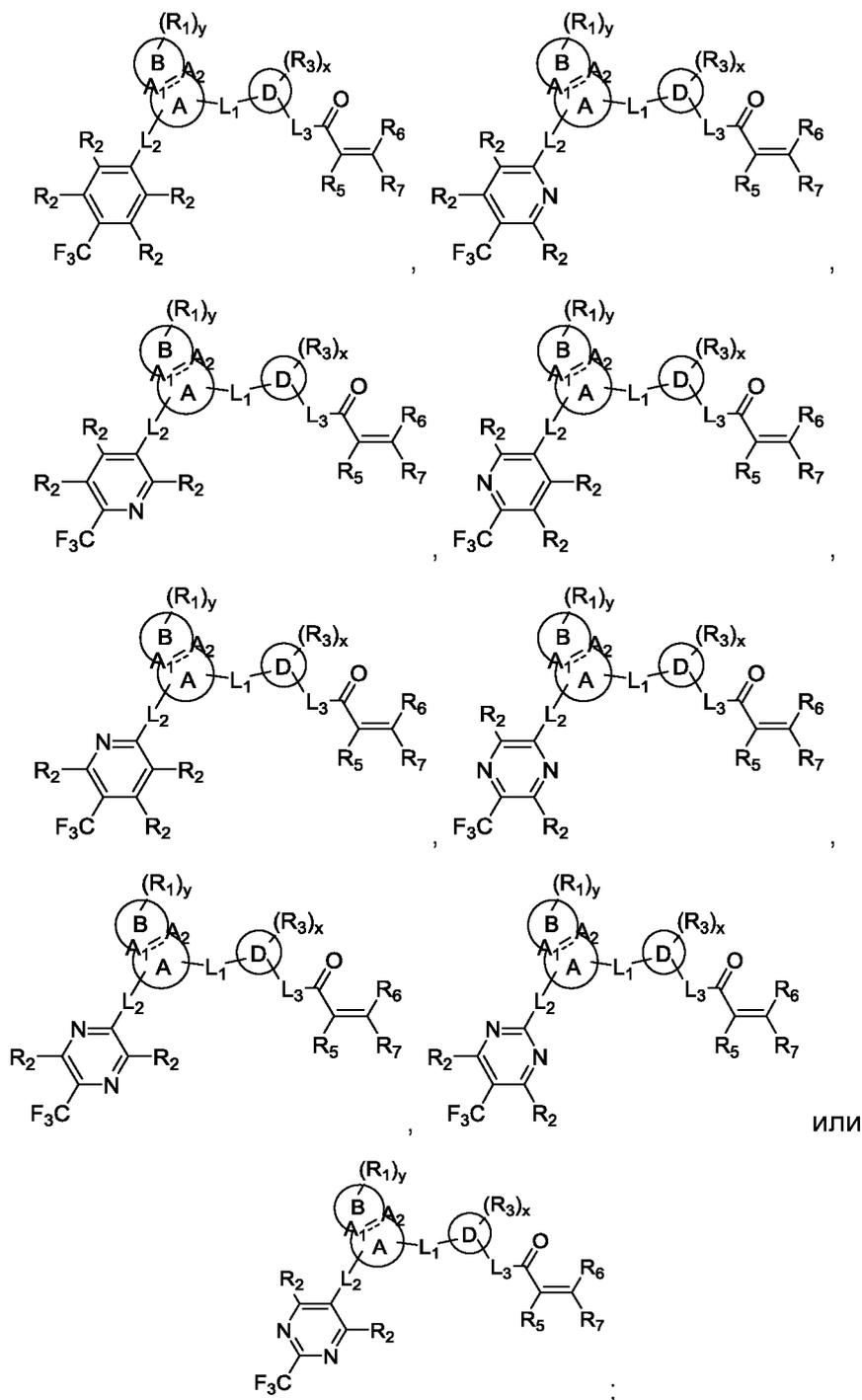


- 25 или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, при этом каждая переменная, выбранная из кольца A, кольца B, кольца E, кольца D, $L_1, L_2, L_3, R_1, R_2,$

R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , m , y и x , является такой, как определено в воплощениях и упомянутых в данном описании классах и подклассах.

В некоторых воплощениях соединение, описанное в данной заявке, представляет собой соединение одной из формул:

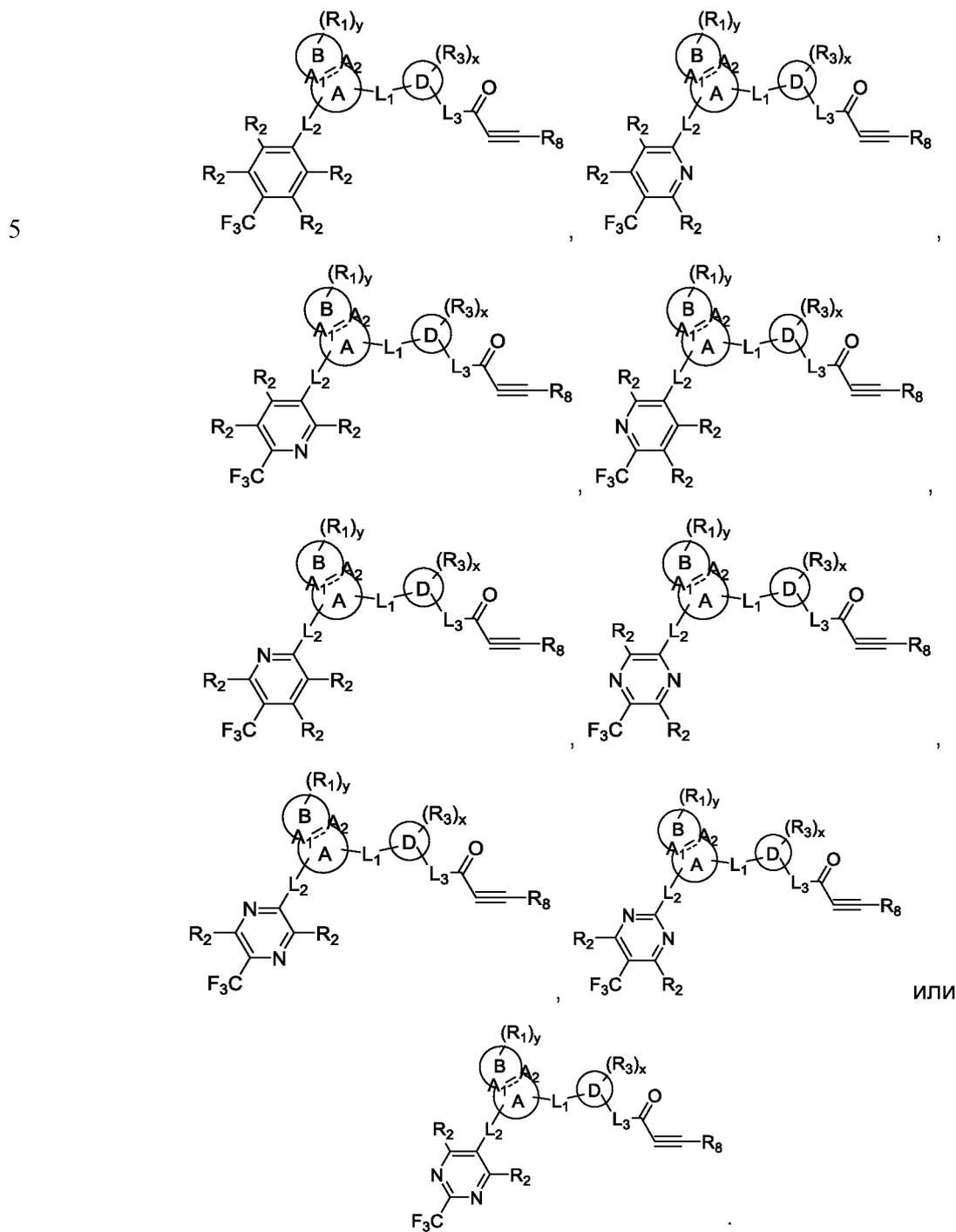
5



10 или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, при этом каждая переменная, выбранная из кольца A, кольца B, кольца D, L_1 , L_2 , L_3 , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 ,

R_7 , y и x , является такой, как определено в воплощениях и упомянутых в данном описании классах и подклассах.

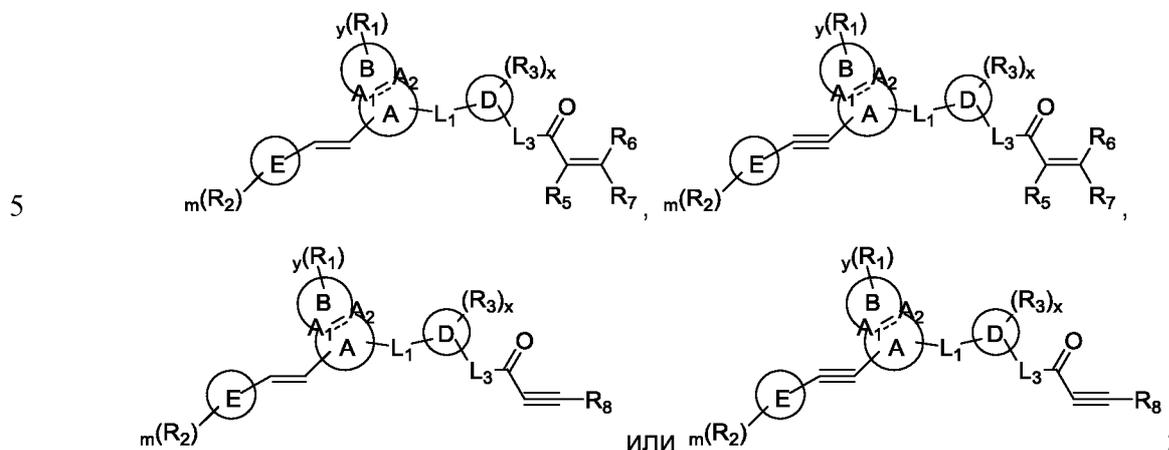
В некоторых воплощениях соединение, описанное в данной заявке, представляет собой соединение одной из формул:



или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, при этом каждая переменная, выбранная из кольца A, кольца B, кольца D, L_1 , L_2 , L_3 , R_1 , R_2 , R_3 , R_8 , y и

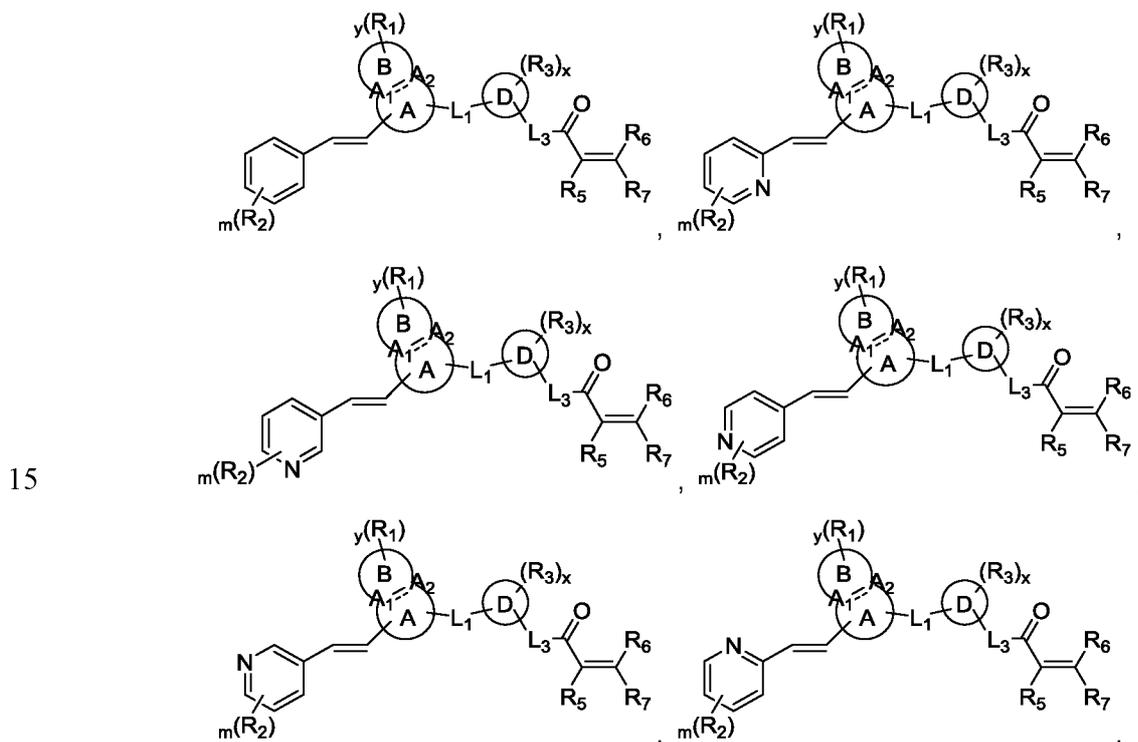
х, является такой, как определено в воплощениях и упомянутых в данном описании классах и подклассах.

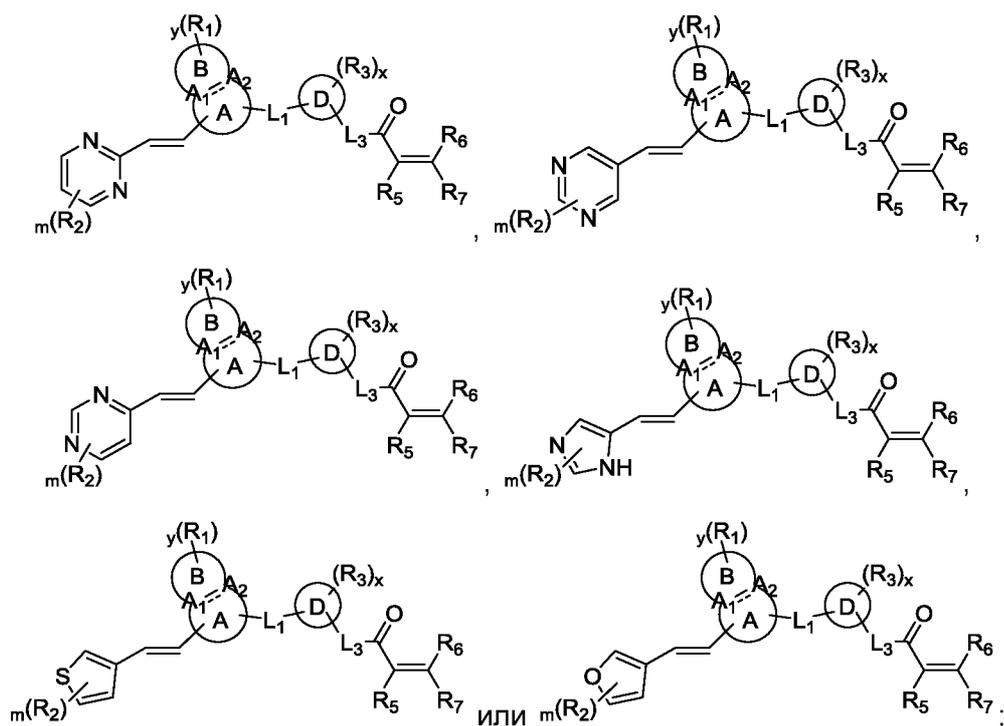
В некоторых воплощениях соединение, описанное в данной заявке, представляет собой соединение одной из формул:



10 или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, при этом каждая переменная, выбранная из кольца А, кольца В, кольца Е, кольца D, L₁, L₃, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, m, y и x, является такой, как определено в воплощениях и упомянутых в данном описании классах и подклассах.

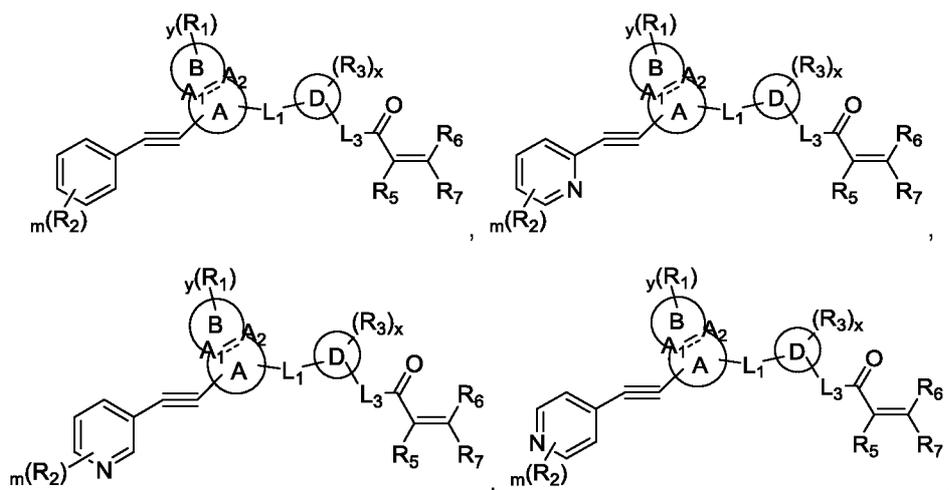
В некоторых воплощениях соединение, описанное в данной заявке, представляет собой соединение одной из формул:

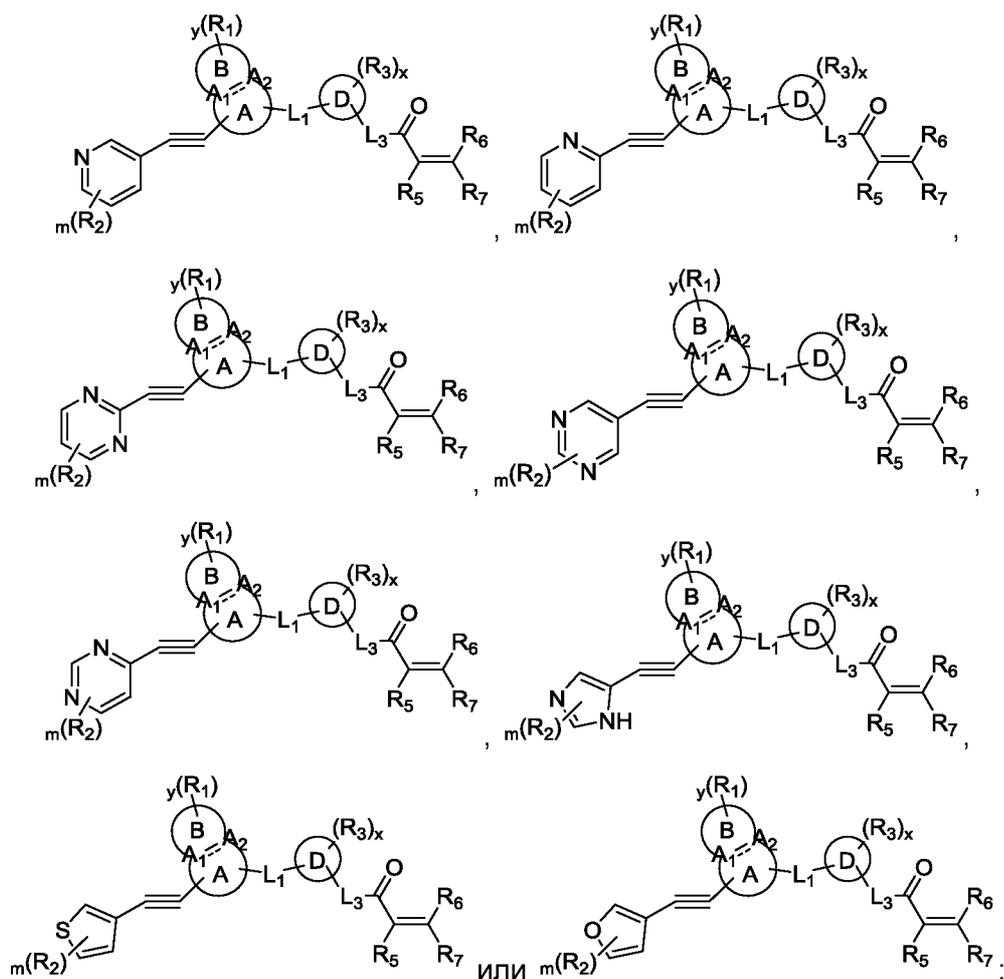




или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль,
 5 пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, при этом каждая переменная, выбранная из кольца A, кольца B, кольца D, L₁, L₃, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, m, y и x, является такой, как определено в воплощениях и упомянутых в данном описании классах и подклассах.

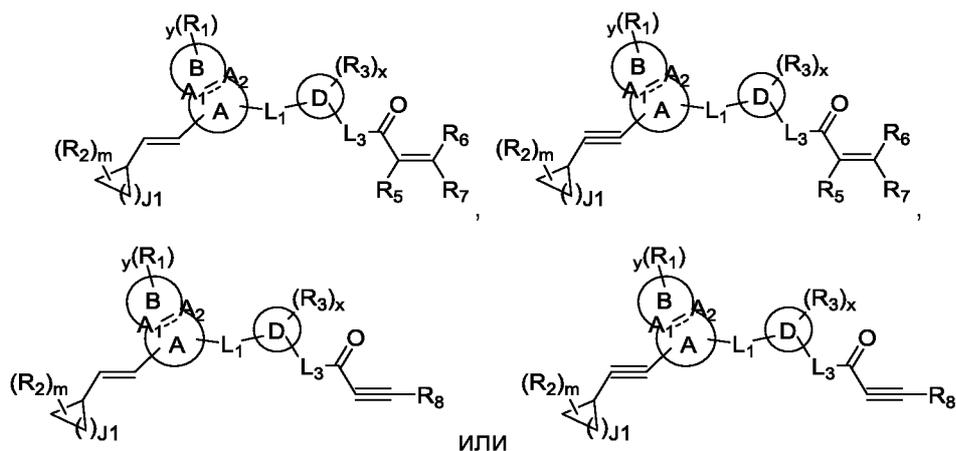
В некоторых воплощениях соединение, описанное в данной заявке,
 10 представляет собой соединение одной из формул:





5 или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, при этом каждая переменная, выбранная из кольца A, кольца B, кольца D, L₁, L₃, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, m, y и x, является такой, как определено в воплощениях и упомянутых в данном описании классах и подклассах.

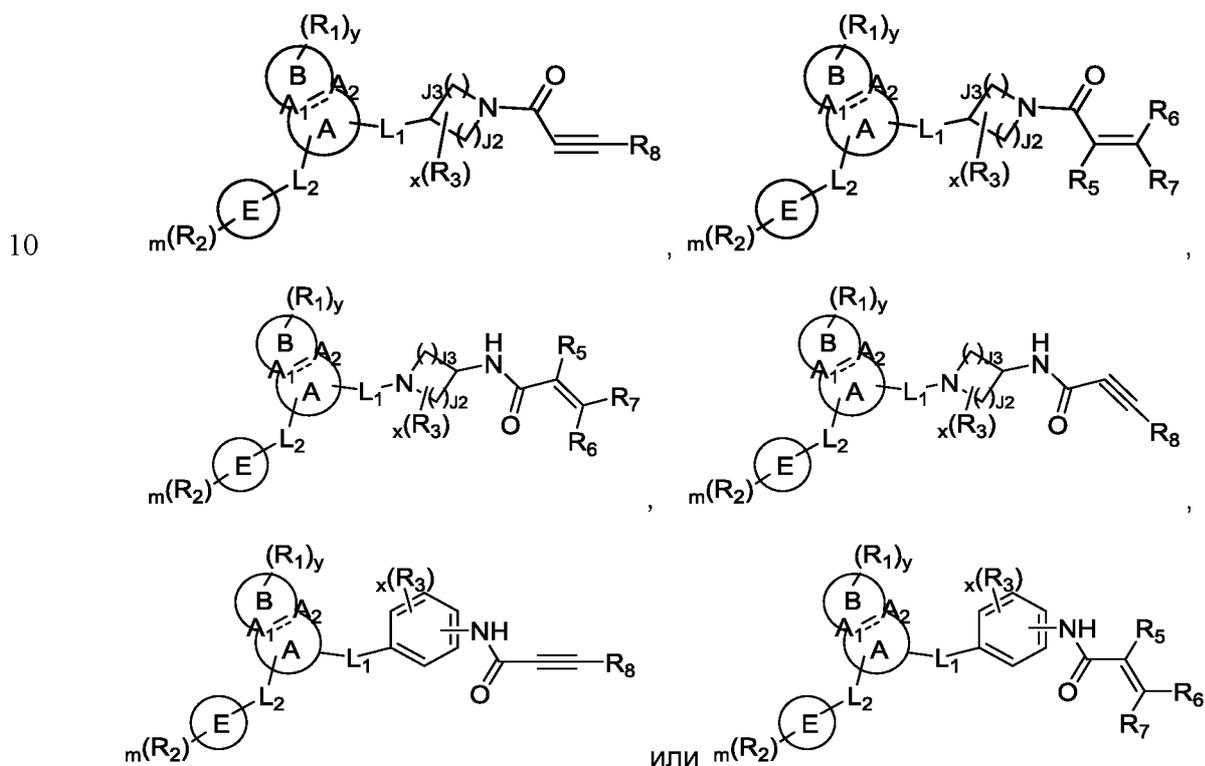
10 В некоторых воплощениях соединение, описанное в данной заявке, представляет собой соединение одной из формул:



или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс или сольват,

- 5 где J1 равно 1, 2, 3 или 4, каждая переменная, выбранная из кольца A, кольца B, кольца D, L₁, L₃, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, m, y и x, является такой, как определено в воплощениях и упомянутых в данном описании классах и подклассах.

В некоторых воплощениях соединение, описанное в данной заявке, представляет собой соединение одной из формул:

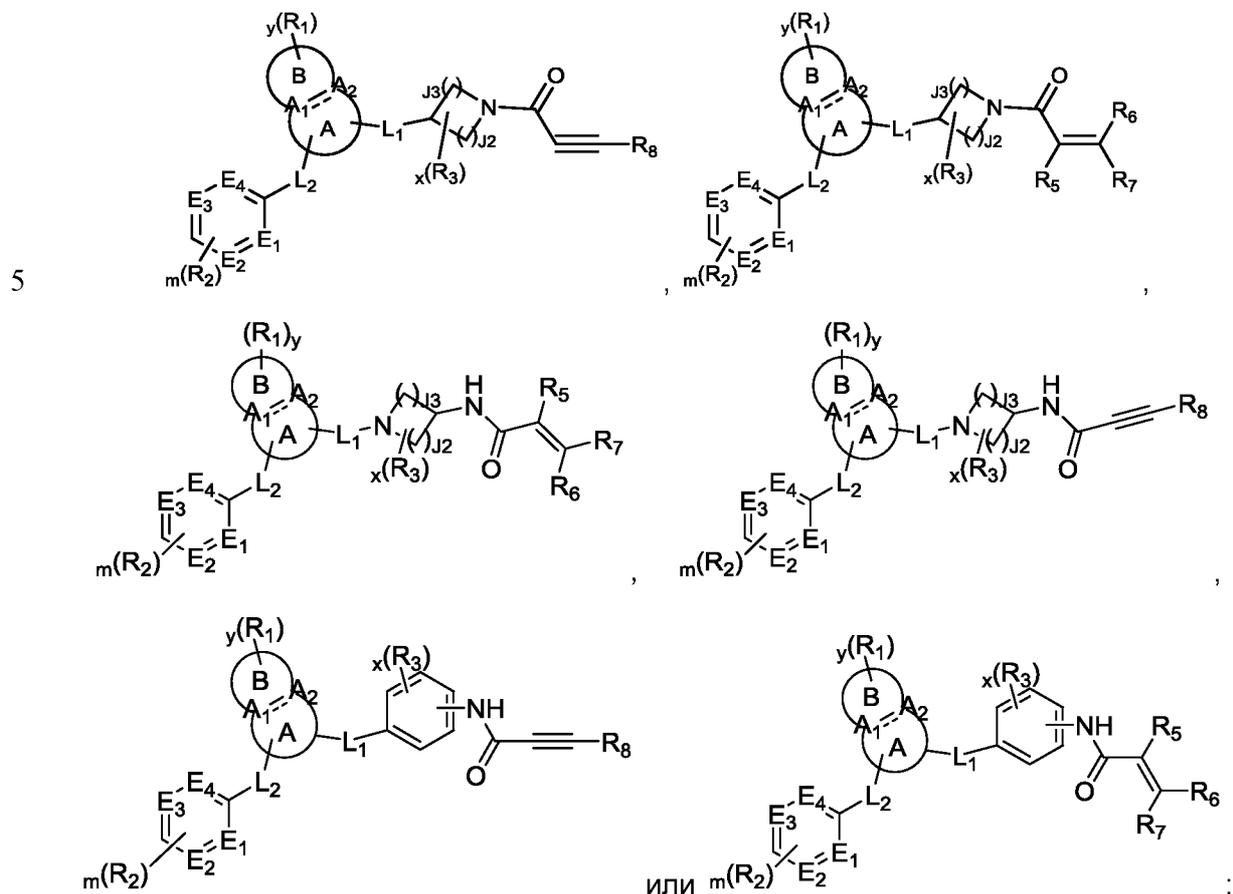


или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс или сольват,

- 15 где J2 и J3 независимо равны 1 или 2, каждая переменная, выбранная из кольца A, кольца B, кольца E, L₁, L₂, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, m, y и x, является

такой, как определено в воплощениях и упомянутых в данном описании классах и подклассах.

В некоторых воплощениях соединение, описанное в данной заявке, представляет собой соединение одной из формул:



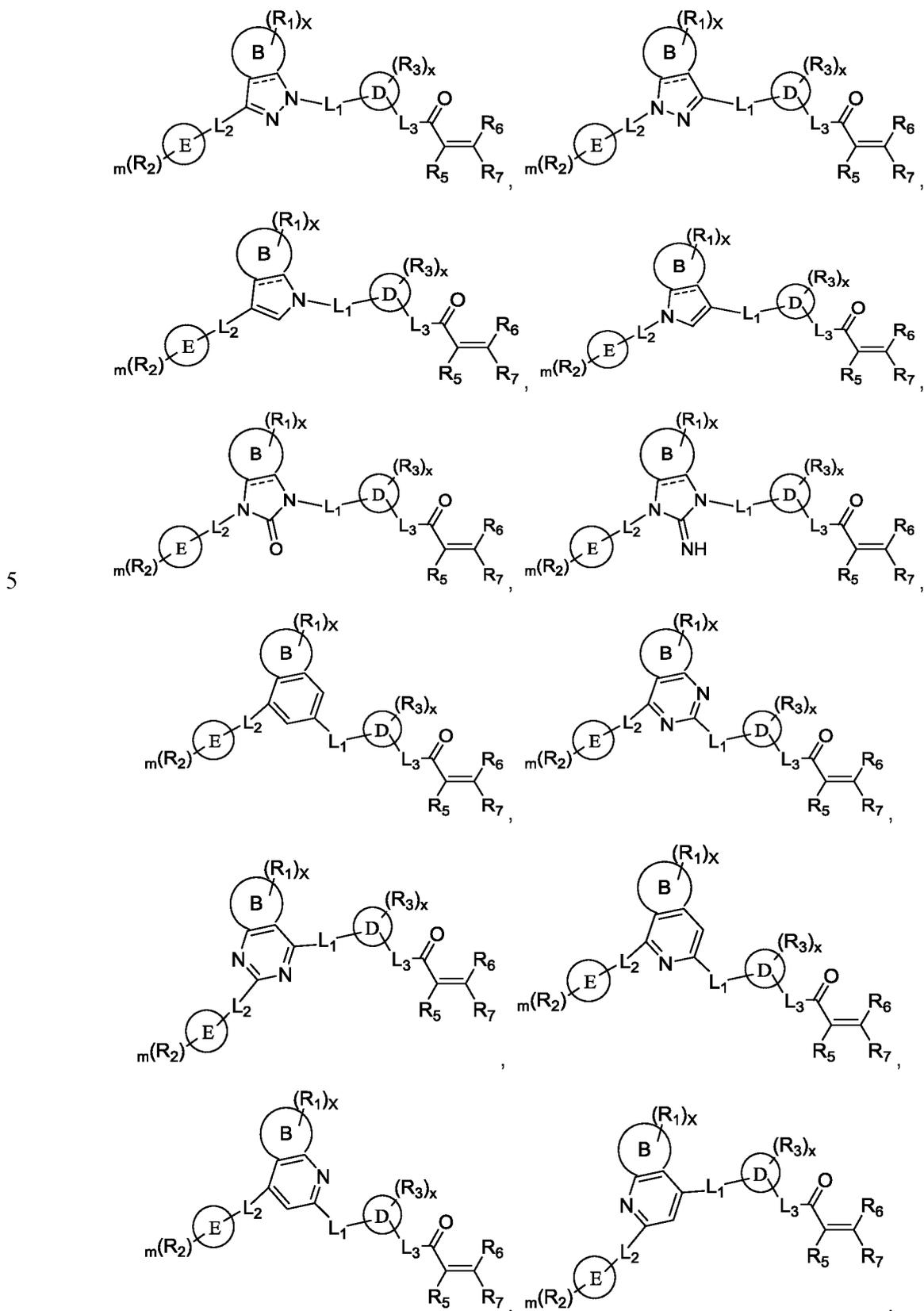
или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, где

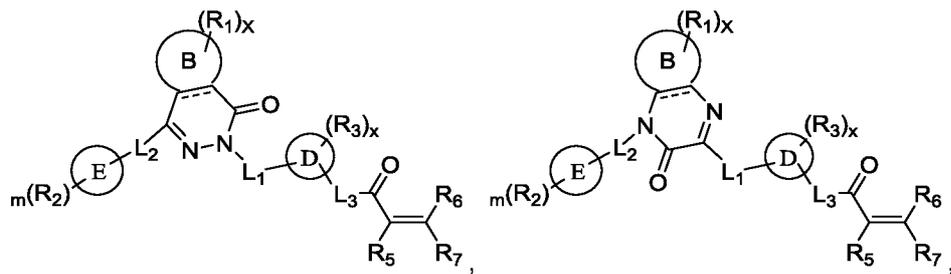
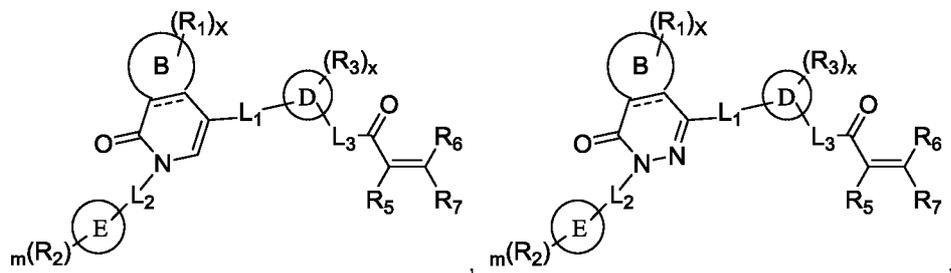
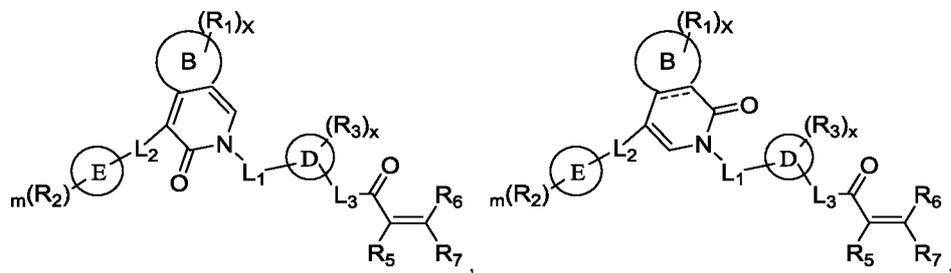
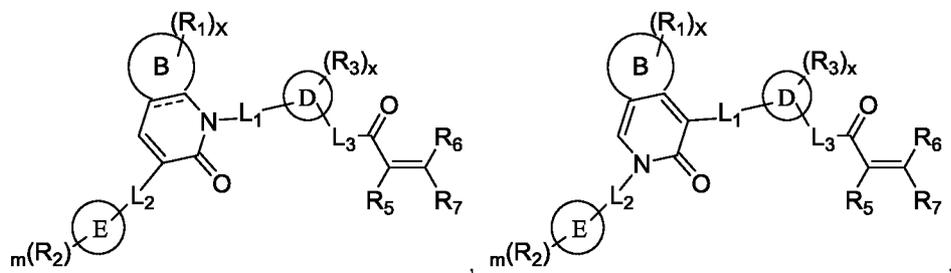
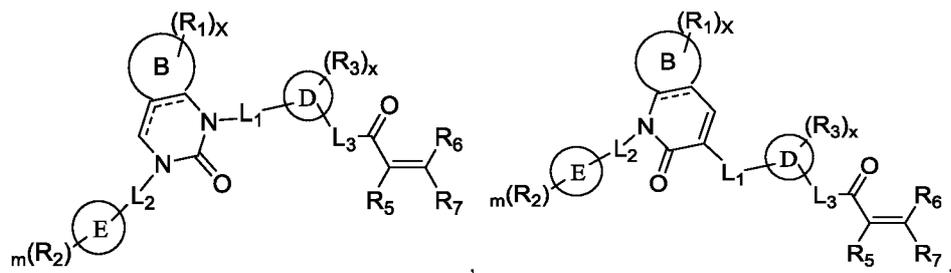
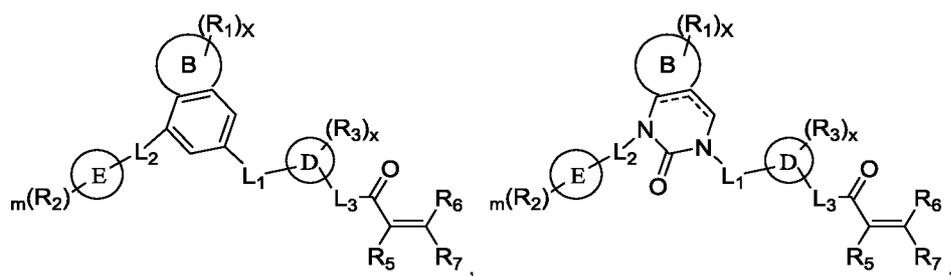
10 J2 и J3 независимо равны 1 или 2;

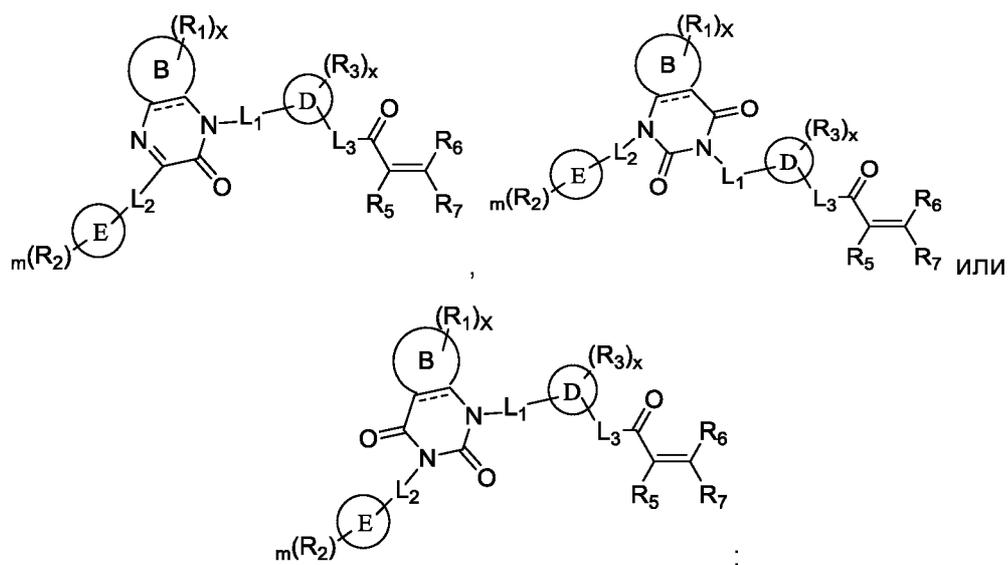
E₁, E₂, E₃ и E₄ независимо представляют собой СН или N, и чаще всего только один или два представляют собой N;

15 каждая переменная, выбранная из кольца А, кольца В, L₁, L₂, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, m, y и x, является такой, как определено в воплощениях и упомянутых в данном описании классах и подклассах.

В некоторых воплощениях соединение, описанное в данной заявке, представляет собой соединение одной из формул:



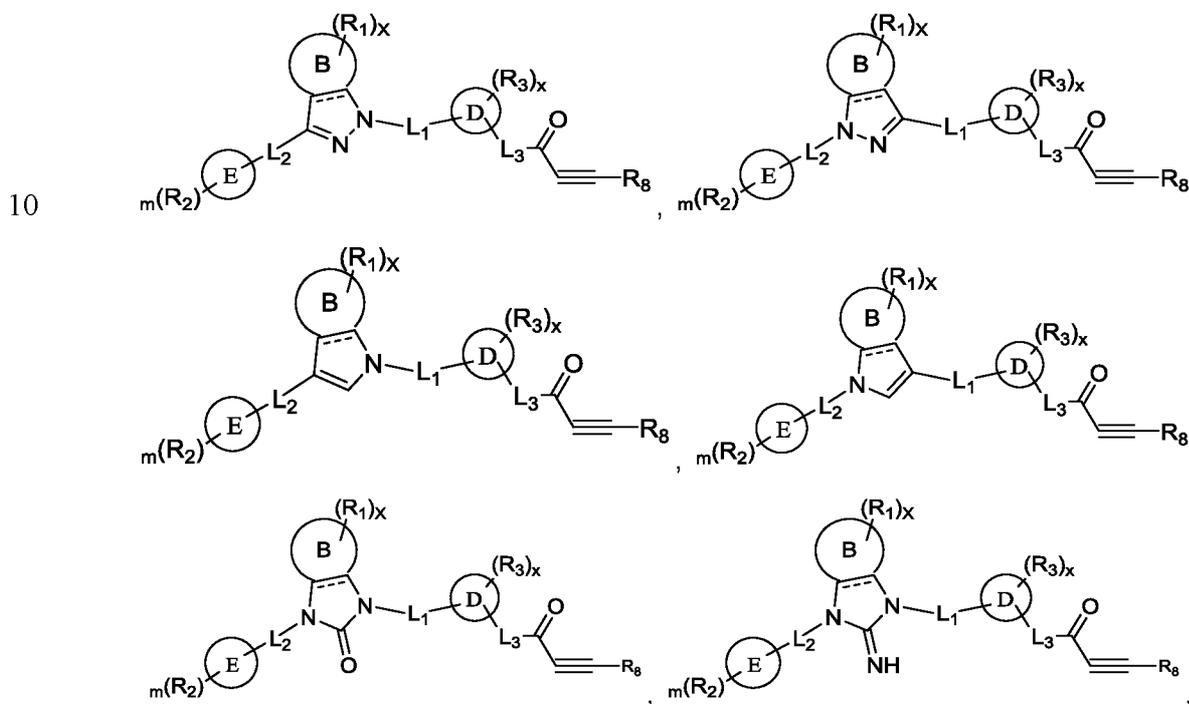


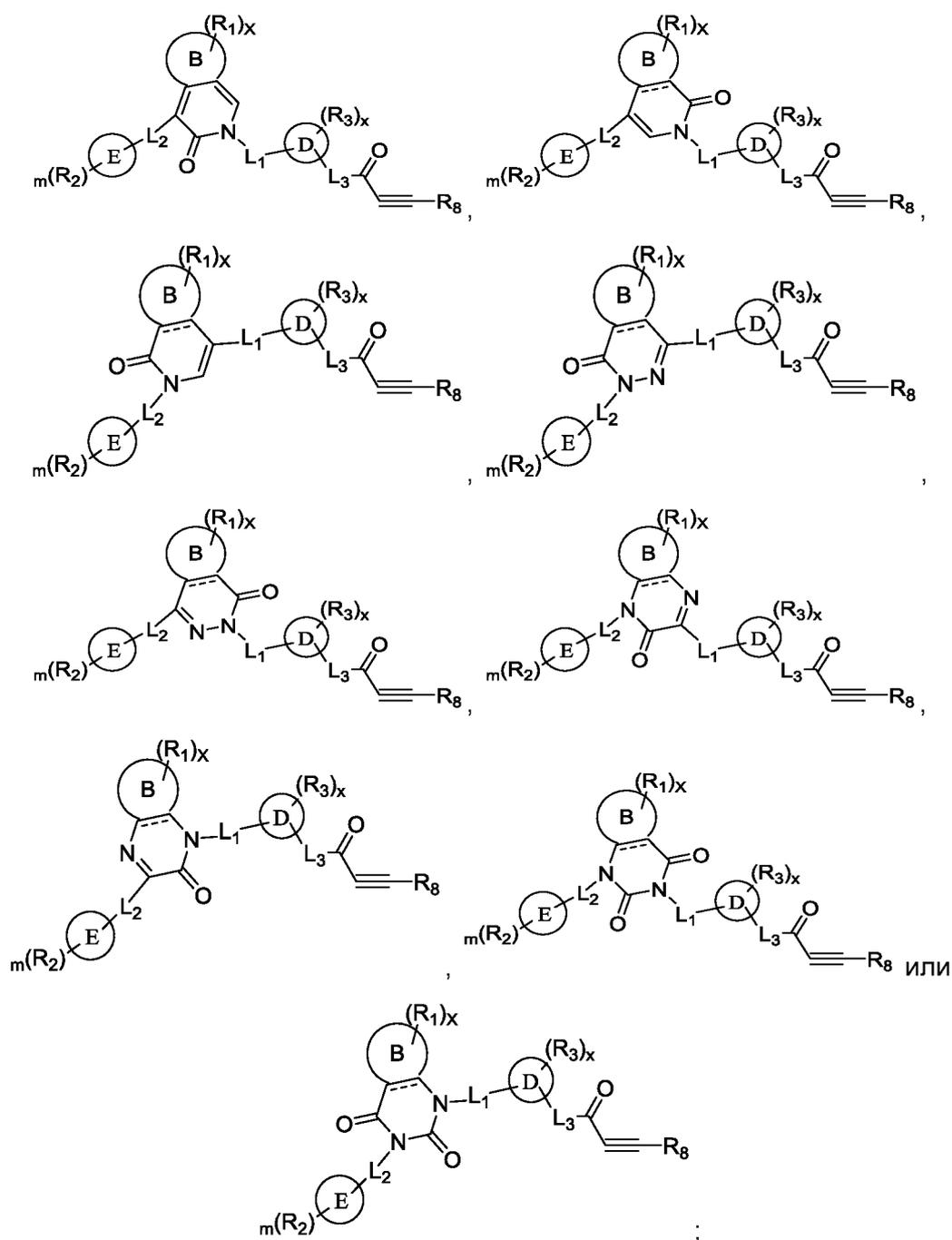


или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, при этом каждая

5 переменная, выбранная из кольца В, кольца Е, кольца D, L₁, L₂, L₃, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, m, y и x, является такой, как определено в воплощениях и упомянутых в данном описании классах и подклассах.

В некоторых воплощениях соединение, описанное в данной заявке, представляет собой соединение одной из формул:



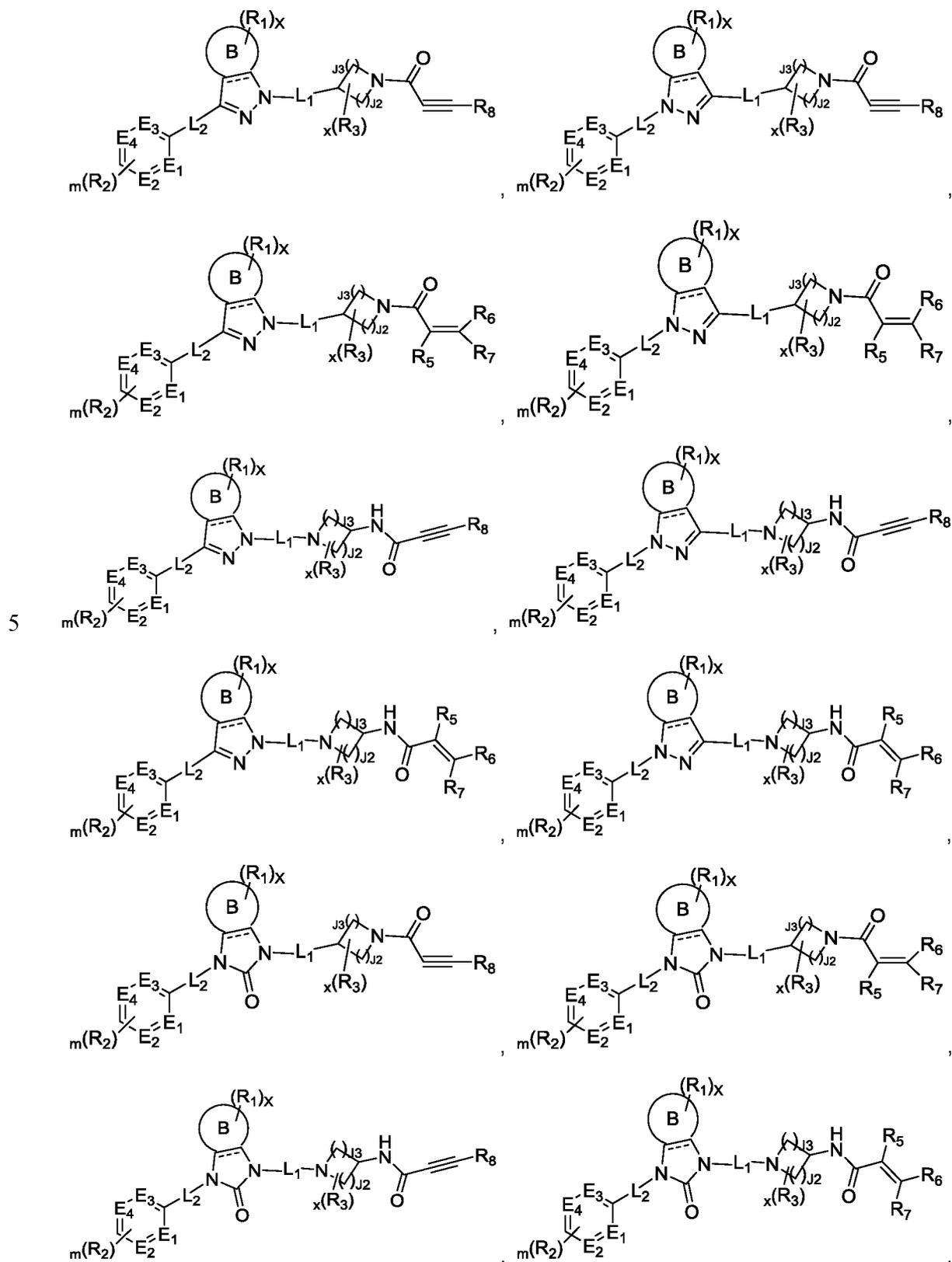


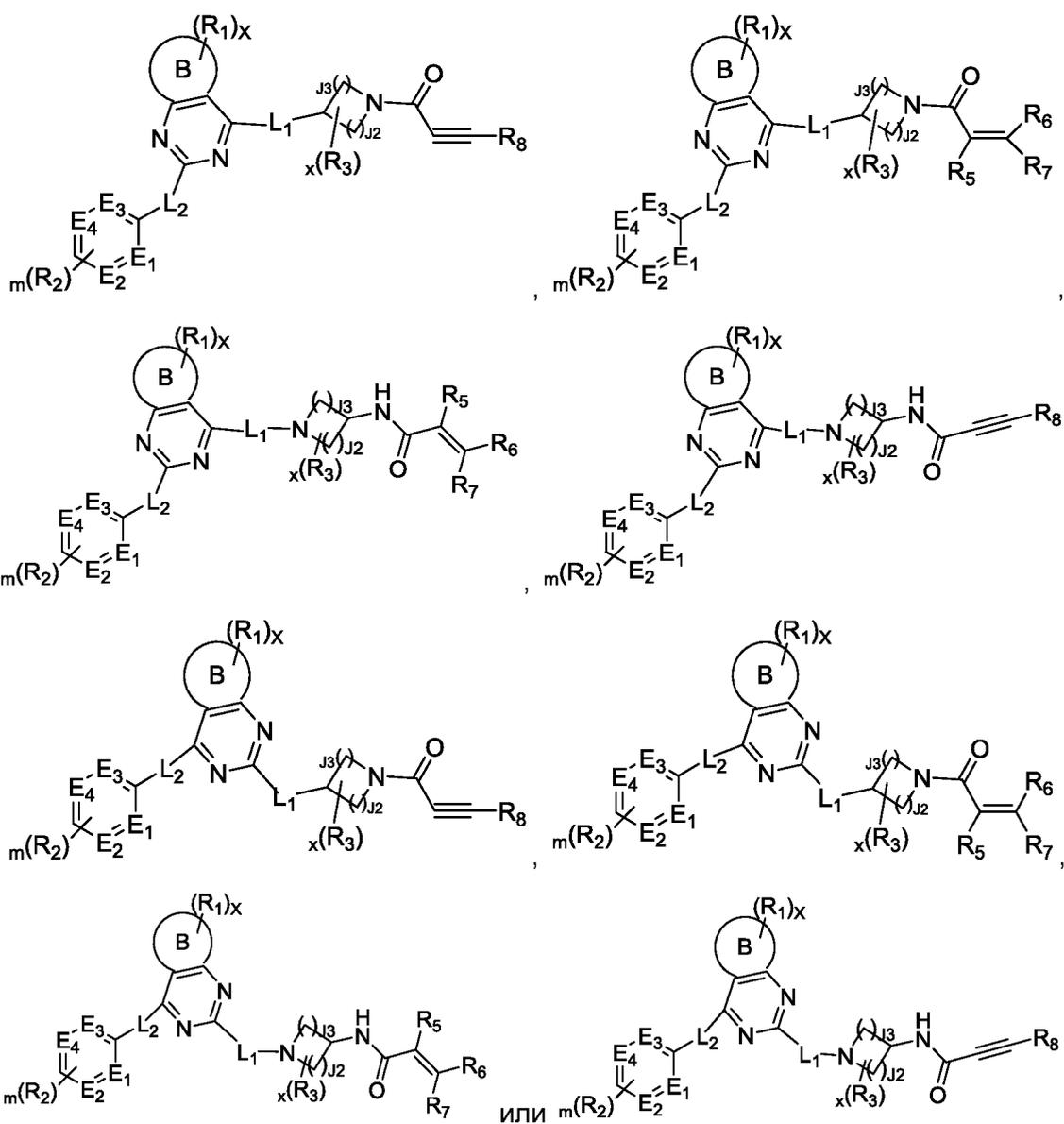
5

или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, при этом каждая переменная, выбранная из кольца B, кольца E, кольца D, L₁, L₂, L₃, R₁, R₂, R₃, R₈, m, у и x, является такой, как определено в воплощениях и упомянутых в данном описании классах и подклассах.

10

В некоторых воплощениях соединение, описанное в данной заявке, представляет собой соединение одной из формул:





5 или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, при этом каждая переменная, выбранная из кольца B, L₁, L₂, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, m, y и x, является такой, как определено в воплощениях и упомянутых в данном описании классах и подклассах.

10 В некоторых воплощениях формулы (I) соединение представляет собой:

- 1) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-циклогексилфенил)-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-он;
- 2) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-он;

- 3) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 4) 1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 5) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 6) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 7) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он;
- 8) 2-фтор-1-(3-метил-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 9) 2-фтор-1-(2-метил-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 10) 2-фтор-N-(2-метил-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламид;
- 11) 2-фтор-1-(3-(6-метил-3-((4-(трифторметил)фенил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 12) 2-фтор-1-(2-гидрокси-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 13) N-(1-(3-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 14) N-(1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-ил)метансульфонамид;
- 15) N-(1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-ил)ацетамид;
- 16) 1-(3-(4-амино-3-(4-циклогексилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 17) 1-(3-(3-(4-циклогексилфенил)-4-гидрокси-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 18) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 19) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

- 20) 1-(3-(6-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 21) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 5 22) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 23) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 24) 1-(3,3-дифтор-4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-
10 b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 25) 1-((3R,4S)-3-фтор-4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 26) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 15 27) 1-(3-(3-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 28) N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)бут-2-инамид;
- 29) 1-(3-(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-
20 1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 30) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 31) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенокси)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 25 32) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенокси)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 33) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 34) 1-(3-((3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-
30 ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 35) N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 36) (E)-N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)бут-2-енамид;

- 37) N-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)циклопентил)акриламид;
- 38) 1-(3-((3-(4-циклогексилфенил)-1H-индазол-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 5 39) 1-(3-(7-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 40) (E)-4-(диметиламино)-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он;
- 41) (E)-4-(диметиламино)-N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)бут-2-енамид;
- 10 42) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 43) 1-(4-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-3-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 15 44) 1-(3-(7-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 45) 1-(3-(7-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 46) 1-(3-(7-(трифторметил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 20 47) 1-(3-(6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 48) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбонитрил;
- 25 49) 1-(7-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-ил)проп-2-ен-1-он;
- 50) 1-(3-(6-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 51) 1-(3-(5,6-дифтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 30 52) 1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 53) N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;

- 54) 1-(3-(6-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 55) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он;
- 5 56) (E)-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он;
- 57) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ин-1-он;
- 58) 1-(3-(3-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 10 59) 1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 60) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 15 61) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 62) N-(4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)тетрагидрофуран-3-ил)акриламид;
- 63) N-((5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акриламид;
- 20 64) N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-3-карбонил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 65) 1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 25 66) N-(1-(5-метокси-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 67) 1-(3-(5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 68) N-(4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)акриламид;
- 30 69) N-(1-(5-циано-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 70) 1-(3-(7-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

- 71) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 72) N-(1-(5-циано-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 5 73) 2-метил-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 74) N-(1-(5-метокси-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 10 75) N-(1-(5-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 76) 5-метил-2-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбонил)гекс-2-еннитрил;
- 77) 1-(1-(2-фторакилоил)пирролидин-3-ил)-6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он;
- 15 78) метил-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксилат;
- 79) 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он;
- 80) 1-(1-(2-фторакилоил)азетидин-3-ил)-6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он;
- 20 81) N-(1-(6-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 82) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 25 83) N-(1-(5-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 84) N-(1-(5-хлор-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 85) N-(1-(5-хлор-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 30 86) N-(1-(6-хлор-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 87) 2-метил-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

- 88) 4-метил-4-морфолино-2-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбонил)пент-2-еннитрил;
- 89) 1-(3-(5-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 5 90) N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 91) N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)пропиоламид;
- 92) N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)пропиоламид;
- 10 93) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-карбонитрил;
- 94) 1-(3-(5-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 15 95) 2-фтор-1-(3-(5-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 96) 1-(3-(5-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 97) N-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)фенил)акриламид;
- 20 98) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-изопропил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 99) N-(1-(3-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 25 100) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-циклопропил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 101) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(оксетан-3-ил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 102) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 30 103) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N,N-диметил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 104) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-7-карбоксамид;

- 105) 1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 106) N-(1-(6-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,5-а]пиримидин-8-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 5 107) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-фенил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 108) 1-(3-(5-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 109) 1-(3-(8-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,5-а]пиримидин-6-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 10 110) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-7-(4-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 111) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 15 112) 1-(3-(7-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 113) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(3,3-дифторциклопентил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 114) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(4-(трифторметил)циклогексил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 20 115) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-бензил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 116) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(*трет*-бутил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 25 117) 1-(3-метил-4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 118) 1-(7-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)проп-2-ен-1-он;
- 119) N-(2-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)циклопентил)акриламид;
- 30 120) 1-(3-(3-(4-циклопропилфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 121) 1-(3-(6-(диметиламино)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

- 122) 1-(3-(6-(диметиламино)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 123) 1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 5 124) 2-фтор-1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 125) 1-(7-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-ил)проп-2-ен-1-он;
- 126) 2-фтор-1-(7-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-ил)проп-2-ен-1-он;
- 10 127) 1-(3-(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 128) 2-фтор-1-(3-(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 15 129) 1-(3-(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 130) 2-фтор-1-(3-(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 131) 1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 20 132) 2-фтор-1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 133) N-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-[1,6'-бииндазол]-4'-ил)акриламид;
- 134) N-(6-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-8-ил)акриламид;
- 25 135) N-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 136) N-(3-метил-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 137) N-(3-метокси-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 30 138) N-(3-хлор-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 139) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ин-1-он;

- 140) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ин-1-он;
- 141) (E)-2-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бут-2-еннитрил;
- 5 142) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонитрил;
- 143) 1-(3-(5-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 144) 1-(3-(6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 10 145) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(пиридин-2-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 146) 1-(3-(5-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 15 147) 1-(3-(6-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 148) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 149) 1-акрилоил-4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-3-карбонитрил;
- 20 150) 1-(3-(5-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 151) N-(3-циано-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 25 152) N-(3-циано-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 153) N-(3-циклопропил-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 154) N-(3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 30 155) N-(3-(3-метилпиридин-2-ил)-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 156) N-(3-(3-хлорпиридин-2-ил)-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;

- 157) N-(3-(1H-пиразол-1-ил)-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 158) N-(3-морфолино-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 5 159) N-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламид;
- 160) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 161) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 10 162) 2-фтор-1-(3-фтор-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 163) 2-фтор-1-(2-фтор-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 15 164) 2-фтор-1-(3-гидрокси-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 165) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-7-оксид;
- 166) этил-2-(1-(2-фторакрилоил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-3-ил)ацетат;
- 20 167) 2-(1-(2-фторакрилоил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил;
- 168) 2-фтор-1-(3-(фторметил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 25 169) 2-(1-(2-фторакрилоил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-3-ил)ацетамид;
- 170) 1-(2-фторакрилоил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-3-карбонитрил;
- 171) 2-фтор-1-(3-(3-(4-изопропилфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 30 172) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 173) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(пентафтор-16-сульфанил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

- 174) 2-метил-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 175) (E)-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)бут-2-ен-1-он;
- 5 176) 2-фтор-1-(3-(3-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 177) 5-(1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил;
- 178) 4-(1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил;
- 10 179) 2-фтор-1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 180) 2-фтор-1-(3-(3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 15 181) 2-фтор-1-(3-(3-(5-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 182) 2-фтор-1-(3-(3-(2-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 183) 2-фтор-1-(3-(3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 20 184) 2-фтор-1-(3-(3-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 185) 2-фтор-1-(3-(3-(2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 25 186) 2-фтор-1-(3-(6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 187) 1-(3-(6-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 188) 2-фтор-N-(2-метокси-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламид;
- 30 189) N-(2-хлор-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламид;
- 190) N-(2,4-дифтор-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)-2-фторакриламид;

- 191) 2-фтор-N-(4-фтор-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламид;
- 192) N-(2,4-дихлор-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)-2-фторакриламид;
- 5 193) 2-фтор-1-(6-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)индолин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 194) N-(4-((диметиламино)метил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)-2-фторакриламид;
- 10 195) N-(2,4-дифтор-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)-2-фторакриламид;
- 196) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 197) 2-фтор-1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 15 198) 2-фтор-1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 199) 2-фтор-1-(3-(6-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 20 200) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-карбонитрил;
- 201) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-N-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-сульфонамид;
- 202) 2-фтор-1-(3-(5-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 25 203) 2-фтор-1-(3-(6-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 204) 2-фтор-1-(3-(6-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 205) 1-(3-(6-(дифторметил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 30 206) 1-(3-(6-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 207) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

- 208) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-6,7-дигидропирано[4,3-
с]пиразол-1(4Н)-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 209) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-6,7-дигидропирано[4,3-
с]пиразол-2(4Н)-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 5 210) 1-(3-(4,4-дифтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-
индазол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 211) 1-(3-(5-(дифторметил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 212) 1-(3-(5-(дифторметил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-
10 b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 213) 2-фтор-1-(3-(5-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 214) 2-фтор-1-(3-(5-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 15 215) 2-фтор-1-(3-(5-(трифторметил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-
пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 216) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-
d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 217) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-
20 индазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 218) 6-этил-1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-
(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он;
- 219) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-7-метил-3-(4-
(трифторметил)фенил)-1,7-дигидро-6Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он;
- 25 220) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-6-метил-3-(4-
(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[3,4-c]пиридин-7-он;
- 221) 2-фтор-1-(3-(6-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 222) 2-фтор-1-(3-(7-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-
30 c]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 223) 2-фтор-1-(3-(6-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-
b]пиразин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 224) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-7-метил-3-(4-
(трифторметил)фенил)-1,7-дигидро-6Н-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-он;

- 225) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-5,6-диметил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он;
- 226) 2-фтор-1-(3-(7-метокси-5-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 5 227) 2-фтор-1-(3-(7-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 228) 1-(3-(5-бром-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 229) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-
10 дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 230) 2-фтор-1-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 231) 1-(3-(2-имино-3-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 15 232) N-((5-(2-оксо-3-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акриламид;
- 233) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-циклогексилфенил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 234) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-
20 дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 235) 1-(3-(2-имино-3-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 236) 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 25 237) 1-(1-(2-фторакрилоил)-3-метилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 238) 3-(1-(2-фторакрилоил)-3-метилазетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он;
- 239) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-
30 дигидро-2Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он;
- 240) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-b]пиразин-2-он;
- 241) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-b]пиразин-2-он;

- 242) 3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-5-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 243) 3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-5-метил-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 5 244) 3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-6-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 245) 3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-6-(трифторметил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 246) 3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-6-метокси-1-(4-
- 10 (трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 247) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-он;
- 248) 3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-он;
- 15 249) 6-хлор-3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 250) 9-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он;
- 251) 3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-5-метокси-1-(4-
- 20 (трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 252) 5-хлор-3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 253) 6-фтор-3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 25 254) N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 255) 2-фтор-1-(3-((2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)амино)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 256) 2-фтор-1-(3-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)азетидин-1-
- 30 ил)проп-2-ен-1-он;
- 257) 2-фтор-1-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 258) N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 35 259) N-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин-3-ил)фенил)акриламид;

- 260) 1-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 261) 1-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 5 262) 3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион;
- 263) 2-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)фталазин-1(2H)-он;
- 264) 2-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)фталазин-1(2H)-он;
- 10 265) 3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он;
- 266) 3-(5-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2(1H)-он;
- 15 267) 1-(3-(5-(4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 268) N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 269) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 20 270) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 271) N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 25 272) N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 273) 1-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 274) N-(5-метил-1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 30 275) N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 276) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;

- 277) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 278) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 5 279) N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 280) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 281) N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 10 282) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 283) 1-(3-((2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)амино)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 15 284) N-(3-(4-(4-(трифторметил)фенокси)нафталин-2-ил)фенил)акриламид;
- 285) 1-(3-(2-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-4-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 286) 1-(3-(6-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-8-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 20 287) N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 288) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 289) 3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-4а,8а-дигидрохинолин-2(1H)-он;
- 25 290) 2-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)-4а,8а-дигидроизохинолин-1(2H)-он;
- 291) 2-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)фталазин-1(2H)-он;
- 30 292) 3-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион;
- 293) 2-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин-1(2H)-он;
- 294) 1-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 35

- 295) 2-фтор-N-(1-(3-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-1-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 296) 2-фтор-N-(1-(6-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-8-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 5 297) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2(1H)-он;
- 298) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,8-нафтиридин-2(1H)-он;
- 299) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-
- 10 (трифторметил)фенил)хиноксалин-2(1H)-он;
- 300) 4-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[2,3-b]пиразин-3(4H)-он;
- 301) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)птеридин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 15 302) 2-фтор-N-метил-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 303) 2-фтор-N-(1-(7-метокси-2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 304) 2-фтор-N-(1-(5-(трифторметил)-2-(4-
- 20 (трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 305) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 306) 2-фтор-N-(1-(2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 25 307) 2-фтор-1-(3-(3-(фенилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 308) (E)-2-фтор-1-(3-(3-стирил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 309) 1-(3-(3-((3,3-дифторциклобутил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-
- 30 ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 310) N-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламид;
- 311) 1-(3-(3-(циклопентилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

- 312) 1-(3-(3-(циклопентилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 313) 1-(3-(3-(пиримидин-2-илэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 5 314) 2-фтор-1-(3-(3-(пиримидин-2-илэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 315) 1-(3-(3-(циклопропилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 316) 1-(3-(3-(тиофен-3-илэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 10 317) 2-фтор-1-(3-(3-(тиофен-3-илэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 318) 1-(3-(3-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 15 319) 1-(3-(3-(фенилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 320) 1-(3-(3-(циклобутилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 321) 1-(3-(3-(циклобутилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 20 322) 1-(3-(3-(циклопропилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 323) 2-фтор-1-(3-(3-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 25 324) 1-(3-(3-(циклогексилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 325) 1-(3-(3-(циклогексилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 326) 1-(3-(3-((3,3-дифторциклобутил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 30 327) (E)-1-(3-(3-(стирил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он);
- 328) 1-(3-(3-((3,3-дифторциклопентил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

- 329) 1-(3-(3-((3,3-дифторциклопентил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 330) (E)-1-(3-(3-(2-циклогексилвинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 5 331) (E)-1-(3-(3-(2-циклогексилвинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 332) (E)-1-(3-(3-(2-циклопропилвинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 333) (E)-1-(3-(3-(2-циклопропилвинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 10 334) 2-фтор-1-(3-(3-((4-фторфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 335) 2-фтор-1-(3-(3-((3-фторфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 15 336) 2-фтор-1-(3-(3-((2-фторфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 337) 1-(3-(3-((3-хлорфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 338) 1-(3-(3-((3-((дифтор-1,3-метил)-1,2-фторанил)фенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 20 339) (E)-2-фтор-1-(3-(3-(4-фторстирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 340) (E)-2-фтор-1-(3-(3-(3-фторстирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 25 341) (E)-2-фтор-1-(3-(3-(2-фторстирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 342) (E)-1-(3-(3-(4-хлорстирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 343) (E)-2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)стирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 30 344) (E)-4-(2-(1-(1-(2-фторакилоил)азетидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)винил)бензонитрил;
- 345) (E)-2-фтор-1-(3-(3-(3-(трифторметил)стирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

346) 1-(3-(3-((2,3-дифторфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;

347) 2-фтор-1-(3-(3-((2-фторфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

5 348) 1-(3-(3-((2-хлорфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он; или

349) 2-фтор-1-(3-(3-((2-(трифторметил)фенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

10 Согласно настоящему изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому воплощению настоящего изобретения и фармацевтически приемлемый эксципиент, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза. В данной композиции указанное соединение находится в массовом соотношении с указанным эксципиентом в диапазоне от примерно 0,0001 до примерно 10.

15 Кроме того, согласно настоящему изобретению предложено применение фармацевтической композиции на основе соединения формулы (I) для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания у субъекта.

Согласно настоящему изобретению также предложены предпочтительные технические решения, относящиеся к вышеупомянутым применениям.

20 В некоторых воплощениях приготовленное таким образом лекарственное средство можно использовать для лечения или предупреждения рака, метастазирования рака либо для отсрочки или предотвращения начала или прогрессирования рака, метастазирования рака. Такой рак представляет собой рак толстой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легкого, лейкоз, рак
25 поджелудочной железы, меланому, множественную меланому, рак головного мозга, рак почки, рак печени, плоскоклеточный рак, рак желудочно-кишечного тракта, мезотелиому, рак предстательной железы, рак яичников или рак молочной железы.

Согласно настоящему изобретению предложен способ терапевтического лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся
30 в этом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, при этом заболевание представляет собой рак толстой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легкого, лейкоз, рак поджелудочной железы, меланому, множественную меланому, рак головного мозга, рак почки, рак печени,

плоскоклеточный рак, рак желудочно-кишечного тракта, мезотелиому, рак предстательной железы, рак яичников или рак молочной железы.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции на его основе для приготовления лекарственного средства.

В некоторых воплощениях лекарственное средство применяют для лечения, предупреждения раковых или гиперпролиферативных расстройств.

В некоторых воплощениях рак представляет собой рак толстой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легкого, лейкоз, рак поджелудочной железы, меланому, множественную меланому, рак головного мозга, рак почки, рак печени, плоскоклеточный рак, рак желудочно-кишечного тракта, мезотелиому, рак предстательной железы, рак яичников или рак молочной железы.

В некоторых воплощениях лекарственное средство используют в качестве ингибитора взаимодействия между YAP/TAZ и TEAD.

Общие химические термины, использованные в приведенной выше формуле, имеют свои обычные значения. Например, если не указано иное, термин "галоген", использованный в данном описании, означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительные галогеновые группы включают F, Cl и Br.

Использованный в данном описании, если не указано иное, термин "алкил" включает в себя насыщенные одновалентные углеводородные радикалы, имеющие прямые, разветвленные или циклические группировки. Например, алкильные радикалы включают метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклобутил, *n*-пентил, 3-(2-метил)бутил, 2-пентил, 2-метилбутил, неопентил, циклопентил, *n*-гексил, 2-гексил, 2-метилпентил и циклогексил. Аналогично, C₁₋₄, например, в C₁₋₄алкиле, определяют, чтобы идентифицировать группу, которая имеет линейную или разветвленную структуру из 1, 2, 3 или 4 атомов углерода.

Алкенильные и алкинильные группы включают прямые, разветвленные или циклические алкены и алкины. Аналогичным образом, "C₂₋₈алкенил" и "C₂₋₈алкинил" означают алкенильные или алкинильные радикалы, имеющие линейную или разветвленную структуру из 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Радикалы алкокси представляют собой группу кислород-содержащих простых эфиров, образуемую из описанных ранее прямых, разветвленных или циклических алкильных групп.

Если не указано иное, термин “арил”, использованный в данном описании, относится к незамещенной или замещенной моно- или полициклической кольцевой системе, содержащей атомы углерода в кольце. Предпочтительные арилы представляют собой моноциклические или бициклические 6-10-членные ароматические кольцевые системы. Предпочтительными арилами являются фенил и нафтил. Наиболее предпочтительным арилом является фенил.

Если не указано иное, термин “гетероциклил”, использованный в данном описании, относится к незамещенной или замещенной стабильной трех-десятичленной насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической, спироциклической, мостиковой бициклической или конденсированной бициклической кольцевой системе, которая состоит из атомов углерода и одного-трех гетероатомов, выбранных из N, O и S, и при этом гетероатомы азота или серы возможно могут быть окислены, а гетероатом азота возможно может быть кватернизован. Гетероциклильная группа может быть присоединен к любому гетероатому или атому углерода, в результате чего образуется стабильная структура. Примеры таких гетероциклильных групп включают, но не ограничиваются этим, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксопиперазинил, оксопиперидинил, оксоазепинил, азепинил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон и оксадиазолил.

Если не указано иное, термин “гетероарил”, использованный в данном описании, относится к незамещенной или замещенной стабильной пяти-шести-членной моноциклической ароматической кольцевой системе либо незамещенной или замещенной девяти-десяти-членной конденсированной гетероароматической кольцевой системе или бициклической гетероароматической кольцевой системе, состоящей из атомов углерода и одного-четырёх гетероатомов, выбранных из N, O или S, и при этом гетероатомы азота или серы возможно могут быть окислены, а гетероатом азота возможно может быть кватернизован. Гетероарильная группа может быть присоединена к любому гетероатому или атому углерода, в результате чего образуется стабильная структура. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются этим, тиенил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, пиразолил, пирролил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, пиридил, пиридазинил, индолил, азаиндолил, индазолил, бензимидазолил, бензофуранил,

бензотиенил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензодитиазолил, бензотриазолил, аденинил, хиолинил или изохиолинил.

Термин “алкенилокси” относится к группе -О-алкенил, где алкенил является таким, как определено выше.

5 Термин “алкинилокси” относится к группе -О-алкинил, где алкинил является таким, как определено выше.

Термин “циклоалкил” относится к насыщенной циклической алкильной цепи, имеющей от 3 до 12 атомов углерода, например, циклопропилу, циклобутилу, циклобутилу, циклобутилу.

10 Термин “гетероциклоалкил” относится к насыщенной циклической алкильной цепи, имеющей атомы углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, и при этом гетероатомы азота или серы возможно могут быть окислены, а гетероатом азота возможно может быть кватернизован, например, азетидинилу, пирролидинилу, пиперидинилу, пиперазинилу, оксопиперазинилу, оксопиперидинилу, оксозапиридинилу.

Термин “замещенный” относится к группе, в которой один или несколько атомов водорода в каждом случае независимо замещен(ы) одинаковым(ыми) или разными(ыми) заместител(ем)ями. Типичные заместители включают, но не ограничиваются этим, галоген (F, Cl, Br или I), C₁₋₈алкил, C₃₋₁₂циклоалкил, -OR¹, SR¹, =O, =S, -C(O)R¹, -C(S)R¹, =NR¹, -C(O)OR¹, -C(S)OR¹, -NR¹R², -C(O)NR¹R², циано, нитро, -S(O)₂R¹, -OS(O)₂OR¹, -OS(O)₂R¹, -OP(O)(OR¹)(OR²); при этом R¹ и R² независимо выбраны из -H, низшего алкила, низшего галогеналкила. В некоторых воплощениях заместитель(и) независимо выбран(ы) из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -OH, трифторметокси, этокси, пропилокси, изопропилокси, *n*-бутилокси, изобутилокси, *трет*-бутилокси, -SCH₃, -SC₂H₅, формальдегидной группы, -C(OCH₃), циано, нитро, CF₃, -OCF₃, amino, диметиламино, метилтио, сульфонила и ацетила.

Знак “ \times ” представляет место соединения с L₁ или L₂.

Знак “ $\frac{\times}{a}$ ” представляет место конденсирования с кольцом A.

30 Подразумевается, что использованный в данном описании термин “композиция” охватывает продукт, содержащий конкретные ингредиенты в конкретных количествах, а также любой продукт, который получается, непосредственно или опосредованно, из комбинации конкретных ингредиентов в конкретных количествах. Соответственно, фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению в качестве активного
35 ингредиента, и способы получения соединений по данному изобретению также

составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, некоторые из кристаллических форм соединений могут существовать в виде полиморфов, и поэтому подразумевается, что они включены в настоящее изобретение. Помимо этого, некоторые из соединений могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или общеизвестными органическими растворителями, и подразумевается, что такие сольваты также включены в объем данного изобретения.

Примеры замещенной алкильной группы включают, но не ограничиваются этим, 2-аминоэтил, 2-гидроксиэтил, пентахлорэтил, трифторметил, метоксиметил, пентафторэтил и пиперазинилметил.

Примеры замещенных алкоксигрупп включают, но не ограничиваются этим, аминометокси, трифторметокси, 2-диэтиламиноэтокси, 2-этоксикарбонилэтокси, 3-гидроксипропокси.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть представлены в форме фармацевтически приемлемых солей. В случае применения в медицине соли соединений по данному изобретению относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям". Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли. Фармацевтически приемлемая кислотная/анионная соль обычно существует в форме, в которой атом основного азота протонирован неорганической или органической кислотой. Репрезентативные органические или неорганические кислоты включают соляную, бромистоводородную, йодистоводородную, перхлорную, серную, азотную, фосфорную, уксусную, пропионовую, гликолевую, молочную, янтарную, малеиновую, фумаровую, яблочную, винную, лимонную, бензойную, миндальную, метансульфоновую, гидроксиэтансульфоновую, бензолсульфоновую, щавелевую, памовую, 2-нафталинсульфоновую, *p*-толуолсульфоновую, циклогексансульфаминовую, салициловую, сахариную или трифторуксусную. Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают, но не ограничиваются этим, соли алюминия, кальция, хлорпрокаина, холина, диэтаноламина, этилендиамина, лития, магния, калия, натрия и цинка.

В объем настоящего изобретения включены пролекарства соединений по данному изобретению. В общем случае такие пролекарства будут представлять собой функциональные производные соединений, которые легко превращаются в необходимое соединение *in vivo*. Таким образом, в способах лечения по настоящему изобретению термин "введение" будет включать в себя лечение

различных расстройств, описанных в отношении применения конкретного раскрытого соединения или в отношении применения соединения, которое может быть не раскрыто конкретно, но которое превращаются в данное конкретное соединение *in vivo* после введения субъекту. Традиционные методики выбора и получения подходящих представляющих собой пролекарство производных описаны, например, в Design of Prodrugs, ред. Н. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Подразумевается, что определение любого заместителя или любой переменной в конкретном положении в молекуле не зависит от их определений где-либо еще в этой молекуле. Очевидно, что специалист средней квалификации в данной области техники может выбрать заместители и схемы замещения для соединений по данному изобретению, чтобы получить химически стабильные соединения, которые можно легко синтезировать методами, известными в данной области техники, а также способами, приведенными в данной заявке.

Настоящее изобретение включает соединения, описанные в данной заявке, которые могут содержать один или несколько асимметрических центров и в результате этого могут образовывать диастереомеры и оптические изомеры. Настоящее изобретение включает все такие возможные диастереомеры, а также их рацемические смеси, их по существу чистые разделенные энантиомеры, все возможные геометрические изомеры и их фармацевтически приемлемые соли.

В приведенной выше формуле I стереохимическая конфигурация в конкретных положениях не определена. Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, также включены смеси стереоизомеров, равно как и конкретные выделенные стереоизомеры. В результате выполнения методик синтеза, применяемых с целью получения таких соединений, или при использовании методик рацемизации или эпимеризации, известных специалистам в данной области техники, полученные при применении таких методик продукты могут представлять собой смесь стереоизомеров.

Если у соединения формулы I имеется таутомер, то настоящее изобретение включает любые возможные таутомеры и их фармацевтически приемлемые соли, а также их смеси, за исключением случаев, когда конкретно указано иное.

Если соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли существуют в форме сольватов или в полиморфных формах, то настоящее изобретение включает любые возможные сольваты и полиморфные формы. Тип растворителя, который образует сольват, особо не ограничивается, при условии,

что растворитель является фармакологически приемлемым. Например, можно использовать воду, этанол, пропанол, ацетон и тому подобное.

Термин “фармацевтически приемлемые соли” относится к солям, получаемым из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот.

5 Когда соединение по настоящему изобретению представляет собой кислоту, соответствующая ей соль может быть подходящим образом получена из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические основания и органические основания. Соли, происходящие из таких неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди

10 (высокой валентности и низкой валентности), трехвалентного железа, двухвалентного железа, лития, магния, марганца (высокой валентности и низкой валентности), калия, натрия, цинка и тому подобного. Особо предпочтительны соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, происходящие из фармацевтически приемлемых нетоксичных органических оснований, включают

15 соли первичных, вторичных и третичных аминов, а также циклических аминов и замещенных аминов, таких как природные и синтезированные замещенные амины. Другие фармацевтически приемлемые нетоксичные органические основания, на основе которых могут быть образованы соли, включают ионообменные смолы и, например, аргинин, бетаин, кофеин, холин, *N',N'*-дибензилэтилендиамин,

20 диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, *N*-этилморфолин, *N*-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминные смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин,

25 трометамин и тому подобное.

Когда соединение по настоящему изобретению представляет собой основание, соответствующая ему соль может быть подходящим образом получена из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Такие кислоты включают, например, уксусную,

30 бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромистоводородную, соляную, изэтионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, *p*-толуолсульфоновую кислоту и тому

35 подобное. Предпочтительными являются лимонная, бромистоводородная,

муравьиная, соляная, малеиновая, фосфорная, серная и винная кислоты, особо предпочтительными являются муравьиная и соляная кислота. Поскольку соединения формулы I предполагаются для фармацевтического применения, то предпочтительно, чтобы они были предоставлены по существу в чистой форме, например, с чистотой по меньшей мере 60%, в более подходящем случае с чистотой по меньшей мере 75%, особенно с чистотой по меньшей мере 98% (% указаны в соотношении масса к массе).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат соединение, представленное формулой I (или его фармацевтически приемлемую соль), в качестве активного компонента, фармацевтически приемлемый носитель и другие возможные терапевтические ингредиенты или адъюванты. Хотя наиболее подходящий путь введения в любом заданном случае будет зависеть от конкретного субъекта и характера и тяжести состояний, для лечения которых планируется введение активного ингредиента, такие композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного и парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного, внутривенного) введения. Фармацевтические композиции подходящим образом могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики.

На практике, соединения по данному изобретению, представленные формулой I, или пролекарство, или метаболит либо их фармацевтически приемлемые соли могут быть объединены в качестве активного ингредиента в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с традиционными методами приготовления фармацевтических смесей. Носитель может находиться в самых разных формах в зависимости от желаемой формы введения препарата, например, перорального или парентерального введения (включая внутривенное). Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в виде дискретных единиц, подходящих для перорального введения, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит предварительно заданное количество активного ингредиента. Кроме того, данные композиции могут быть представлены в виде порошка, в виде гранул, в виде раствора, в виде суспензии в водной жидкости, в виде неводных жидкостей, в виде эмульсии типа масло-в-воде или в виде эмульсии типа вода-в-масле. Помимо обычных лекарственных форм, упомянутых выше, соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически

приемлемую соль также можно вводить с использованием средств с регулируемым высвобождением и/или устройств доставки. Данные композиции могут быть приготовлены любым из принятых в фармацевтике способов. В общем случае такие способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем, который состоит из одного или нескольких необходимых ингредиентов. Обычно такие композиции готовят путем однородного и тщательного перемешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями либо с ними обоими. Затем продукту может быть придана удобная форма желаемого внешнего вида.

Таким образом фармацевтические композиции по данному изобретению включают в себя фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль. Соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли также могут быть включены в фармацевтические композиции в комбинации с одним или несколькими другими терапевтически активными соединениями.

Используемый фармацевтический носитель может быть, например, твердым, жидким или газообразным. Примеры твердых носителей включают такие носители, как лактоза, каолин, сахароза, тальк, желатин, агар, пектин, аравийская камедь, стеарат магния, стеариновая кислота. Примеры жидких носителей включают такие носители, как сахарный сироп, арахисовое масло, оливковое масло и воду. Примеры газообразных носителей включают такие носители, как двуокись углерода и азот. При приготовлении композиций для пероральной лекарственной формы можно использовать любую фармацевтически подходящую среду. Например, воду, гликоли, масла, спирты, корригенты, консерванты, красители и тому подобное можно использовать для образования перорально вводимых препаратов в жидкой форме, таких как суспензии, эликсиры и растворы; в то время как такие носители, как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и тому подобное, можно использовать для образования перорально вводимых препаратов в твердой форме, таких как порошки, капсулы и таблетки. Вследствие простоты своего введения таблетки и капсулы являются предпочтительными пероральными стандартными дозировками, в которых используются твердые фармацевтические носители. Возможно, что при нанесении покрытия на таблетки могут быть применены стандартные методы в водных или неводных условиях.

Таблетка, содержащая композицию по данному изобретению, может быть приготовлена путем прессования или формования, возможно вместе с одним или несколькими дополнительными ингредиентами или адъювантами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены в подходящей машине путем прессования 5 активного ингредиента в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулы, возможно в смеси со связующим веществом, смазывающим веществом, инертным разбавителем, поверхностно-активным веществом или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть приготовлены путем формования смеси 10 измельченного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем, в подходящей машине. Предпочтительно, чтобы каждая таблетка содержала от примерно 0,05 мг до примерно 5 г активного ингредиента, и каждая облатка или капсула предпочтительно содержала от примерно 0,05 мг до 5 г примерно 15 активного ингредиента. Например, композиция, предназначенная для перорального введения людям, может содержать от примерно 0,5 мг до примерно 5 г активного агента в смеси с веществом-носителем в соответствующем и подходящем количестве, которое может варьировать от примерно 5 до примерно 95 процентов от общего количества композиции. Как правило, стандартные лекарственные формы содержат от примерно 1 мг до примерно 2 г активного 20 ингредиента, обычно 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг или 1000 мг.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для парентерального введения, могут быть приготовлены в виде растворов или суспензий активных соединений в воде. Может быть включено подходящее 25 поверхностно-активное вещество, такое как, например, гидроксипропилцеллюлоза. Также могут быть приготовлены дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Кроме того, чтобы предотвратить вредоносный рост микроорганизмов, можно включать консервант.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или 30 дисперсии. Кроме того, данные композиции могут быть приготовлены в форме стерильных порошков для экстенпорального приготовления таких стерильных инъекционных растворов или дисперсий. В всех случаях конечная инъекционная форма должна быть стерильной и должна быть эффективно жидкой для облегчения возможности к шприцеванию. Фармацевтические композиции должны 35 оставаться стабильными в процессе приготовления и хранения; таким образом,

предпочтительно, чтобы они хранились в условиях, устойчивых к заражению микроорганизмами, такими как бактерии и грибы. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащие, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), растительные масла и их подходящие смеси.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть в форме, подходящей для местного применения, например, в форме аэрозоля, крема, мази, лосьона, присыпки или в тому подобного. Кроме того, данные композиции могут быть в форме, подходящей для применения в устройствах для трансдермального введения. Такие композиции могут быть приготовлены традиционными способами обработки с использованием соединения по данному изобретению, представленного формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли. В качестве примера, чтобы приготовить крем или мазь желаемой консистенции, в крем или мазь добавляют с перемешиванием гидрофильное вещество и воду с соединением в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 10 масс.%.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть в форме, подходящей для ректального введения, при этом носитель представляет собой твердое вещество. Предпочтительно, чтобы из такой смеси формовали суппозитории в стандартной дозе. Подходящие носители включают масло какао и другие вещества, обычно используемые в данной области техники. Суппозитории можно удобно готовить сначала путем смешивания композиции с размягченным(ыми) или расплавленными(ыми) носителем(ями) с последующим охлаждением и формованием в специальных формочках.

Помимо вышеупомянутых ингредиентов-носителей описанные выше фармацевтические композиции могут включать в себя, при необходимости, один или несколько дополнительных ингредиентов-носителей, таких как разбавители, буферы, корригенты, связующие вещества, поверхностно-активные вещества, загустители, смазывающие вещества, консерванты (включая антиоксиданты) и тому подобное. Кроме того, чтобы сделать композицию изотоничной крови предполагаемого реципиента, можно включить другие адъюванты. Композиции, содержащие соединение, описанное формулой I, или его фармацевтически приемлемые соли, также могут быть приготовлены в форме порошка или жидкого концентрата.

Обычно для лечения указанных выше состояний полезны уровни дозировок порядка от примерно 0,01 мг/кг до примерно 150 мг/кг массы тела в сутки или, альтернативно, от примерно 0,5 мг до примерно 7 г из расчета на одного пациента в сутки. Например, рак толстой кишки, рак прямой кишки, лимфому из клеток мантийной зоны, множественную миелому, рак молочной железы, рак предстательной железы, глиобластому, плоскоклеточный рак пищевода, липосаркому, Т-клеточную лимфому, меланому, рак поджелудочной железы, глиобластому или рак легкого можно эффективно лечить путем введения примерно от 0,01 до 50 мг соединения на один килограмм массы тела в сутки или, альтернативно, от примерно 0,5 мг до примерно 3,5 г из расчета на одного пациента в сутки.

Очевидно, однако, что могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем описанные выше. Специальный уровень доз и специальные схемы лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, время введения, путь введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и течение конкретного подвергаемого терапии заболевания, предрасположенность субъекта к заболеванию и проницательность лечащего врача.

Эти и другие аспекты станут очевидными из приведенного далее письменного описания изобретения.

Следующие далее примеры приведены для лучшей иллюстрации настоящего изобретения. Все части и процентные содержания даны по массе и все температуры приведены в градусах по шкале Цельсия, если ясно не указано иное.

Настоящее изобретение будет описано более подробно посредством конкретных примеров. Приведенные далее примеры представлены в целях иллюстрации и никоим образом не предназначены для ограничения данного изобретения. Специалисты в данной области техники легко поймут, что различные некритичные параметры можно варьировать или модифицировать для получения по существу тех же самых результатов. Согласно результатам по меньшей мере одного анализа, описанного в данной заявке, было обнаружено, что соединения из примеров ингибируют транскрипционную активность, обусловленную белок-белковым взаимодействием между YAP/TAZ и TEAD.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1. Кривая ингибирования для соединения 5 на линии клеток NCI-H226 немелкоклеточного рака легкого в анализе с использованием бромдезоксисуридина (BrdU).

5 Фиг. 2. Кривая ингибирования для соединения 6 на линии клеток NCI-H226 в анализе с использованием BrdU.

Фиг. 3. Кривая ингибирования для соединения 30 на линии клеток NCI-H226 в анализе с использованием BrdU.

Фиг. 4. Кривая ингибирования для соединения 73 на линии клеток NCI-H226 в анализе с использованием BrdU.

10 Фиг. 5. Кривая ингибирования для соединения 80 на линии клеток NCI-H226 в анализе с использованием BrdU.

Фиг. 6. Кривая ингибирования для соединения 124 на линии клеток NCI-H226 в анализе с использованием BrdU.

15 Фиг. 7. Кривая ингибирования для соединения 132 на линии клеток NCI-H226 в анализе с использованием BrdU.

Фиг. 8. Кривые роста опухоли для разных получающих лечение групп бестимусных мышей линии Balb/c, несущих NCI-H226 опухоль.

Фиг. 9. Процентное изменение массы тела бестимусных мышей линии Balb/c, несущих NCI-H226 опухоль, в разных получающих лечение группах.

20

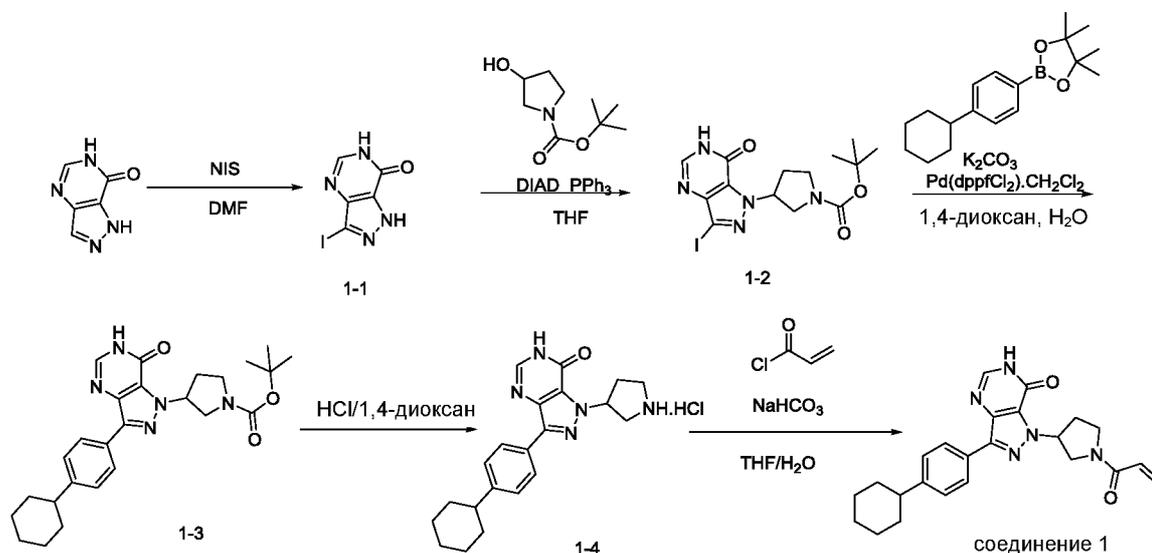
ПРИМЕРЫ

Соединения, описанные в данной заявке, можно получить из коммерческих источников или синтезировать традиционными методами, как показано ниже, используя имеющиеся в продаже исходные вещества и реагенты. В примерах
25 использованы приведенные ниже сокращения.

BOP:	три(диметиламино)бензотриазол-1-илоксифосфония гексафторфосфат;
Cu(OAc) ₂ :	ацетат меди;
DMA:	диметилацетамид;
DMF:	диметилформамид;
DIAD:	диизопропилазодикарбоксилат;
DEAD:	диэтилазодикарбоксилат;
DIEA или DIPEA:	N,N-диизопропилэтиламин;
DMSO:	диметилсульфоксид;
DCM:	дихлорметан;

EA:	этилацетат;
EDTA:	этилендиаминтетрауксусная кислота;
HATU:	2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат;
TMB:	3,3',5,5'-тетраметилбензидин;
TBAF:	тетрабутиламмония фторид;
TBDPSCI:	<i>трет</i> -бутилдифенилхлорсилан;
THF:	тетрагидрофуран;
TFA:	трифторуксусная кислота;
TEA:	триэтиламин;
MsCl:	метансульфонилхлорид;
NIS:	N-иодсукцинимид;
NMP:	N-метилпирролидон;
PBS:	забуференный фосфатом физиологический раствор;
HRP:	пероксидаза хрена;
ч или час:	час или часы;
Hex:	гексан;
HATU:	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5- b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат;
LCMS:	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия;
MeOH:	метанол;
мин:	минута;
NIS:	N-иодсукцинимид;
Pd/C:	палладий на угле;
PE:	петролейный эфир;
PPh ₃ :	трифенилфосфин;
Pd(PPh ₃) ₄ :	тетракис(трифенилфосфин)палладий;
Pd(dppf)Cl ₂ .CH ₂ Cl ₂ :	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном;
Кт или кт или КТ:	комнатная температура.

Пример 1. Синтез соединения 1 (1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-циклогексилфенил)-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-она)



*Стадия 1. Получение 3-иод-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-она*

5 К смеси 1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-она (1,00 г; 7,35 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NIS (2,48 г; 11,02 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем перемешивали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до КТ смесь выливали в ледяную воду, перемешивали и фильтровали. Осадок на фильтре суспендировали в толуоле и концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение 1-1 (1,90 г). LCMS [M+H]⁺ = 262,94.

*Стадия 2. Получение трет-бутил-3-(3-иод-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата*

15 PPh₃ (501 мг; 1,91 ммоль) добавляли в смесь соединения 1-1 (250 мг; 954,17 мкмоль) и трет-бутил-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (250 мг; 1,34 ммоль) в THF (5 мл) и затем по каплям добавляли DIAD (386 мг; 1,91 ммоль) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться естественным образом до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, получая остаток, остаток далее очищали на колонке с силикагелем (Hex:EA = 0%-50%), получая указанное в заголовке соединение 1-2 (450 мг). LCMS [M+H]⁺ = 432,05.

*Стадия 3. Получение трет-бутил-3-(3-(4-циклогексилфенил)-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата*

25 К смеси соединения 1-2 (450 мг; 1,04 ммоль) и 2-(4-циклогексилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (213 мг; 1,04 ммоль) в 1,4-диоксане (10

мл) и H₂O (1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (76 мг; 103 мкмоль), K₂CO₃ (432 мг; 3,13 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая остаток, остаток далее очищали на колонке с силикагелем (Hex:EA = 0%-50%), получая указанное в заголовке соединения 1-3 (450 мг). LCMS [M+H]⁺ = 464,26.

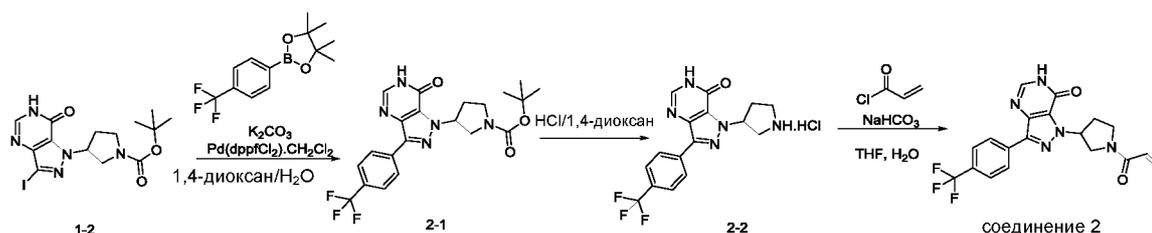
Стадия 4. Получение 3-(4-циклогексилфенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она

Соединение 1-3 (340 мг; 733 ммоль) в смеси HCl/1,4-диоксан (4,0 н.; 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединения 1-4 (400 мг), которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺ = 400,18.

Стадия 5. Получение 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-циклогексилфенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (соединения 1)

NaHCO₃ (139 мг; 1,65 ммоль) добавляли к соединению 1-4 (200 мг; 550 мкмоль) в смеси THF/H₂O (об.:об. = 1:1; 10 мл) и затем по каплям добавляли акрилоилхлорид (50 мг; 552 мкмоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем разбавляли EA, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, получая остаток. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM:MeOH = 20:1), получая указанное в заголовке соединения 1 (31,9 мг). LCMS [M+H]⁺ = 418,22.

Пример 2. Синтез соединения 2 (1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она)



Стадия 1. Получение трет-бутил-3-(7-оксо-3-(4-(трифторметил)фенил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата

Соединение 1-2 (350 мг; 811 мкмоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1,3,2-диоксаборолан (231 мг; 1,22 ммоль) добавляли в смесь Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (60 мг; 81 мкмоль), K₂CO₃ (336 мг; 2,43 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч в атмосфере N₂, концентрировали при пониженном давлении, получая

остаток. Остаток далее очищали на колонке с силикагелем (Hex:EA = 0%-50%), получая соединение 2-1 (350 мг). LCMS $[M+H]^+$ = 450,17.

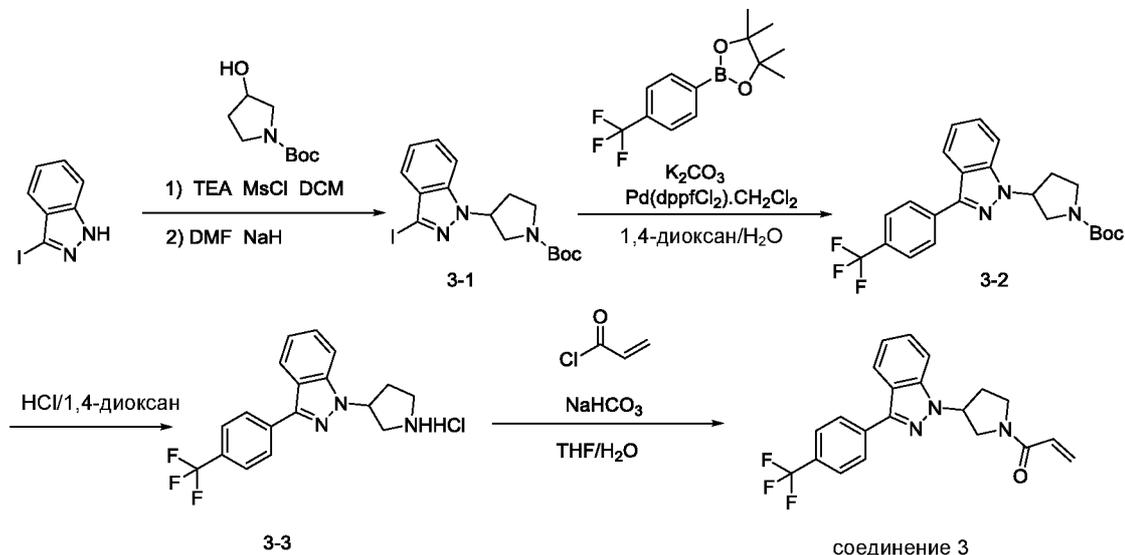
*Стадия 2. Получение 1-(пирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-она*

5 Соединение 2-1 (350 мг; 733 мкмоль) в смеси HCl/1,4-диоксан (4,0 н.; 10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 2-2 (400 мг). LCMS $[M+H]^+$ = 400,18.

*Стадия 3. Получение 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-она*

10 NaHCO_3 (130 мг; 1,56 ммоль) добавляли к соединению 2-2 (200 мг; 518 мкмоль) в смеси THF/ H_2O (об.:об. = 1:1; 10 мл) и затем по каплям добавляли акрилоилхлорид (47 мг; 518 мкмоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, разбавляли EA, промывали водой, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме, получая остаток. Остаток очищали препаративной
15 тонкослойной хроматографией (TLC) (DCM:MeOH = 20:1), получая соединение 2 (10 мг). LCMS $[M+H]^+$ = 404,13.

Пример 3. Синтез соединения 3 (1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она)



20 *Стадия 1. Получение трет-бутил-3-(3-иод-1Н-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата*

Метансульфонилхлорид (140 мг; 1,23 ммоль) по каплям добавляли с перемешиванием в смесь трет-бутил-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (184 мг; 0,98 ммоль), TEA (248 мг; 0,34 мл) и DCM (5,00 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем

25

реакционную смесь гасили, добавляя воду, экстрагировали дихлорметаном, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая промежуточное соединение 1 (200 мг).

5 В смесь 3-иод-1*H*-индазола (200 мг; 819 мкмоль) и DMF (5,00 мл) порциями добавляли NaH (19,67 мг) при 0°C в атмосфере азота. Затем смесь перемешивали в течение 30 мин при КТ, в реакционную смесь добавляли полученное выше промежуточное соединение 1 и затем реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и
10 разбавляли этилацетатом, промывали водой, сушили и концентрировали под вакуумом, получая остаток. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (Hex:EA = 1:1), получая указанное в заголовке соединение 3-1 (100 мг). LCMS [M+H]⁺ = 414,06.

15 *Стадия 2. Получение трет-бутил-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1*H*-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата*

Смесь соединения 3-1 (100 мг; 0,24 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1,3,2-диоксаборолана (45 мг; 0,24 ммоль), карбоната калия (100 мг; 0,73 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (17 мг; 0,024 ммоль), 1,4-диоксана (5 мл) и воды (0,5 мл) перемешивали в течение 6 ч при 100°C в атмосфере азота. Смесь
20 концентрировали под вакуумом, получая остаток, остаток далее очищали на колонке с силикагелем (Hex:EA = 0%-50%), получая указанное в заголовке соединение 3-2 (120 мг). LCMS [M+H]⁺ = 432,18.

*Стадия 3. Получение 1-(пирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1*H*-индазола*

25 Соединение 3-2 (100 мг; 231 мкмоль) в смеси HCl/1,4-диоксан (4,0 н.; 10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение 3-3 (100 мг), которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺ = 332,13.

30 *Стадия 4. Получение 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1*H*-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она*

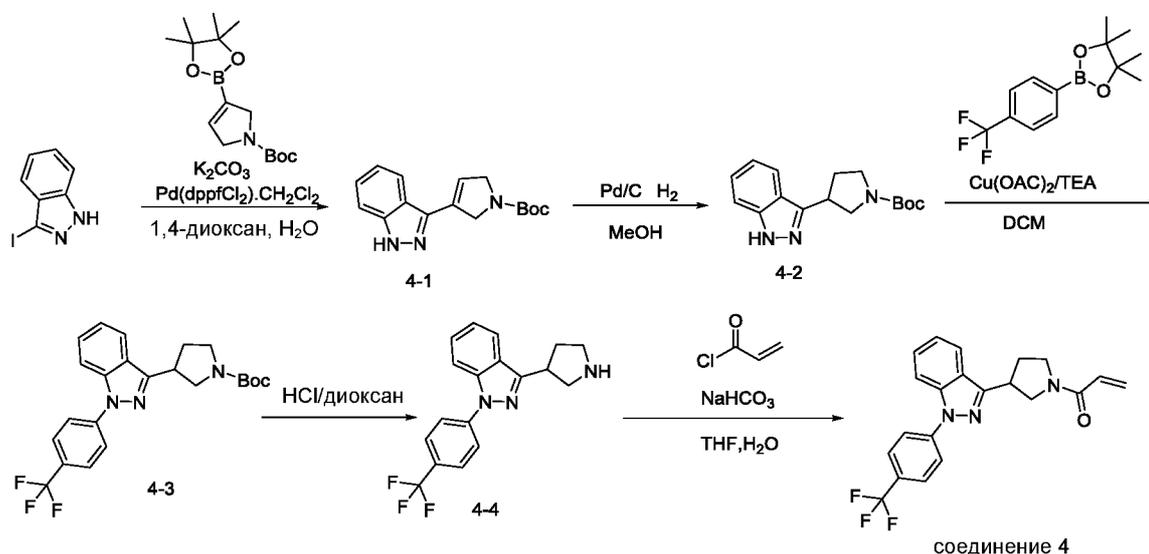
NaHCO₃ (130 мг; 1,56 ммоль) добавляли к соединению 3-3 (300 мг; 905 мкмоль) в смеси THF/H₂O (об.:об. = 1:1; 20 мл) и затем по каплям добавляли акрилоилхлорид (81 мг; 905 мкмоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь
35 перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем разбавляли EA, промывали водой,

сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, получая остаток. Остаток очищали на колонке с силикагелем (DCM:MeOH = 30:1), получая указанное в заголовке соединения 3 (44,1 мг).

LCMS $[M+H]^+ = 386,14$.

5 1,4-диоксан/ H_2O IMP (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8.19 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8.15 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7.88 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7.53 (dd, $J = 8,4; 6,8$ Гц, 1H), 7.33 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6.65 (ddd, $J = 38,9; 16,8; 10,3$ Гц, 1H), 6.18 (ddd, $J = 16,7; 5,7; 2,4$ Гц, 1H), 5.75-5.51 (m, 2H), 4.21-3.95 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.81-3.58 (m, 1H), 2.56 (dt, $J = 13,4; 6,5$ Гц, 1H), 2.46 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H).

10 **Пример 4. Синтез соединения 4 (1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она)**



Стадия 1. Получение трет-бутил-3-(1H-индазол-3-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата

15 Смесь 3-иод-1H-индазола (200 мг; 0,82 ммоль), трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (290 мг; 0,98 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (67 мг; 0,082 ммоль), карбоната калия (339 мг; 2,46 ммоль), 1,4-диоксана (10 мл) и воды (1 мл) перемешивали в течение 6 ч при $90^\circ C$ в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием

20 LCMS. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM:MeOH = 20:1), получая указанное в заголовке соединения 4-1 (210 мг). LCMS $[M+H]^+ = 286,15$.

Стадия 2. Получение трет-бутил-3-(1H-индазол-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата

Смесь соединения 4-1 (210 мг; 0,74 ммоль), Pd/C (10 мг) и метанола (20 мл) перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение 4-2 (200 мг). LCMS $[M+H]^+$ = 288,16.

Стадия 3. Получение трет-бутил-3-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата

Смесь соединения 4-2 (200 мг; 0,70 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1,3,2-диоксаборолана (132 мг; 0,70 ммоль), TEA (211 мг; 2,09 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (63 мг; 0,35 ммоль) и дихлорметана (20 мл) перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM:MeOH = 30:1), получая указанное в заголовке соединение 4-3 (210 мг). LCMS $[M+H]^+$ = 432,18.

Стадия 4. Получение 3-(пирролидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазола гидрохлорида

Смесь соединения 4-3 (210 мг; 0,49 ммоль) и хлористого водорода в 1,4-диоксане (4,0 M; 10 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение 4-4 (200 мг), которое использовали непосредственно на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+$ = 332,13.

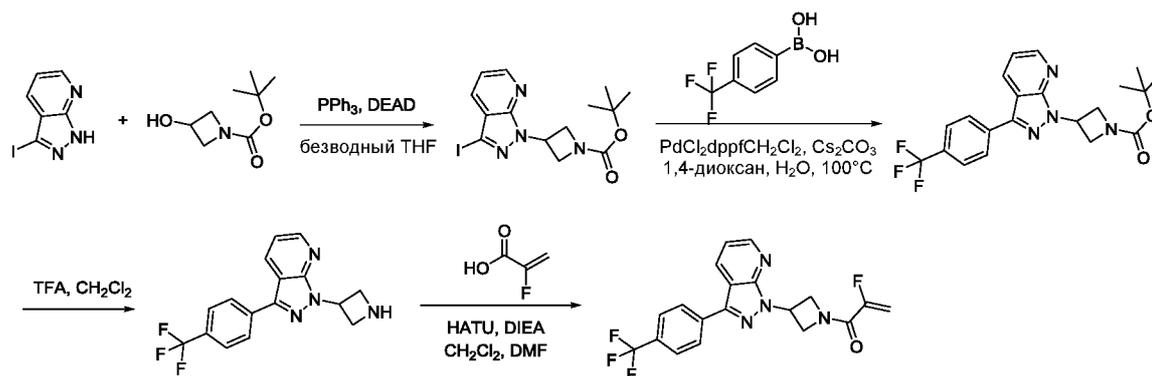
Стадия 5. Получение 1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

Акрилилхлорид (35 мг; 0,37 ммоль) по каплям с перемешиванием добавляли в смесь соединения 4-4 (100 мг; 0,30 ммоль), бикарбоната натрия (76 мг; 0,90 ммоль), THF (10 мл) и воды (5 мл) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и после этого фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM:MeOH = 20:1), получая указанное в заголовке соединение 4 (33 мг).

LCMS $[M+H]^+$ = 386,14.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.04 (s, 1H), 8.04-7.96 (m, 3H), 7.93 (dd, $J = 8,8$; 2,2 Гц, 2H), 7.66-7.54 (m, 1H), 7.34 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6.66 (ddd, $J = 16,5$; 10,3; 5,9 Гц, 1H), 6.17 (dt, $J = 16,8$; 2,7 Гц, 1H), 5.69 (ddd, $J = 12,4$; 10,4; 2,4 Гц, 1H), 4.24-3.98 (m, 2H), 3.98-3.75 (m, 2H), 3.72 (ddd, $J = 11,9$; 8,5; 3,9 Гц, 1H), 2.48-2.20 (m, 2H).

5 **Пример 5. Синтез соединения 5 (2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она)**



10 *Стадия 1. Получение трет-бутил-3-(3-(3-иод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата*

DEAD (8,53 г; 48,98 ммоль) по каплям с перемешиванием добавляли в смесь 3-иод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (4,00 г; 16,33 ммоль), трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (4,24 г; 24,49 ммоль), трифенилфосфина (12,85 г; 48,98 ммоль) и безводного THF (80 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью PE:EA = 3:1, получая указанное в заголовке соединение (7,83 г). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401,04$.

Стадия 2. Получение трет-бутил-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-3-(3-иод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (4,00 г; 10 ммоль), (4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (2,85 г; 15 ммоль), Cs_2CO_3 (9,77 г; 30 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,82 г; 1 ммоль), 1,4-диоксана (40 мл) и воды (8 мл) перемешивали в течение 6 ч при 100°C в атмосфере азота. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток далее очищали хроматографией на силикагеле с элюированием DCM, получая указанное в заголовке соединение (4,62 г). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419,16$.

Стадия 3. Получение 1-(азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина

Смесь *трет*-бутил-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (4,62 г; 11,04 ммоль), TFA (15 мл) и DCM (20 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (3,18 г) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺ = 319,11.

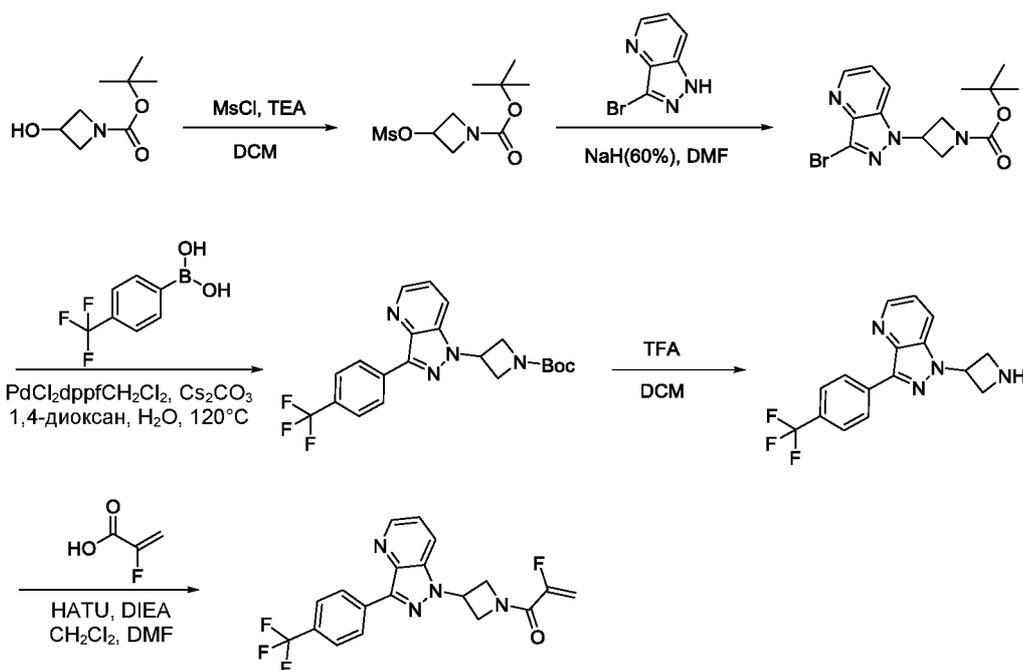
10 *Стадия 4. Получение 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она*

Смесь 1-(азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (3,18 г; 10 ммоль), 2-фторакриловой кислоты (1,35 г; 15 ммоль), HATU (7,60 г; 20 ммоль), DIEA (8,07 мл; 50 ммоль), DCM (100 мл) и DMF (2 мл) перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток далее очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью Hex:EA = 1,5:1, получая указанное в заголовке соединение (0,94 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

20 LCMS [M+H]⁺ = 391,11.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.58 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 8.36 (dd, J = 8,05; 0,9 Гц, 1H), 8.11 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7.78 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7.28 (dd, J = 8,1; 4,5 Гц, 1H), 6.07-5.97 (m, 1H), 5.71 (dd, J = 46,65; 3,0 Гц, 1H), 5.15 (dd, J = 15,65; 3,0 Гц, 1H), 5.09-5.02 (m, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H).

25 **Пример 6. Синтез соединения 6 (2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она)**



Стадия 1. Получение трет-бутил-3-((метилсульфонил)окси)азетидин-1-карбоксилата

Метансульфонилхлорид (7,94 г; 69,28 ммоль) по каплям с перемешиванием добавляли в смесь *tert*-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (10,00 г; 57,73 ммоль), TEA (16,05 мл; 115,47 ммоль) и DCM (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды, экстрагировали дихлорметаном, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (14,67 г), которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

*Стадия 2. Получение трет-бутил-3-(3-бром-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата*

В смесь 3-бром-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (1,60 г; 8,08 ммоль) в DMF (20 мл) порциями добавляли NaH (60%-ную суспензию в минеральном масле; 0,97 г; 24,24 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания смеси в течение 30 мин при комнатной температуре в реакционную смесь добавляли *tert*-бутил-3-((метилсульфонил)окси)азетидин-1-карбоксилат (6,09 г; 24,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли DCM, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с

элюированием смесью DCM:CH₃OH = 30:1, получая указанное в заголовке соединение (3,17 г) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 353,05.

5 Стадия 3. Получение трет-бутил-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-3-(3-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (2,85 г; 8,07 ммоль), (4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (2,30 г; 12,10 ммоль), Cs₂CO₃ (7,89 г; 24,21 ммоль), Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (0,66 г; 0,81 ммоль), 1,4-диоксана (30 мл) и воды (6 мл) перемешивали в течение 4 ч при 10 120°C в атмосфере азота. Смесью концентрировали под вакуумом. Остаток далее очищали хроматографией на силикагеле с элюированием DCM, получая указанное в заголовке соединение (1,80 г) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 419,16.

15 Стадия 4. Получение 1-(азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина

Смесь трет-бутил-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (1,80 г; 4,30 ммоль), TFA (10 мл) и DCM (20 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение, 20 которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺ = 319,11.

Стадия 5. Получение 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

Смесь 1-(азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (1,22 г; 3,83 ммоль), 2-фторакриловой кислоты (0,52 г; 5,75 ммоль), NATU (2,91 г; 7,67 ммоль), DIEA (3,16 мл; 19,15 ммоль), DCM (100 мл) и DMF (2 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток далее очищали 30 хроматографией на силикагеле с элюированием смесью Hex:EA = 1,5:1, получая указанное в заголовке соединение (0,60 г) в виде беловатого твердого вещества.

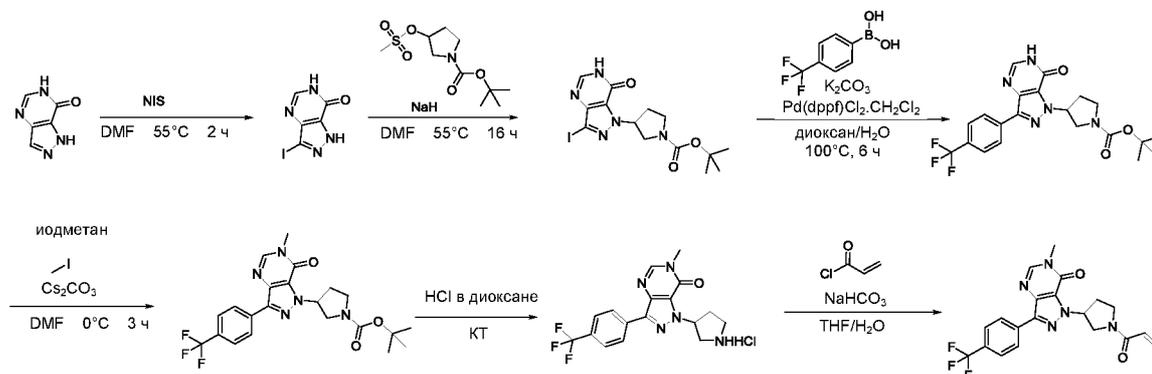
LCMS [M+H]⁺ = 391,11.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.73 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7.81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7.39 (dd, J = 8,6; 4,3 Гц, 1H), 5.73 (dd,

$J = 46,7; 3,0$ Гц, 1H), 5.58-5.47 (m, 1H), 5.18 (dd, $J = 15,6; 3,0$ Гц, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H).

Пример 7. Синтез соединения 7 (1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-

d]пиримидин-7-она)



Стадия 1. Получение 3-иод-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она

Смесь 1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (2,00 г; 14,69 ммоль), DMF (20 мл) и *N*-иодсукцинимид (4,96 г; 22,04 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем перемешивали в течение 4 ч при 60°C. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду. Полученную смесь фильтровали и промывали ЕА. Осадок на фильтре суспендировали в толуоле и затем концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (2,75 г) в виде беловатого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 262,94$.

Стадия 2. Получение трет-бутил-3-(3-иод-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата

Гидрид натрия (60%-ную суспензию в минеральном масле; 330 мг; 13,74 ммоль) порциями добавляли в смесь 3-иод-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (1,20 г; 4,58 ммоль) и DMF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры естественным образом и перемешивали в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли трет-бутил-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (2,43 г; 9,16 ммоль) при комнатной температуре и затем перемешивали в течение 16 ч при 60°C. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом, выливали в ледяную воду. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток промывали гексаном (20 мл × 3) и затем фильтровали. Осадок на фильтре

концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (1,52 г) в виде беловатого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 376,23$.

Стадия 3. Получение трет-бутил-3-(7-оксо-3-(4-(трифторметил)фенил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата

5 Смесь трет-бутил-3-(3-иод-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,20 г; 2,78 ммоль), (4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (0,79 г; 4,17 ммоль), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (227 мг; 0,28 ммоль), карбоната калия (1,15 г; 8,35 ммоль), 1,4-диоксана (20 мл) и воды (2,0 мл) перемешивали в течение 6 ч при 100°C в атмосфере азота. За ходом
10 реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью Hex:EA = 0%-40%, получая указанное в заголовке соединение (1,52 г) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 394,42$.

15 *Стадия 4. Получение трет-бутил-3-(6-метил-7-оксо-3-(4-(трифторметил)фенил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата*

Иодметан (0,24 г; 1,67 ммоль) добавляли в смесь трет-бутил-3-(7-оксо-3-(4-(трифторметил)фенил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-1-
20 ил)пирролидин-1-карбоксилата (0,50 г; 1,11 ммоль), карбоната цезия (1,09 г; 3,34 ммоль) и DMF (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры естественным образом и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, выливали в ледяную воду. Органический слой отделяли, сушили
25 над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (0,42 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 408,45$.

30 *Стадия 5. Получение 6-метил-1-(пирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она гидрохлорида*

Смесь трет-бутил-3-(6-метил-7-оксо-3-(4-(трифторметил)фенил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (420 мг; 0,91 ммоль) и хлористого водорода в 1,4-диоксане (4,0 M; 10 мл) перемешивали в
35 течение 4 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с

Метансульфонилхлорид (0,99 мл; 12,82 ммоль) по каплям добавляли в смесь *трет*-бутил-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксилата (2,00 г; 10,68 ммоль), TEA (2,97 мл; 21,36 ммоль) и дихлорметана (25 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры естественным образом и перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили путем добавления воды и затем экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (2,81 г) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия 2. Получение трет-бутил-3-(3-бром-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата

Смесь *трет*-бутил-3-метил-3-((метилсульфонил)окси)азетидин-1-карбоксилата (2,81 г; 10,61 ммоль), 3-бром-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (0,3 г; 1,51 ммоль), карбоната цезия (2,47 г; 7,58 ммоль) и DMF (20 мл) перемешивали в течение 12 ч при 125°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в воду. Смесь экстрагировали этилацетатом, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью EA:Hex = 0%-30%, получая указанное в заголовке соединение (0,2 г) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 367,07$.

Стадия 3. Получение трет-бутил-3-метил-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата

Смесь *трет*-бутил-3-(3-бром-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата (0,2 г; 0,54 ммоль), (4-(трифторметил)фенил)-бороновой кислоты (0,15 г; 0,82 ммоль), карбоната калия (0,15 г; 1,09 ммоль), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (0,04 г; 0,05 ммоль), 1,4-диоксана (10 мл) и воды (2 мл) перемешивали в течение 4 ч при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с

элюированием смесью EA:Hex = 0%-10%, получая указанное в заголовке соединение (0,15 г) в виде беловатого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 433,18.

Стадия 4. Получение 1-(3-метилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина

5 Смесь *трет*-бутил-3-метил-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (0,15 г; 0,35 ммоль), дихлорметана (10 мл) и хлористого водорода в 1,4-диоксане (1,77 мл; 4 М; 7,08 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесью концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в воде и значение pH подвели до 8-9 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесью экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая 10 указанное в заголовке соединение (0,10 г) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо 15 дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺ = 333,12.

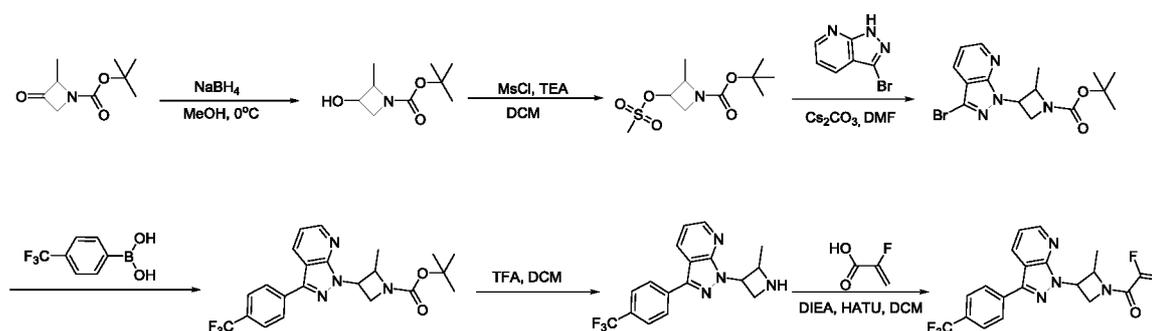
Стадия 5. Получение 2-фтор-1-(3-метил-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

Смесью 2-фторакриловой кислоты (0,03 г; 0,37 ммоль), DMF (5,00 мл), DIEA (0,15 мл; 0,93 ммоль), HATU (0,17 г; 0,46 ммоль), 1-(3-метилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (0,1 г; 0,31 ммоль) 20 перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесью разбавляли этилацетатом, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью EA:Hex = 0%-10%, 25 получая указанное в заголовке соединение (20 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS [M+H]⁺ = 405,13.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8.68 (dd, J = 12,7; 6,0 Гц, 1H), 8.28 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 8,0; 4,5 Гц, 1H), 5.53 (dd, J = 48,4; 3,2 Гц, 1H), 5.39-5.20 (m, 1H), 4.95 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 4.78 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4.39 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 1.88 (s, 1H).

Пример 9. Синтез соединения 9 (2-фтор-1-(2-метил-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она)



Стадия 1. Получение трет-бутил-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилата

Боргидрид натрия (0,28 г; 7,29 ммоль) порциями добавляли в раствор *трет*-бутил-2-метил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (0,90 г; 4,86 ммоль) и метанола (20 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры естественным образом и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и затем концентрировали под вакуумом для удаления метанола. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (0,80 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 188,12$.

Стадия 2. Получение трет-бутил-2-метил-3-((метилсульфонил)окси)азетидин-1-карбоксилата

Метансульфонилхлорид (0,73 г; 6,41 ммоль) по каплям добавляли в смесь *трет*-бутил-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилата (0,80 г; 4,27 ммоль), TEA (1,2 мл) и дихлорметана (20 мл) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 2 ч при этой же температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды при 0°C и после этого экстрагировали дихлорметаном. Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (1,00 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия 3. Получение трет-бутил-3-(3-бром-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-2-метилазетидин-1-карбоксилата

Смесь *трет*-бутил-2-метил-3-((метилсульфонил)окси)азетидин-1-карбоксилата (1,0 г; 3,78 ммоль), 3-бром-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (0,60 г; 3,03 ммоль), карбоната цезия (1,97 г; 6,06 ммоль) и DMF (20 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и после этого разбавляли водой. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью EA:Hex = 0%-20%, получая указанное в заголовке соединения (0,38 г) в виде желтого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 367,07.

*Стадия 4. Получение трет-бутил-2-метил-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата*

Смесь *трет*-бутил-3-(3-бром-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил)-2-метилазетидин-1-карбоксилата (0,36 г; 0,98 ммоль), (4-(трифторметил)фенил)-бороновой кислоты (0,23 г; 1,17 ммоль), карбоната калия (0,41 г; 2,93 ммоль), Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (0,072 г; 0,10 ммоль), 1,4-диоксана (20 мл) и воды (4 мл) перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли водой. Далее смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью EA:Hex = 0%-50%, получая указанное в заголовке соединения (0,35 г) в виде желтого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 433,18.

*Стадия 5. Получение 1-(2-метилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридина*

Смесь *трет*-бутил-2-метил-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (0,35 г; 0,69 ммоль), дихлорметана (20 мл) и трифторуксусной кислоты (0,77 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Значение pH реакционной смеси подвели насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединения (0,20 г) в виде желтого твердого вещества,

которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 333,12$.

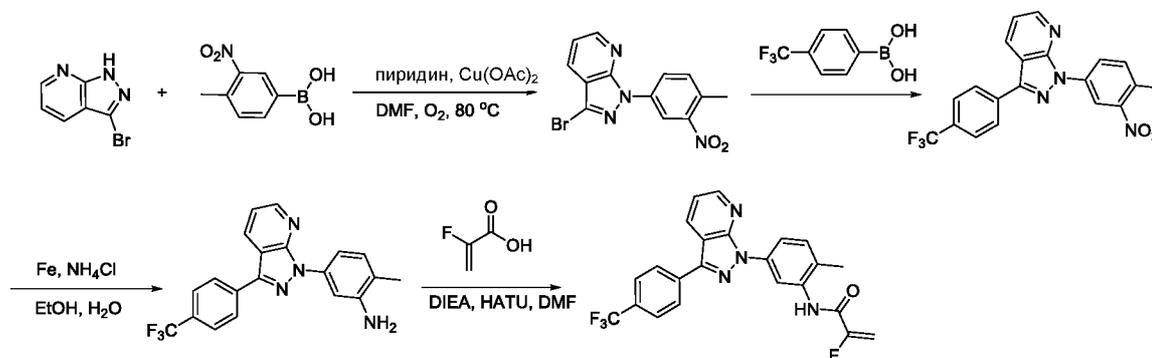
Стадия 6. Получение 2-фтор-1-(2-метил-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

5 Смесь 2-фторакриловой кислоты (0,11 г; 1,26 ммоль), DMF (5,00 мл), DIEA (0,42 мл; 2,52 ммоль), HATU (0,48 г; 1,26 ммоль), 1-(2-метилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (0,20 г; 0,84 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью MeOH:DCM = 0%-3%, получая указанное в заголовке соединение (0,18 г) в виде белого твердого вещества.

LCMS $[M+H]^+ = 405,13$.

15 ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 - d_3) δ 8.59-8.58 (m, 1H), 8.37-8.35 (m, 1H), 8.12-8.10 (m, 2H), 7.78-7.77 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 5.75-5.65 (m, 1H), 5.53-5.52 (m, 1H), 5.16-5.13 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.73-1.72 (m, 3H).

Пример 10. Синтез соединения 10 (2-фтор-N-(2-метил-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламида)



20

Стадия 1. Получение 3-бром-1-(4-метил-3-нитрофенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина

Смесь 3-бром-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (0,50 г; 2,52 ммоль), (4-метил-3-нитро-фенил)бороновой кислоты (685,36 мг; 3,79 ммоль), пиридина (0,50 г; 2,52 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,92 г; 5,05 ммоль) и DMF (20 мл) перемешивали в течение 8 ч при 80°C в атмосфере кислорода. Смесь разбавляли этилацетатом и затем фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с

элюированием смесью EA:Hex = 0%-20%, получая указанное в заголовке соединение (0,65 г) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 332,99.

Стадия 2. Получение 1-(4-метил-3-нитрофенил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина

- 5 Смесь 3-бром-1-(4-метил-3-нитрофенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (0,35 г; 1,05 ммоль), (4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (0,30 г; 1,58 ммоль), карбоната калия (0,44 г; 3,15 ммоль), Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (0,085 г; 0,11 ммоль), 1,4-диоксана (20 мл) и воды (4 мл) перемешивали в течение 4 ч при 90°C в атмосфере азота. Смесью охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли водой.
- 10 Далее смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью EA:Hex = 0%-50%, получая указанное в заголовке соединение (0,26 г) в виде желтого твердого
- 15 вещества. LCMS [M+H]⁺ = 399,10.

Стадия 3. Получение 2-метил-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)анилина

- Смесь 1-(4-метил-3-нитрофенил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (0,26 г; 0,88 ммоль), EtOH (30 мл), H₂O (10 мл), хлорида
- 20 аммония (0,47 г; 8,79 ммоль) и порошка железа (0,25 г; 4,39 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при 75°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли этилацетатом, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под
- 25 вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (0,20 г) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺ = 369,12.

Стадия 4. Получение 2-фтор-N-(2-метил-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламида

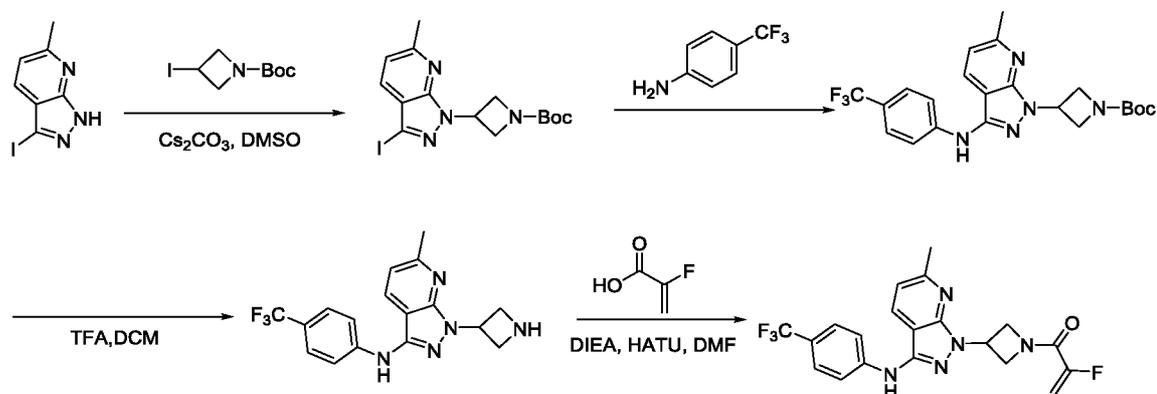
- 30 Смесь 2-фторакриловой кислоты (0,058 г; 0,65 ммоль), DMF (20 мл), DIEA (0,27 мл; 1,63 ммоль), NATU (0,27 г; 0,71 ммоль), 2-метил-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)анилина (0,20 г; 0,54 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесью разбавляли этилацетатом, промывали рассолом, сушили над безводным
- 35 сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом.

Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью MeOH:DCM = 0%-3%, получая указанное в заголовке соединения (0,10 г) в виде белого твердого вещества.

LCMS $[M+H]^+ = 441,13$.

5 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3-d_3$) δ 8.99-8.98 (m, 1H), 8.71-8.70 (m, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.18-8.17 (m, 2H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 5.93-5.83 (m, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

10 **Пример 11. Синтез соединения 11 (2-фтор-1-(3-(6-метил-3-((4-(трифторметил)фенил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она)**



Стадия 1. Получение трет-бутил-3-(3-иод-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата

15 Смесь 3-иод-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (0,4 г; 1,54 ммоль), трет-бутил-3-иодазетидин-1-карбоксилата (0,7 г; 2,47 ммоль), карбоната цезия (1,1 г; 3,4 ммоль) и DMSO (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью EA:Hex = 0%-15%, получая указанное в заголовке соединения (0,57 г) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 415,06$.

20 *Стадия 2. Получение трет-бутил-3-(6-метил-3-((4-(трифторметил)фенил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата*

25 Смесь трет-бутил-3-(3-иод-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (0,25 г; 0,6 ммоль), 4-(трифторметил)анилина (0,29 г; 1,8 ммоль), фосфата калия (0,38 г; 1,8 ммоль), Xphos (2-дициклогексилфосфино-

2',4',6'-триизопропилбифенил; 0,057 г; 0,12 ммоль), Pd₂dba₃ (трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0); 0,055г; 0,06 ммоль) и 1,4-диоксана (20 мл) перемешивали в течение 8 ч при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью EA:Hex = 0%-30%, получая указанное в заголовке соединение (0,19 г) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 448,46.

Стадия 3. Получение 1-(азетидин-3-ил)-6-метил-N-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин

Смесь трет-бутил-3-(6-метил-3-((4-(трифторметил)фенил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (0,19 г; 0,43 ммоль), дихлорметана (10 мл) и трифторуксусной кислоты (0,3 мл; 4,29 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли насыщенный раствор карбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (0,15 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺ = 348,14.

Стадия 4. Получение 2-фтор-1-(3-(6-метил-3-((4-(трифторметил)фенил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

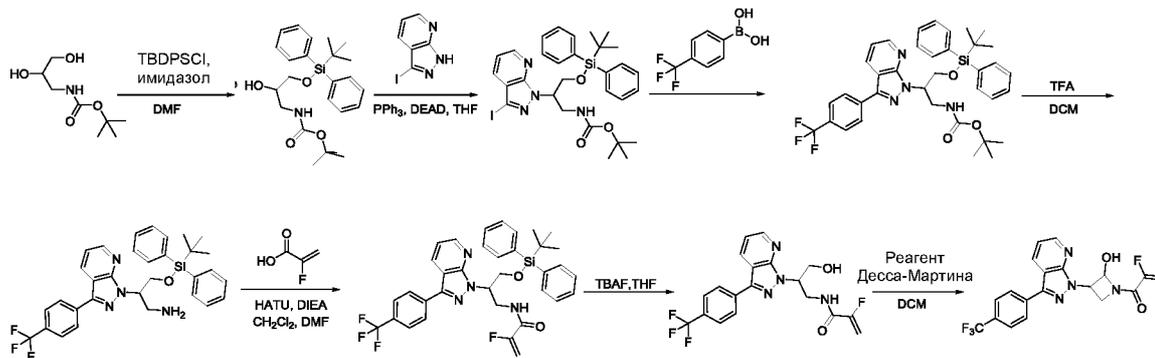
Смесь 2-фторакриловой кислоты (0,05 г; 0,56 ммоль), DMF (10 мл), DIEA (0,21 мл, 1,3 ммоль), NATU (0,24 г; 0,65 ммоль), 1-(азетидин-3-ил)-6-метил-N-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин (0,15 г; 0,43 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью EA:Hex = 0%-20%, получая указанное в заголовке соединение (10 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS [M+H]⁺ = 420,14.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9.75 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7.63 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7.10 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.56 (dd, J =

48,4; 3,5 Гц, 1H), 5.37 (dd, $J = 16,5$; 3,5 Гц, 1H), 4.89 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4.76 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.45 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 2.59 (s, 3H).

Пример 12. Синтез соединения 12 (2-фтор-1-(2-гидрокси-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она)



Стадия 1. Получение трет-бутил-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-гидроксипропил)карбамата

10 трет-Бутилхлордифенилсилан (1,58 г; 5,75 ммоль) добавляли в смесь трет-бутил-(2,3-дигидроксипропил)карбамата (1,00 г; 5,23 ммоль) и имидазола (0,78 г; 11,50 ммоль) в DMF (30 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью EA:Hex = 0%-30%, получая указанное в заголовке соединение (2,1 г; 93%). LCMS $[M+H]^+ = 430,23$.

20 **Стадия 2. Получение трет-бутил-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(3-иод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пропил)карбамата**

DEAD (2,56 г; 14,69 ммоль) по каплям добавляли в смесь трет-бутил-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-гидроксипропил)карбамата (2,1 г; 4,9 ммоль), PPh_3 (3,85 г; 14,69 ммоль), 3-иод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (1,20 г; 4,90 ммоль) и THF (20 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт

очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью EA:Hex = 0-30%, получая указанное в заголовке соединение (2,22 г; 69%) в виде красного масла. LCMS [M+H]⁺ = 657,17.

5 Стадия 3. Получение трет-бутил-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пропил)карбамата

Смесь трет-бутил-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(3-иод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пропил)карбамата (1 г; 1,52 ммоль), (4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (0,40 г; 2,13 ммоль), K₂CO₃ (0,63 г; 4,57 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,1 г; 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) 10 перемешивали при 90°C в течение 6 ч в атмосфере азота. Смесью концентрировали под вакуумом. Остаток далее очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью EA:Hex = 0-20%, получая указанное в заголовке соединение (0,65 г; 63%). LCMS [M+H]⁺ = 675,29.

15 Стадия 4. Получение 3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пропан-1-амина

Смесь трет-бутил-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пропил)карбамата (651 мг; 0,96 ммоль), DCM (10 мл) и TFA (1 мл; 13,51 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. За ходом реакции следили с использованием LCMS. 20 Смесью концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли дихлорметаном. Значение pH раствора подводили до 10, используя раствор карбоната калия. Смесью экстрагировали дихлорметаном, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (542 мг; 98%), которое 25 использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺ = 575,24.

Стадия 5. Получение N-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пропил)-2-фторакриламида

30 Смесь 2-фторакриловой кислоты (115 мг; 1,27 ммоль), DIEA (0,42 мл; 2,55 ммоль), HATU (387 мг; 1,02 ммоль), DCM (20 мл), DMF (4 мл) и 3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пропан-1-амина (488 мг; 0,85 ммоль) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой. Смесью 35 экстрагировали этилацетатом, промывали рассолом, сушили над безводным

сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью EA:Hex = 0-20%, получая указанное в заголовке соединение (300 мг). LCMS $[M+H]^+ = 647,24$.

5 Стадия 6. Получение 2-фтор-N-(3-гидрокси-2-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пропил)акриламида

К перемешиваемому раствору N-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пропил)-2-фторакриламида (300 мг; 0,46 ммоль) в THF (8 мл) добавляли TBAF (0,7 мл 1 M раствора в THF). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью EA:Hex = 0%-100%, получая указанное в заголовке соединение (162 мг; 86%) в виде белого твердого вещества.

LCMS $[M+H]^+ = 409,12$.

20 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8.70-8.58 (m, 3H), 8.27 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 7.89 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 7.35 (m, 1H), 5.49-5.33 (m, 1H), 5.32-5.23 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H).

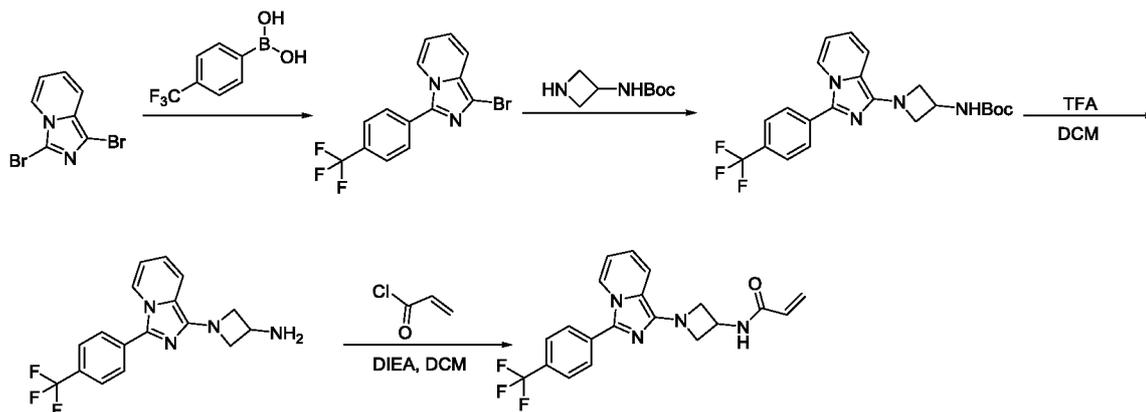
Стадия 7. Получение 2-фтор-1-(2-гидрокси-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

25 К перемешиваемому раствору 2-фтор-N-(3-гидрокси-2-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пропил)акриламида (40 мг; 0,10 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (54 мг; 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь гасили, добавляя раствор бикарбоната натрия и раствор тиосульфата натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (Hex:EA = 1:1), получая указанное в заголовке соединение (28 мг; 70%).

35 LCMS $[M+H]^+ = 407,11$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8.65-8.54 (m, 2H), 8.39 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 5.37-5.24 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.07 (dd, $J = 15,7$; 3,3 Гц, 1H), 4.09 (q, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H).

Пример 13. Синтез соединения 13 (*N*-(1-(3-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-ил)азетидин-3-ил)акриламида)



Стадия 1. Получение 7-бром-9-[4-(трифторметил)фенил]-1,8-диазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраена

Смесь 7,9-дибром-1,8-диазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраена (0,70 г; 2,54 ммоль), [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (0,48 г; 2,54 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,15 г; 0,13 ммоль), K_2CO_3 (0,70 г; 5,07 ммоль), 1,4-диоксана (4 мл) и воды (1 мл) продували N_2 и перемешивали в течение 2 ч при 85°C . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 5/1 гексан/этилацетат, получая указанное в заголовке соединение (0,50 г; 57,78%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342,13$.

Стадия 2. Получение трет-бутил-N-[1-[9-[4-(трифторметил)фенил]-1,8-диазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраен-7-ил]азетидин-3-ил]карбамата

Смесь 7-бром-9-[4-(трифторметил)фенил]-1,8-диазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраена (0,50 г; 1,47 ммоль), трет-бутил-N-(азетидин-3-ил)карбамата (0,25 г; 1,47 ммоль), XantPhos (4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен; 0,08 г; 0,15 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г; 0,15 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,96 г; 2,93 ммоль) в 1,4-диоксане (5,00 мл) продували N_2 и перемешивали в течение ночи при 80°C . По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и трижды экстрагировали ЕА. Органические слои концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (гексан/EA = 10/1), получая указанный в заголовке продукт (0,40 г; 63,11%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS $[M+H]^+ = 433,45$.

5 Стадия 3. Получение 1-[9-[4-(трифторметил)фенил]-1,8-диазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраен-7-ил]азетидин-3-амина

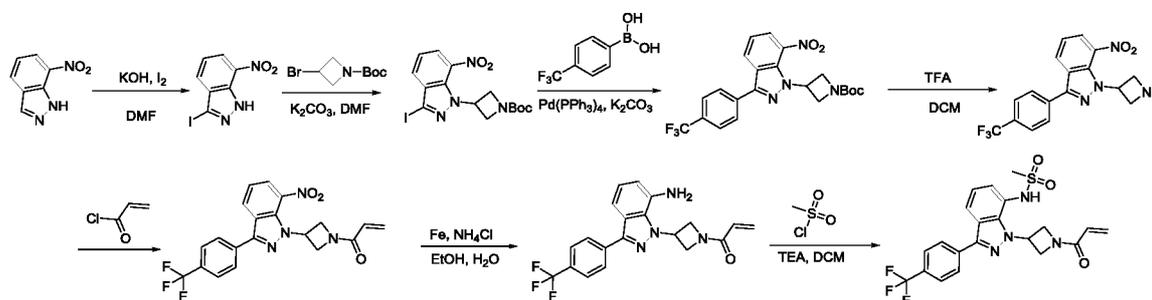
К раствору трет-бутил-N-[1-[9-[4-(трифторметил)фенил]-1,8-диазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраен-7-ил]азетидин-3-ил]карбамата (0,20 г; 0,46 ммоль) в DCM (2,00 мл) по каплям добавляли TFA (0,03 мл; 0,46 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. По завершении значение рН реакционной смеси подводили до 7, реакционную смесь экстрагировали с использованием DCM и концентрировали. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 333,33$.

15 Стадия 4. Получение N-[1-[9-[4-(трифторметил)фенил]-1,8-диазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраен-7-ил]азетидин-3-ил]проп-2-енамида

К раствору 1-[9-[4-(трифторметил)фенил]-1,8-диазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраен-7-ил]азетидин-3-амина (0,10 г; 0,30 ммоль) и TEA (0,08 мл; 0,60 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли проп-2-енолилхлорид (0,03 г; 0,30 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. По завершении реакцию гасили водой, реакционную смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной TLC, получая указанный в заголовке продукт (10 мг; 8,6%) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS $[M+H]^+ = 387,38$.

25 **Пример 14. Синтез соединения 14 (N-(1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-ил)метансульфонамида)**



Стадия 1. Получение 3-иод-7-нитро-1H-индазола

Смесь 7-нитро-1H-индазола (2,00 г; 12,26 ммоль), KOH (2,75 г; 49,04 ммоль) и I₂ (1,56 г; 12,26 ммоль) в DMF (10,00 мл) перемешивали в течение ночи при 30 комнатной температуре. По завершении к реакционной смеси добавляли воду,

трижды экстрагировали EA, объединяли органические слои и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, получая указанный в заголовке продукт (2,50 г; 70,55%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$ = 290,03.

5 *Стадия 2. Получение трет-бутил-3-(3-иод-7-нитро-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата*

Смесь 3-иод-7-нитро-1H-индазола (1,00 г; 3,46 ммоль), трет-бутил-3-бромазетидин-1-карбоксилата (0,98 г; 4,15 ммоль), Cs₂CO₃ (2,25 г; 6,92 ммоль) в DMF (10,00 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100°C. По завершении
10 реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры; к реакционной смеси добавляли воду и трижды экстрагировали EA. Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (гексан/EA = 10/1), получая указанный в заголовке продукт (1,00 г; 65,07%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$ = 445,23.

15 *Стадия 3 Получение трет-бутил-3-(7-нитро-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата*

Смесь трет-бутил-3-(3-иод-7-нитро-индазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (1,00 г; 2,25 ммоль), [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (0,43 г; 2,25 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,13 г; 0,11 ммоль), K₂CO₃ (0,62 г; 4,50 ммоль) в диоксане
20 (5,00 мл) и H₂O (1,00 мл) продували N₂ и перемешивали в течение ночи при 80°C. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, трижды экстрагировали EA. Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (гексан/EA = 3/1), получая указанный в заголовке продукт (0,40 г; 38,42%) в виде желтого твердого вещества.
25 LCMS $[M+H]^+$ = 463,43.

Стадия 4. Получение 1-(азетидин-3-ил)-7-нитро-3-[4-(трифторметил)фенил]индазола

К раствору трет-бутил-3-[7-нитро-3-[4-(трифторметил)фенил]индазол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата в DCM (4,00 мл) добавляли TFA (0,32 мл; 4,33 ммоль)
30 и перемешивали в течение 2 ч при КТ. По завершении значение pH реакционной смеси подвели до 7, экстрагировали DCM и концентрировали. Остаток (0,25 г; 79,77%) непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+$ = 363,31.

35 *Стадия 5. Получение 1-[3-[7-нитро-3-[4-(трифторметил)фенил]индазол-1-ил]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она*

К раствору 1-(азетидин-3-ил)-7-нитро-3-[4-(трифторметил)фенил]индазола (0,25 г; 0,69 ммоль) и TEA (0,19 мл; 1,38 ммоль) в DCM (4 мл) по каплям добавляли проп-2-еноилхлорид (0,07 г; 0,76 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. По завершении реакцию гасили водой, реакционную смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+$ = 417,36.

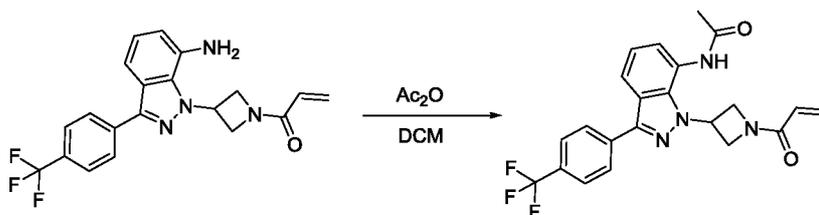
Стадия 6. Получение 1-[3-[7-амино-3-[4-(трифторметил)фенил]индазол-1-ил]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она

Смесь 1-[3-[7-нитро-3-[4-(трифторметил)фенил]индазол-1-ил]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (0,20 г; 0,48 ммоль), Fe (0,08 г; 1,44 ммоль), NH₄Cl (0,03 г; 0,58 ммоль) в смеси EtOH/H₂O (4/1 мл) перемешивали в течение 1 ч при 80°C. По завершении реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = 3/1), получая указанный в заголовке продукт (0,17 г; 91,59%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$ = 387,38.

Стадия 7. Получение N-(1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-ил)метансульфонамида

Метансульфонилхлорид (0,02 г; 0,17 ммоль) добавляли к раствору 1-[3-[7-амино-3-[4-(трифторметил)фенил]индазол-1-ил]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (0,05 г; 0,13 ммоль) и TEA (0,06 г; 0,26 ммоль) в DCM (3 мл) и перемешивали в течение 1 ч. По завершении к реакционной смеси добавляли воду, органический слой отделяли и концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC (PE/EA = 2/1), получая указанный в заголовке продукт (5,8 мг; 9%) в виде твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$ = 465,46.

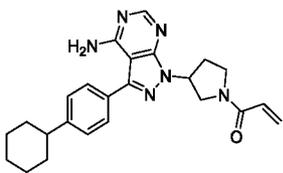
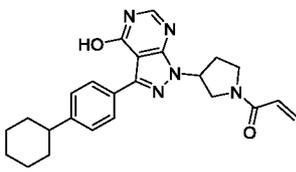
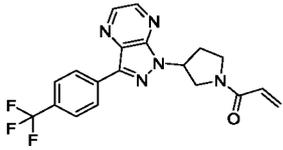
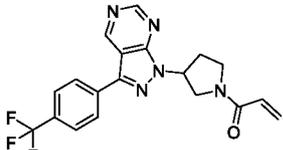
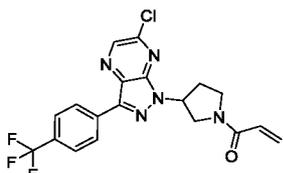
Пример 15. Синтез соединения 15 (N-(1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-ил)ацетамида)



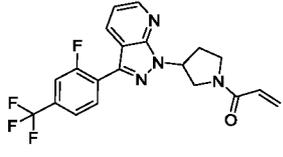
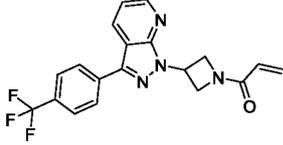
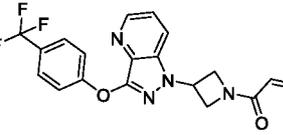
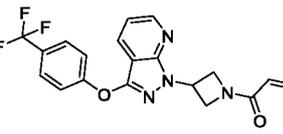
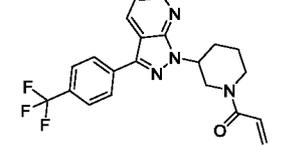
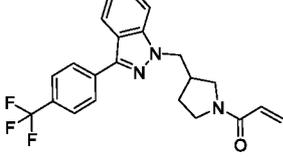
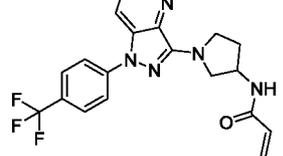
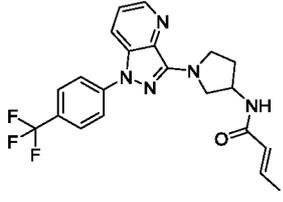
Стадия 1. Получение N-(1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-ил)ацетамида

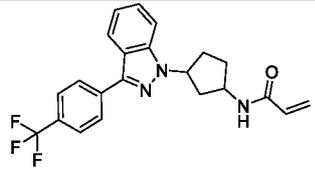
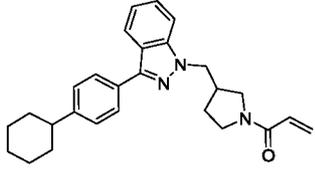
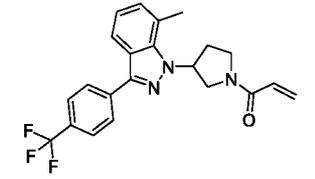
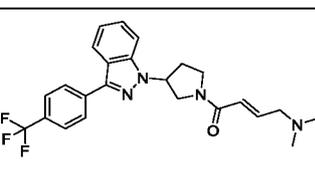
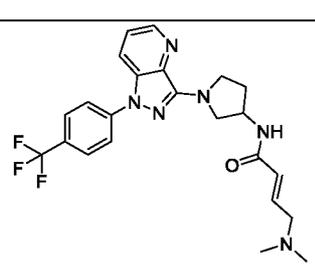
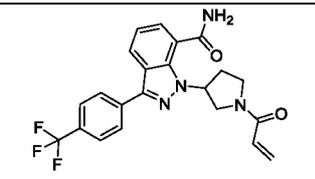
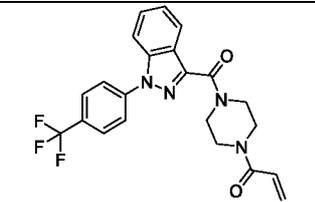
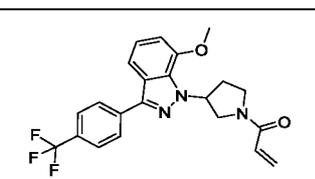
1-[3-[7-Амино-3-[4-(трифторметил)фенил]индазол-1-ил]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (170,00 мг; 0,44 ммоль), Ac_2O (0,04 мл; 0,44 ммоль) в DCM (2,00 мл) перемешивали в течение 1 ч при КТ, к реакционной смеси добавляли воду, органический слой отделяли и концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC, получая указанный в заголовке продукт (3,00 мг; 1,59%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 429,42$. Соединения, приведенные в Таблице 1, получали аналогично описанным в примерах 1-15, используя в реакциях другие исходные вещества и подходящие реагенты.

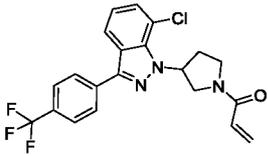
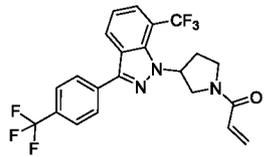
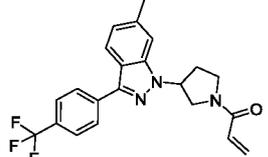
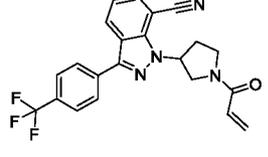
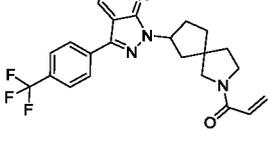
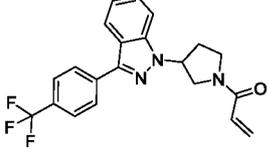
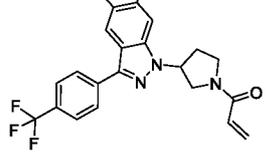
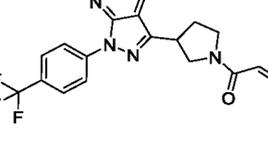
Таблица 1

№ пр.	Структура	Химическое название	Физические данные (LCMS) $(M+H)^+$
16		1-(3-(4-амино-3-(4-циклогексилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	417,2
17		1-(3-(3-(4-циклогексилфенил)-4-гидрокси-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	418,2
18		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	388,1
19		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	388,1
20		1-(3-(6-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	422,1

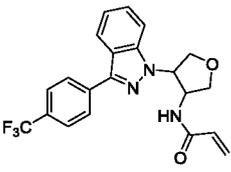
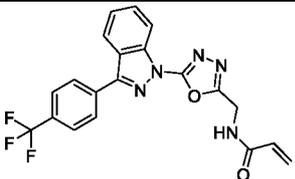
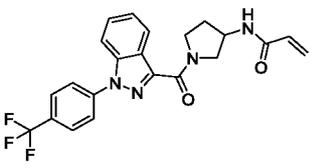
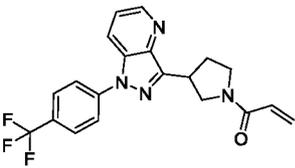
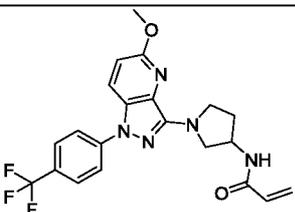
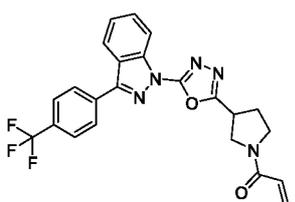
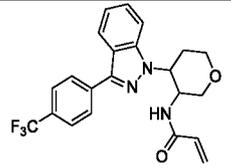
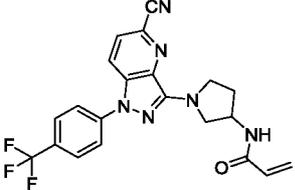
21		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	387,1
22		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	387,1
23		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	387,1
24		1-(3,3-дифтор-4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	423,1
25		1-((3R,4S)-3-фтор-4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	405,1
26		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	387,1
27		1-(3-(3-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	388,1
28		N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)бут-2-инамид	414,2

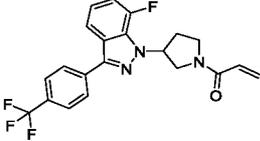
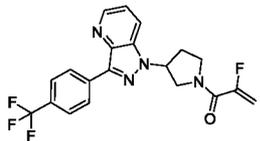
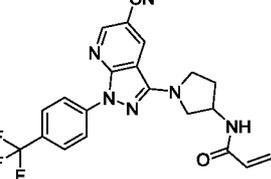
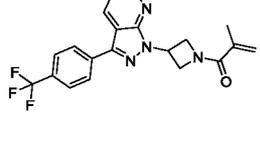
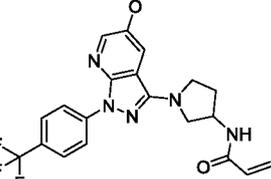
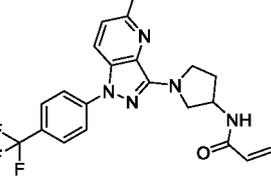
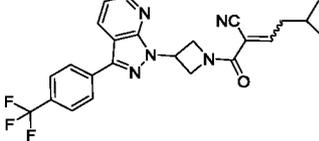
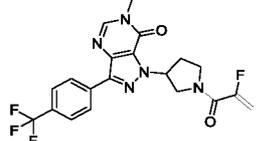
29		1-(3-(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	405,1
30		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	373,1
31		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенокси)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	389,1
32		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенокси)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	389,1
33		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	401,1
34		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	400,2
35		N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	402,1
36		(E)-N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)бут-2-енамид	416,2

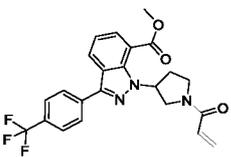
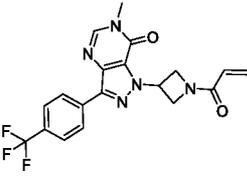
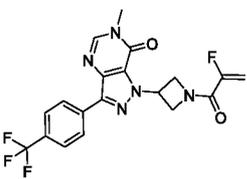
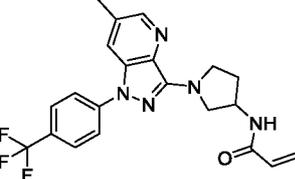
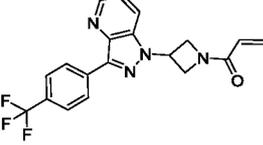
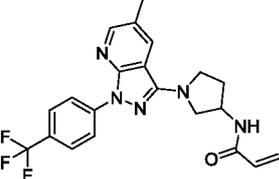
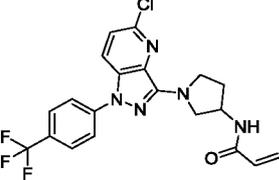
37		N-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)циклопентил)акриламид	400,2
38		1-(3-((3-(4-циклогексилфенил)-1H-индазол-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	414,3
39		1-(3-(7-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	400,2
40		(E)-4-(диметиламино)-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он	443,2
41		(E)-4-(диметиламино)-N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)бут-2-енамид	459,2
42		1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид	429,2
43		1-(4-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-3-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	429,2
44		1-(3-(7-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	416,2

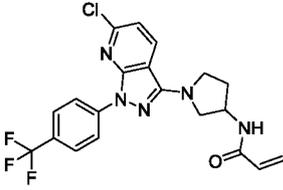
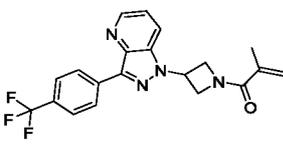
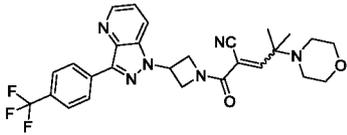
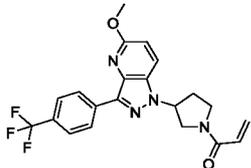
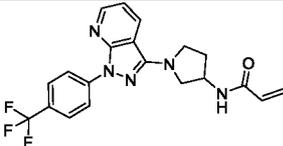
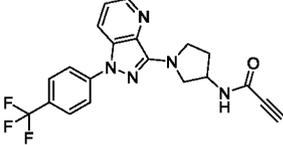
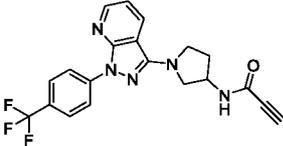
45		1-(3-(7-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	420,1
46		1-(3-(7-(трифторметил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	454,1
47		1-(3-(6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	400,2
48		1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбонитрил	411,1
49		1-(7-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-ил)проп-2-ен-1-он	441,2
50		1-(3-(6-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	404,1
51		1-(3-(5,6-дифтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	422,1
52		1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	387,1

53		N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	402,2
54		1-(3-(6-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	416,2
55		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он	398,1
56		(E)-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он	400,2
57		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ин-1-он	384,1
58		1-(3-(3-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	773,3
59		1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	773,3
60		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	400,2
61		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	372,1

62		N-(4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)тетрагидрофуран-3-ил)акриламид	402,1
63		N-((5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акриламид	414,1
64		N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-3-карбонил)пирролидин-3-ил)акриламид	429,1
65		1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-в]пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	387,1
66		N-(1-(5-метокси-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-в]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	432,2
67		1-(3-(5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	454,1
68		N-(4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)акриламид	416,2
69		N-(1-(5-циано-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-в]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	427,1

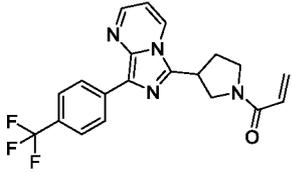
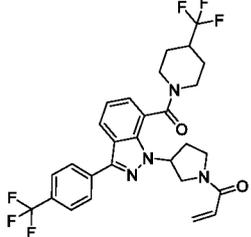
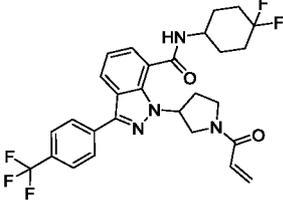
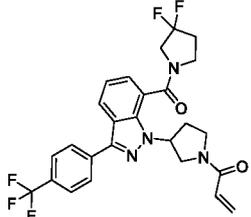
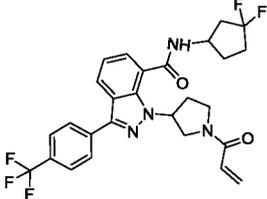
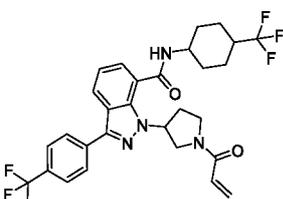
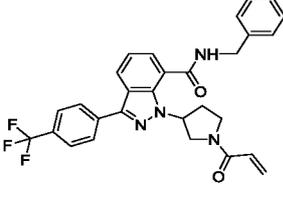
70		1-(3-(7-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	404,1
71		2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	405,1
72		N-(1-(5-циано-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	427,1
73		2-метил-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	387,1
74		N-(1-(5-метокси-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	432,2
75		N-(1-(5-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	416,2
76		5-метил-2-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбонил)гекс-2-еннитрил	454,2
77		1-(1-(2-фторакрилоил)пирролидин-3-ил)-6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-	435,38

		дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он	
78		метил-1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксилат	444,1
79		1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он	404,1
80		1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он	422,1
81		N-(1-(6-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	416,2
82		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	373,1
83		N-(1-(5-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	416,2
84		N-(1-(5-хлор-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	436,1

85		N-(1-(5-хлор-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	436,1
86		N-(1-(6-хлор-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	436,1
87		2-метил-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	387,1
88		4-метил-4-морфолино-2-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбонил)пент-2-еннитрил	525,2
89		1-(3-(5-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	417,2
90		N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	402,1
91		N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)пропиоламид	400,1
92		N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)пропиоламид	400,1

93		1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)- 3-(4-(трифторметил)фенил)-1H- пиразоло[4,3-b]пиридин-5- карбонитрил	412,1
94		1-(3-(5-метокси-3-(4- (трифторметил)фенил)-1H- пиразоло[3,4-b]пиридин-1- ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1- он	416,4
95		2-фтор-1-(3-(5-метокси-3-(4- (трифторметил)фенил)-1H- пиразоло[3,4-b]пиридин-1- ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1- он	435,1
96		1-(3-(5-метил-3-(4- (трифторметил)фенил)-1H- пиразоло[3,4-b]пиридин-1- ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1- он	401,2
97		N-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)- 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3- ил)фенил)акриламид	409,1
98		1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)- N-изопропил-3-(6- (трифторметил)пиридин-3-ил)- 1H-индазол-7-карбоксаимид	472,2
99		N-(1-(3-(4- (трифторметил)фенил)имидазо[1, 5-a]пиридин-1-ил)пирролидин-3- ил)акриламид	401,2
100		1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)- N-циклопропил-3-(6- (трифторметил)пиридин-3-ил)- 1H-индазол-7-карбоксаимид	470,2

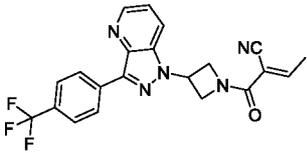
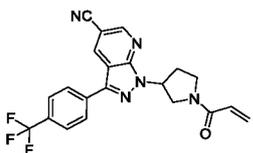
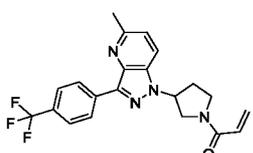
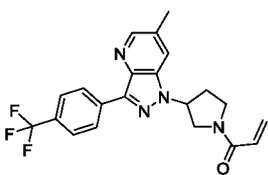
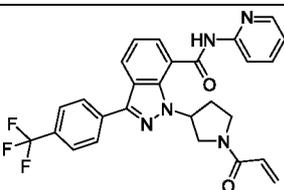
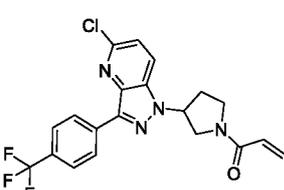
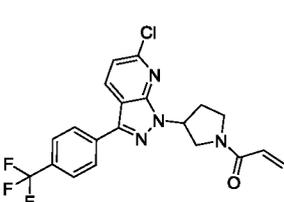
101		1-(1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(оксетан-3-ил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-7-карбоксамид	486,2
102		1-(1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-7-карбоксамид	444,2
103		1-(1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N,N-диметил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид	457,2
104		1-(1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-7-карбоксамид	520,2
105		1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)-имидазо[1,5-а]пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	386,1
106		N-(1-(6-(4-(трифторметил)фенил)-имидазо[1,5-а]пиримидин-8-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	402,2
107		1-(1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-фенил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид	505,2
108		1-(3-(5-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	421,1

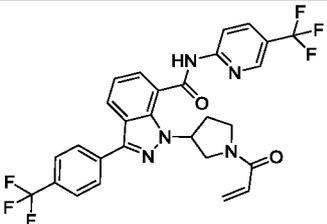
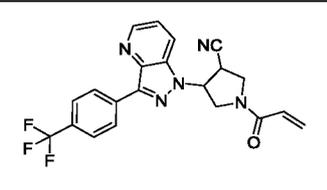
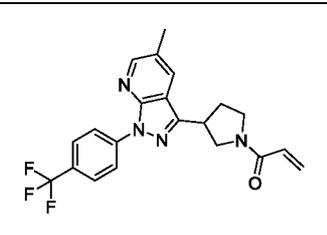
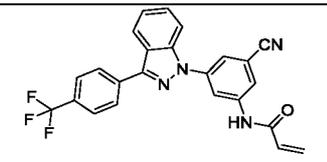
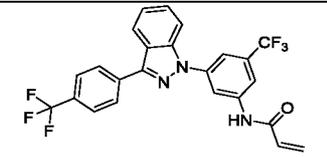
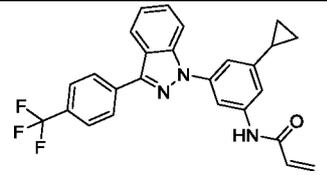
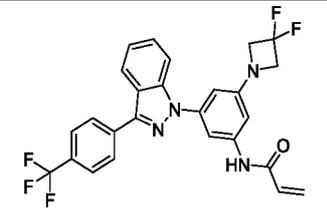
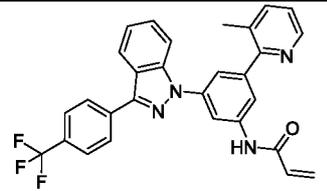
109		1-(3-(8-(4-(трифторметил)фенил)-имидазо[1,5-а]пиримидин-6-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	387,1
110		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-7-(4-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	565,2
111		1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид	547,2
112		1-(3-(7-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	519,2
113		1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(3,3-дифторциклопентил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид	533,2
114		1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(4-(трифторметил)циклогексил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид	579,2
115		1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-бензил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид	519,2

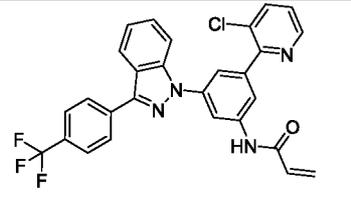
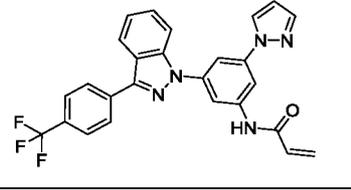
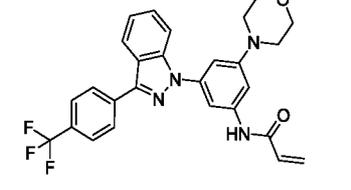
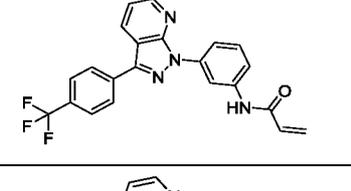
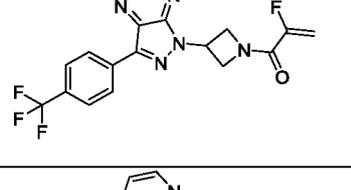
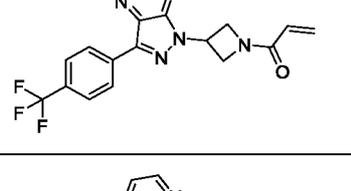
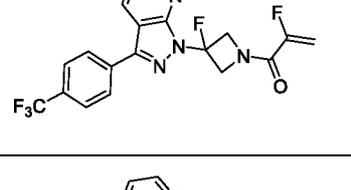
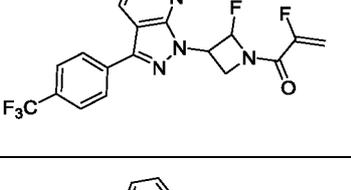
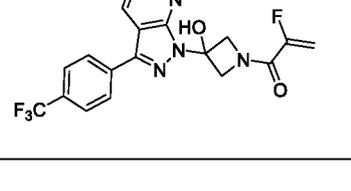
116		1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-3-ил)-N-(<i>трет</i> -бутил)-3-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-2-карбоксамид	485,2
117		1-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	401,2
118		1-(7-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-1-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)проп-2-ен-1-он	413,2
119		N-(2-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-1-ил)циклопентил)акриламид	401,2
120		1-(3-(3-(4-циклопропилфенил)-1H-пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	345,2
121		1-(3-(6-(диметиламино)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	416,2
122		1-(3-(6-(диметиламино)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	434,2
123		1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	374,1

124		2-фтор-1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	392,1
125		1-(7-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-ил)проп-2-ен-1-он	441,2
126		2-фтор-1-(7-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-ил)проп-2-ен-1-он	459,2
127		1-(3-(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	391,1
128		2-фтор-1-(3-(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	409,1
129		1-(3-(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	391,1
130		2-фтор-1-(3-(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	409,1
131		1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	374,1

132		2-фтор-1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-в]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	392,1
133		N-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-[1,6'-бииндазол]-4'-ил)акриламид	448,1
134		N-(6-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)акриламид	449,1
135		N-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид	408,1
136		N-(3-метил-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид	422,1
137		N-(3-метокси-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид	438,1
138		N-(3-хлор-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид	442,1
139		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-в]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ин-1-он	371,1
140		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ин-1-он	371,1

141		(E)-2-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бут-2-еннитрил	412,1
142		1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонитрил	412,1
143		1-(3-(5-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	401,2
144		1-(3-(6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	401,2
145		1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(пиридин-2-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид	506,2
146		1-(3-(5-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	421,1
147		1-(3-(6-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	421,1

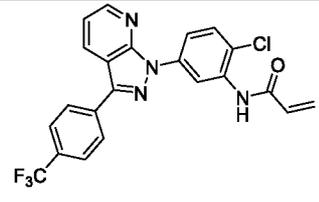
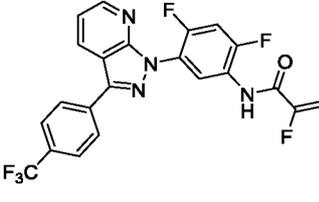
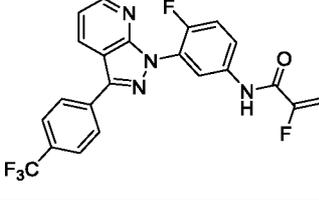
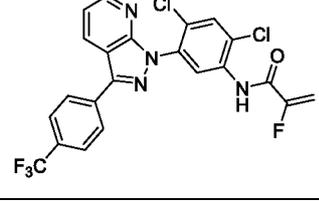
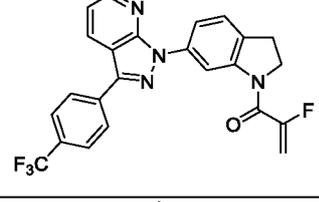
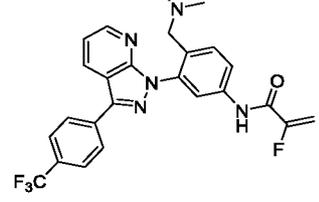
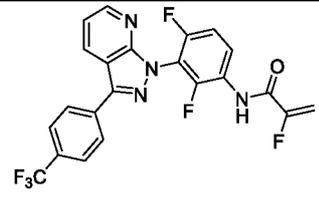
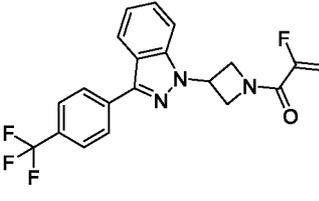
148		1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-индазол-7-карбоксамид	574,2
149		1-акрилоил-4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-3-карбонитрил	412,1
150		1-(3-(5-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	401,2
151		N-(3-циано-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид	433,1
152		N-(3-(трифторметил)-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид	476,1
153		N-(3-циклопропил-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид	448,2
154		N-(3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид	499,2
155		N-(3-(3-метилпиридин-2-ил)-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид	499,2

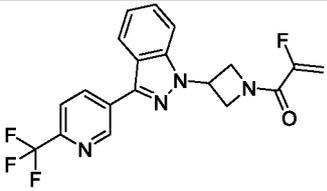
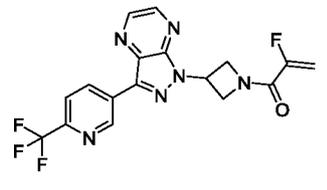
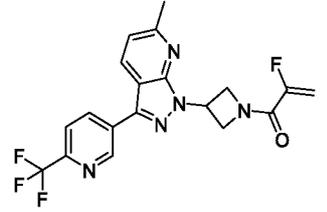
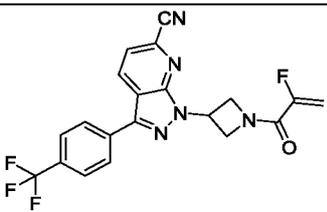
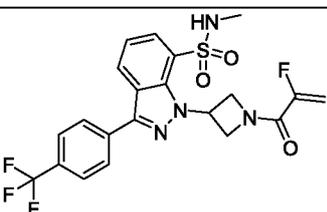
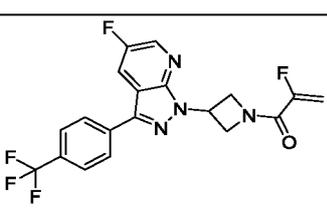
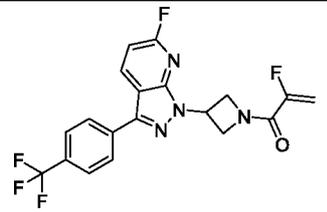
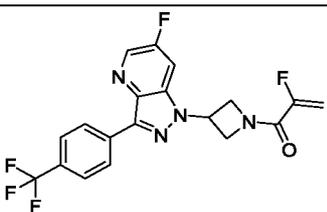
156		N-(3-(3-хлорпиридин-2-ил)-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид	519,1
157		N-(3-(1H-пиразол-1-ил)-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид	474,2
158		N-(3-морфолино-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид	493,2
159		N-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламид	409,1
160		2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	392,1
161		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	374,1
162		2-фтор-1-(3-фтор-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	409,1
163		2-фтор-1-(2-фтор-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	409,1
164		2-фтор-1-(3-гидрокси-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	407,1

165		1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-7-оксид	407,1
166		этил-2-(1-(2-фторакрилоил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-3-ил)ацетат	407,1
167		2-(1-(2-фторакрилоил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил	430,1
168		2-фтор-1-(3-(фторметил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	423,1
169		2-(1-(2-фторакрилоил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-3-ил)ацетамид	448,1
170		1-(2-фторакрилоил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-3-карбонитрил	416,1
171		2-фтор-1-(3-(3-(4-изопропилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	365,2
172		2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	407,1

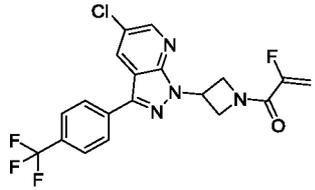
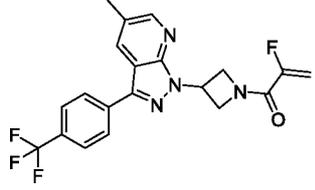
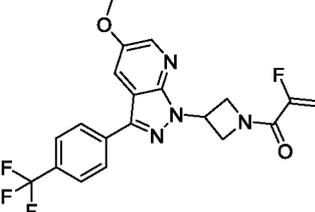
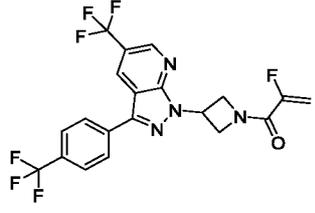
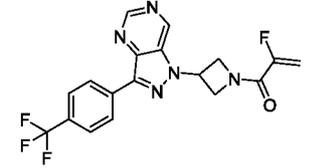
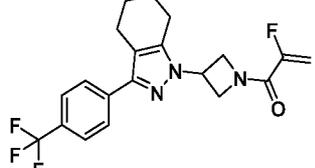
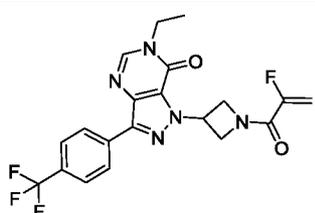
173		2-фтор-1-(3-(3-(4-(пентафтор-16-сульфанил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	449,1
174		2-метил-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	387,1
175		(E)-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)бут-2-ен-1-он	387,1
176		2-фтор-1-(3-(3-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	391,1
177		5-(1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил	416,1
178		4-(1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил	416,1
179		2-фтор-1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	392,1
180		2-фтор-1-(3-(3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	392,1

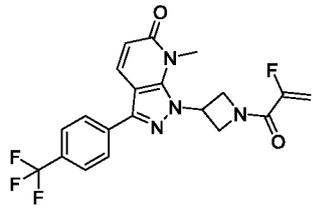
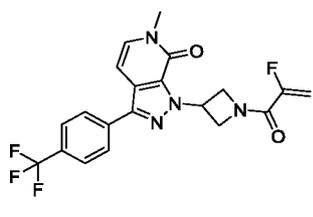
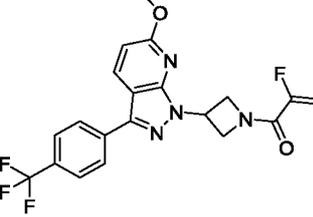
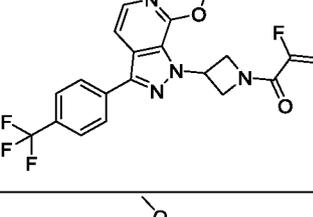
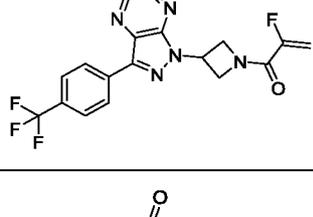
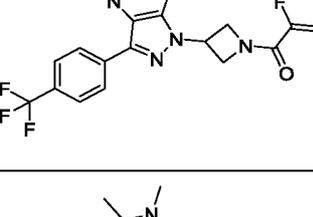
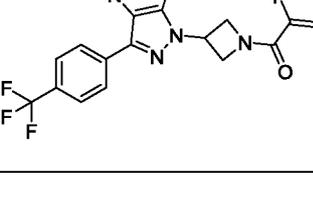
181		2-фтор-1-(3-(3-(5-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	406,1
182		2-фтор-1-(3-(3-(2-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	406,1
183		2-фтор-1-(3-(3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	393,1
184		2-фтор-1-(3-(3-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	410,1
185		2-фтор-1-(3-(3-(2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	410,1
186		2-фтор-1-(3-(6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	405,1
187		1-(3-(6-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	425,1
188		2-фтор-N-(2-метокси-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламид	457,1

189		N-(2-хлор-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)фенил)акриламид	443,1
190		N-(2,4-дифтор-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)фенил)-2-фторакриламид	463,1
191		2-фтор-N-(4-фтор-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)фенил)акриламид	445,1
192		N-(2,4-дихлор-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)фенил)-2-фторакриламид	495,0
193		2-фтор-1-(6-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)индолин-1-ил)проп-2-ен-1-он	453,1
194		N-(4-((диметиламино)метил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)фенил)-2-фторакриламид	484,2
195		N-(2,4-дифтор-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)фенил)-2-фторакриламид	463,1
196		2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	390,1

197		2-фтор-1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-индазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	391,1
198		2-фтор-1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиразин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	393,1
199		2-фтор-1-(3-(6-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	406,1
200		1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-карбонитрил	416,1
201		1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-N-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-индазол-7-сульфонамид	483,1
202		2-фтор-1-(3-(5-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	409,1
203		2-фтор-1-(3-(6-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	409,1
204		2-фтор-1-(3-(6-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-в]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	409,1

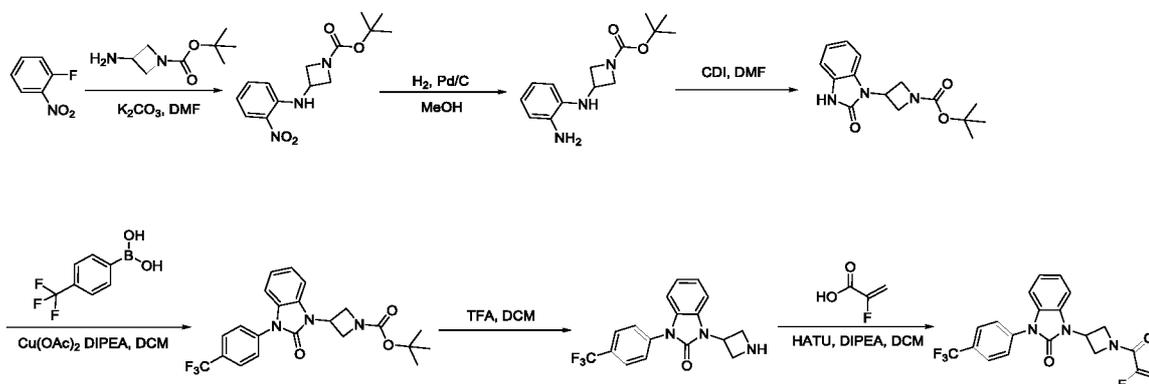
205		1-(3-(6-(дифторметил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	441,1
206		1-(3-(6-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	426,1
207		2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	394,2
208		2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-6,7-дигидропирано[4,3-с]пиразол-1(4H)-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	396,1
209		2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-6,7-дигидропирано[4,3-с]пиразол-2(4H)-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	396,1
210		1-(3-(4,4-дифтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	430,1
211		1-(3-(5-(дифторметил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	441,1

212		1-(3-(5-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	425,1
213		2-фтор-1-(3-(5-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	405,1
214		2-фтор-1-(3-(5-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	421,1
215		2-фтор-1-(3-(5-(трифторметил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	459,1
216		2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	392,1
217		2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	394,2
218		6-этил-1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он	436,1

219		1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-7-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,7-дигидро-6H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он	421,1
220		1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[3,4-c]пиридин-7-он	421,1
221		2-фтор-1-(3-(6-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	#REF!
222		2-фтор-1-(3-(7-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	421,1
223		2-фтор-1-(3-(6-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	422,1
224		1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-7-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,7-дигидро-6H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он	422,1
225		1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-5,6-диметил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он	436,1

226		2-фтор-1-(3-(7-метокси-5-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	436,1
227		2-фтор-1-(3-(7-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	422,1
228		1-(3-(5-бром-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	469,1

Пример 229. Синтез соединения 229 (1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она)



5 Стадия 1. Получение трет-бутил-3-((2-нитрофенил)амино)азетидин-1-карбоксилата

Смесь 1-фтор-2-нитробензола (10,0 г; 70,87 ммоль), трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата (24,41 г; 141,74 ммоль), карбоната калия (29,39 г; 212,62 ммоль) и DMF (200 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь выливали в ледяную воду. Смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и сушили под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (18,12 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+$ = 238,32.

Стадия 2. Получение трет-бутил-3-((2-аминофенил)амино)азетидин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-3-((2-нитрофенил)амино)азетидин-1-карбоксилата (8,00 г; 27,27 ммоль), Pd/C (1,0 г; 10%-ного) и MeOH (100 мл) перемешивали в течение 5 ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (10,50 г) в виде беловатого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺ = 264,42.

10 *Стадия 3. Получение трет-бутил-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата*

Смесь трет-бутил-3-((2-аминофенил)амино)азетидин-1-карбоксилата (10,00 г; 37,97 ммоль), DMF (50 мл) и 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI; 12,31 г; 75,95 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при 100°C. За ходом реакции следили с 15 использованием LCMS. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и далее фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 2:1 гексан:этилацетат, получая указанное в заголовке 20 соединение (6,10 г) в виде беловатого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 234,34.

Стадия 4. Получение трет-бутил-3-(2-оксо-3-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (6,00 г; 20,74 ммоль), (4-(трифторметил)фенил)- 25 бороновой кислоты (5,91 г; 31,11 ммоль), DIPEA (8,04 г; 62,21 ммоль), Cu(OAc)₂ (3,77 г; 20,74 ммоль) и DCM (60 мл) перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре в атмосфере кислорода. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Смесь фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. 30 Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 3:1 гексан:этилацетат, получая указанное в заголовке соединение (7,65 г) в виде голубого масла. LCMS [M+H]⁺ = 378,42.

Стадия 5. Получение 1-(азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

Смесь *трет*-бутил-3-(2-оксо-3-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (7,65 г; 17,65 ммоль), TFA (38,0 мл) и DCM (75 мл) перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли дихлорметаном. Значение pH подводили до 10 насыщенным раствором карбоната натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (4,25 г) в виде беловатого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 334,31$.

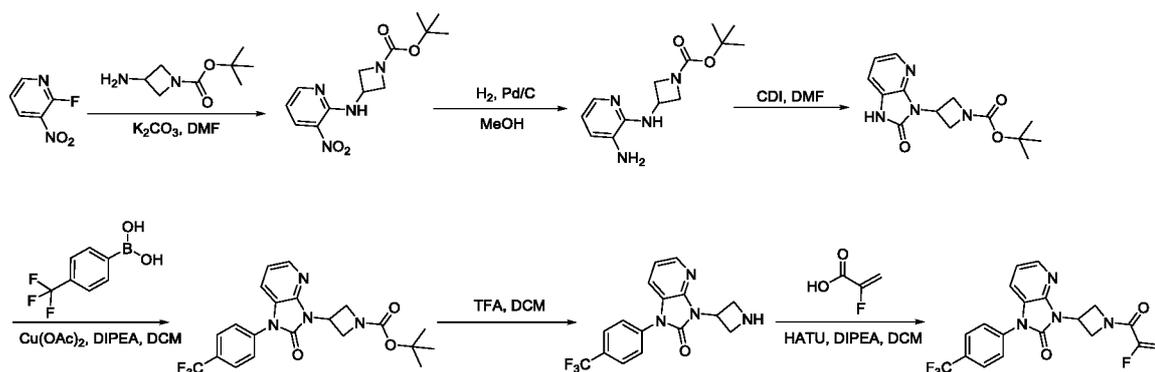
Стадия 6. Получение 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

Смесь 1-(азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она (2,80 г; 8,40 ммоль), DIPEA (3,26 г; 25,20 ммоль), DCM (20 мл), 2-фторакриловой кислоты (1,13 г; 12,60 ммоль) и NATU (3,19 г; 8,40 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и далее фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 2:1 гексан:этилацетат, получая указанное в заголовке соединение (1,32 г) в виде белого твердого вещества.

LCMS $[M+H]^+ = 406,46$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.96 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7.84 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7.39 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.14 (td, $J = 7,7; 1,1$ Гц, 1H), 5.55 (dd, $J = 48,4; 3,5$ Гц, 1H), 5.43 (tt, $J = 8,7; 5,7$ Гц, 1H), 5.36 (dd, $J = 16,5; 3,5$ Гц, 1H), 5.03-4.69 (m, 2H), 4.65-4.40 (m, 2H).

Пример 230. Синтез соединения 230 (2-фтор-1-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она)



Стадия 1. Получение *tert*-бутил-3-((3-нитропиридин-2-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата

Смесь *tert*-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата (5,45 г; 31,76 ммоль),
 5 2-фтор-3-нитропиридина (3,0 г; 21,11 ммоль), карбоната калия (8,75 г; 63,34 ммоль) и DMF (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при 20°C. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (9,25 г)
 10 в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 239,42$.

Стадия 2. Получение *tert*-бутил-3-((3-аминопиридин-2-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата

Смесь *tert*-бутил-3-((3-нитропиридин-2-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата
 15 (9,25 г; 31,43 ммоль), Pd/C (1,50 г; 10%-ного), MeOH (100 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (6,50 г) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей
 20 стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 265,42$.

Стадия 3. Получение *tert*-бутил-3-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата

Смесь *tert*-бутил-3-((3-аминопиридин-2-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата (5,20 г; 19,67 ммоль), DMF (25 мл) и 1,1'-карбонилдиимидазола (9,57 г; 59,02 ммоль) перемешивали в течение ночи при 65°C. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и далее фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с

элюированием смесью 2:1 гексан:этилацетат, получая указанное в заголовке соединение (4,25 г) в виде коричневой пены. LCMS $[M+H]^+ = 235,34$.

*Стадия 4. Получение трет-бутил-3-(2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидро-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата*

5 Смесь трет-бутил-3-(2-оксо-1,2-дигидро-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (3,52 г; 12,12 ммоль), (4-(трифторметил)фенил)-бороновой кислоты (4,61 г; 24,25 ммоль), TEA (6,13 г; 60,62 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (2,20 г; 12,12 ммоль), порошка молекулярных сит 4\AA (7,0 г) и DCM (40 мл) перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре в атмосфере кислорода. За ходом реакции
10 следили с использованием LCMS. Смесью фильтровали через диатомовую землю, осадок на фильтре промывали DCM. Фильтрат промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюирование смесью 2:1 гексан:этилацетат, получая указанное в заголовке соединение (5,50 г) в
15 виде желтого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 379,42$.

*Стадия 5. Получение 3-(азетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она*

Смесь трет-бутил-3-(2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидро-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (5,50, 12,66 ммоль), TFA
20 (28,0 мл) и DCM (60 мл) перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в дихлорметане. Значение pH подводили до 10 насыщенным водным раствором карбоната натрия. Смесью экстрагировали дихлорметаном, промывали рассолом, сушили над безводным
25 сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (4,50 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 335,31$.

*Стадия 6. Получение 1 3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она*

Смесь 2-фторакриловой кислоты (1,82 г; 20,19 ммоль), DCM (45 мл), DIPEA (5,22 г; 40,38 ммоль), NATU (4,50 г; 40,38 ммоль) и 3-(азетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (4,50 г; 13,46 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. За ходом
35 реакции следили с использованием LCMS. Затем реакционную смесь разбавляли

дихлорметаном, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и далее фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 2:1 гексан:этилацетат, получая указанное в заголовке соединения (3,40 г) в виде белого твердого

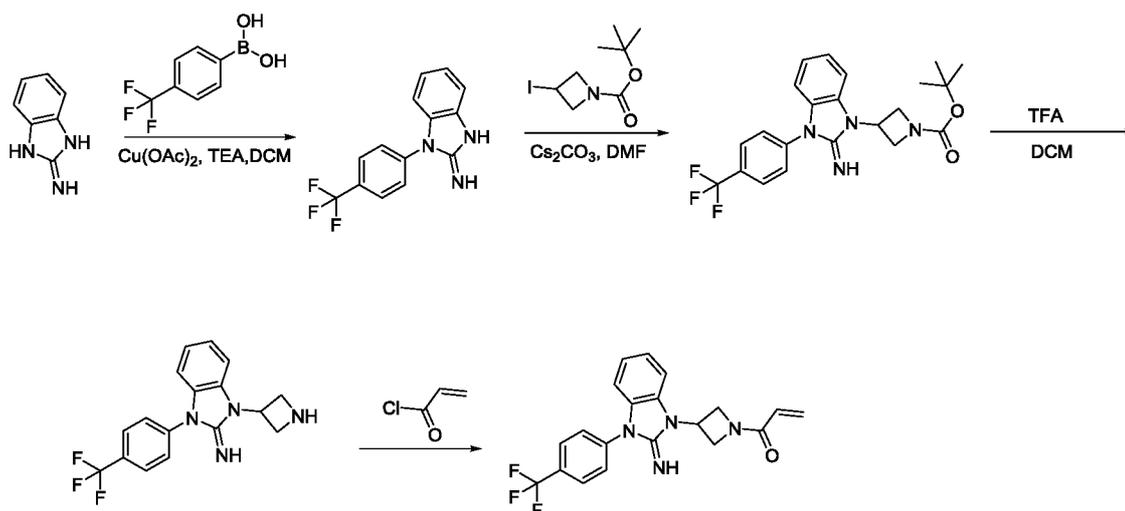
5

LCMS $[M+H]^+ = 407,46$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.13 (dd, $J = 5,2; 1,4$ Гц, 1H), 7.96 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7.86 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7.58 (dd, $J = 7,8; 1,4$ Гц, 1H), 7.21-7.11 (m, 1H), 5.62-5.43 (m, 2H), 5.34 (dd, $J = 16,5; 3,4$ Гц, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.83-4.67 (m, 2H), 4.47-4.35 (m, 1H).

10

Пример 231. Синтез соединения 231 (1-(3-(2-имино-3-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она)



15

Стадия 1. Получение 1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-имина

Смесь 3H-бензоимидазол-2-амина (1,00 г; 7,51 ммоль), 4[4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (1,71 г; 9,01 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (0,27 г; 1,50 ммоль), TEA (3,13 мл; 22,53 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием этилацетатом в гексане от 0% до 50%, получая указанный в заголовке продукт (1,50 г; 72%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 278,25$.

20

Стадия 2. Получение трет-бутил-3-(2-имино-3-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата

Смесь 1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-имины (0,10 г; 0,36 ммоль), трет-бутил-3-иодазетидин-1-карбоксилата (0,12 г; 0,43 ммоль), Cs₂CO₃ (0,23 г; 0,72 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали в течение 4 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили путем добавления воды. Смесь экстрагировали этилацетатом, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием этилацетатом в гексане от 0% до 30%, получая указанное в заголовке соединение (80 мг; 51%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 433,45.

Стадия 3. Получение 1-(азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-имины

Смесь трет-бутил-3-(2-имино-3-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (80 мг; 0,18 ммоль), DCM (5 мл) и TFA (0,14 мл; 1,85 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Значение pH реакционной смеси подвели до 10 водным раствором карбоната натрия, реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (50 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺ = 333,33.

Стадия 4. Получение 1-(3-(2-имино-3-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

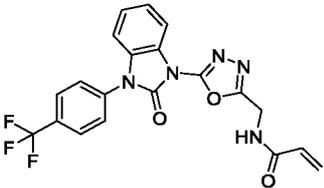
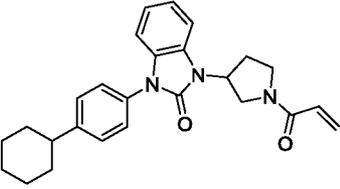
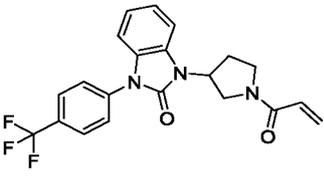
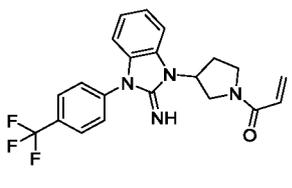
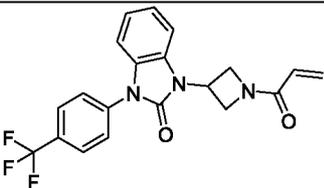
Акрилоилхлорид (16,30 мг; 0,18 ммоль) по каплям добавляли в раствор 1-(азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-имины (50,00 мг; 0,15 ммоль), TEA (0,04 мл; 0,30 ммоль) и DCM (4 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили путем добавления воды. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (гексан/EA =

2/1), получая указанный в заголовке продукт (3,00 мг; 5%) в виде беловатого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 387,38$.

Соединения, приведенные в Таблице 2, получали аналогично описанным в примерах 1-235, используя в реакциях другие исходные вещества и подходящие реагенты.

5

Таблица 2

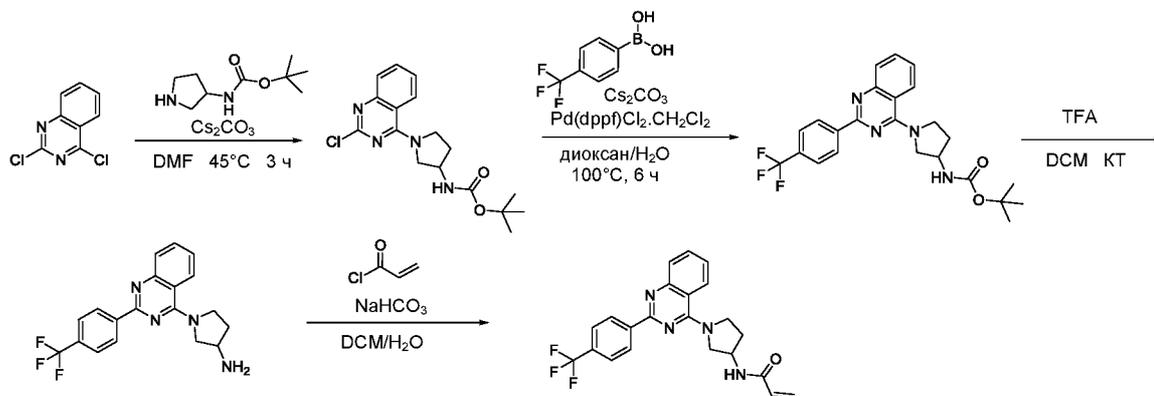
№ пр.	Структура	Химическое название	Физические данные (LCMS) $(M+H)^+$
232		N-((5-(2-оксо-3-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акриламид	430,1
233		1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-циклогексилфенил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он	416,2
234		1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он	402,1
235		1-(3-(2-имино-3-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	401,2
236		1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он	388,1
237		1-(1-(2-фторакрилоил)-3-метилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-	420,1

		ОН	
238		3-(1-(2-фторакрилоил)-3-метилазетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-он	421,1
239		1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-он	407,1
240		1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-в]пирозин-2-он	408,1
241		1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-в]пирозин-2-он	409,1
242		3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-5-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-он	421,1
243		3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-5-метил-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-он	422,1
244		3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-6-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-в]	421,1

		б]пиридин-2-он	
245		3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-6-(трифторметил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-он	475,1
246		3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-6-метокси-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-он	437,1
247		1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он	407,3
248		3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он	407,1
249		6-хлор-3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-он	441,1
250		9-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он	408,2

251		3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-5-метокси-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он	437,1
252		5-хлор-3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он	441,7
253		6-фтор-3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он	425,1

Пример 254. Синтез соединения 254 (N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламида)



5 **Стадия 1. Получение трет-бутил-(1-(2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата**

Смесь 2,4-дихлорхиназолина (1,00 г; 5,02 ммоль) и трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата (0,65 г; 3,77 ммоль), карбоната цезия (1,40 г; 7,54 ммоль) и DMF (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при 45°C. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, выливали в ледяную воду. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат

концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (1,30 г) в виде желтого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 293,12$.

Стадия 2. Получение трет-бутил-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата

- 5 Смесь трет-бутил-(1-(2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (1,30 г; 3,73 ммоль), (4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (1,06 г; 5,59 ммоль), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (303 мг; 0,37 ммоль), карбоната цезия (3,64 г; 11,18 ммоль), 1,4-диоксана (20 мл) и воды (2,0 мл) перемешивали в течение 6 ч при 100°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS.
- 10 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 0%-30% Нех:EA, получая указанное в заголовке соединение (1,30 г) в виде беловатого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 403,42$.

Стадия 3. Получение 1-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пирролидин-3-амин

- 15 Смесь трет-бутил-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (500 мг; 1,09 ммоль), TFA (5 мл) и DCM (20 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (600 мг) в виде беловатого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 359,26$.
- 20

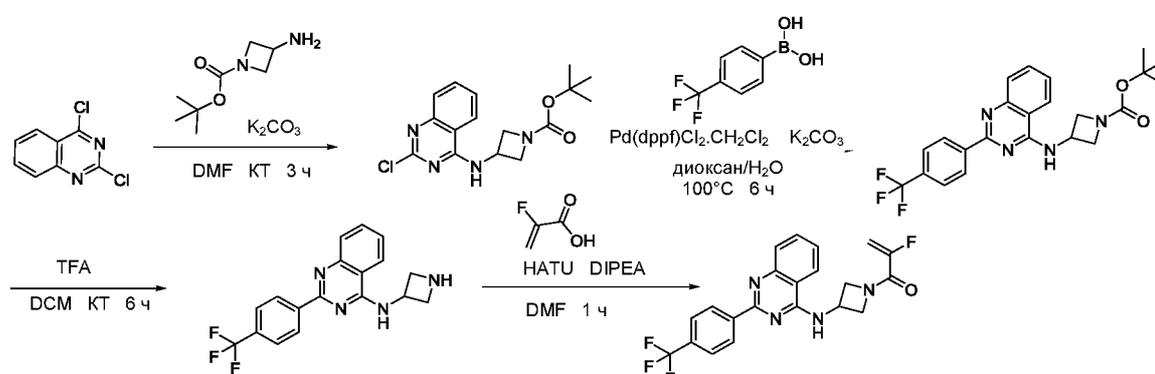
Стадия 4. Получение N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламида

- 25 Акрилоилхлорид (76 мг; 0,83 ммоль) по каплям с перемешиванием добавляли в смесь 1-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пирролидин-3-амин (300 мг; 0,83 ммоль), бикарбоната натрия (350 мг; 4,19 ммоль), DCM (20 мл) и воды (10 мл) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и далее фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 2:1 гексан:этилацетат, получая указанное в заголовке соединение (113 мг) в виде беловатого твердого вещества.
- 30

- 35 LCMS $[M+H]^+ = 413,33$.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8.50 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 8.31 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7.90-7.84 (m, 3H), 7.81 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7.51 (ddd, $J = 8,5$; 6,7; 1,6 Гц, 1H), 6.23 (dd, $J = 17,1$; 9,9 Гц, 1H), 6.13 (dd, $J = 17,1$; 2,4 Гц, 1H), 5.62 (dd, $J = 10,0$; 2,5 Гц, 1H), 4.52 (p, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4.26 (dd, $J = 11,8$; 6,0 Гц, 1H), 4.15 (q, $J = 7,7$; 5,8 Гц, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 11,6$; 4,0 Гц, 1H), 2.27 (pd, $J = 9,2$; 8,4; 5,5 Гц, 1H), 2.06 (dq, $J = 11,8$; 5,5 Гц, 1H).

Пример 255. Синтез соединения 255 (2-фтор-1-(3-((2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)амино)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она)



10

Стадия 1. Получение трет-бутил-3-((2-хлорхиназолин-4-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата

Смесь 2,4-дихлорхиназолина (500 мг; 2,51 ммоль) и трет-бутил-пирролидин-3-илкарбамата (4,91 г; 15,07 ммоль), карбоната калия (1,04 г; 7,54 ммоль) и DMF (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, выливали в ледяную воду. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (0,80 г) в виде желтого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335,54$.

20

Стадия 2. Получение трет-бутил-3-((2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-3-((2-хлорхиназолин-4-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата (0,80 г; 2,39 ммоль), (4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (0,68 г; 3,58 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,20 мг; 0,24 ммоль), карбоната калия (0,99 г; 7,17 ммоль), 1,4-диоксана (20 мл) и воды (2,0 мл) перемешивали в течение 6 ч при 100°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с

25

элюированием смесью 0%-30% Нех:ЕА, получая указанное в заголовке соединение (0,75 г) в виде беловатого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$ = 445,43.

Стадия 3. Получение *N*-(азетидин-3-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-амина

- 5 Смесь *tert*-бутил-3-((2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата (750 мг, 1,69 ммоль), TFA (5 мл) и DCM (20 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (600 мг) в виде желтого
- 10 масла, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+$ = 345,35.

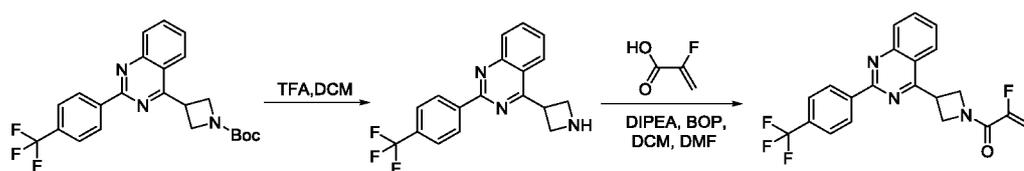
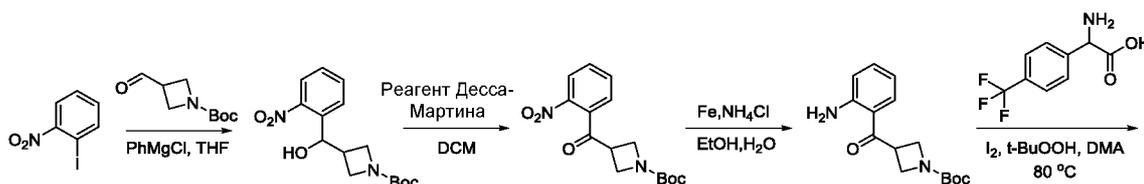
Стадия 4. Получение 2-фтор-1-(3-((2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)амино)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

- НАТУ (663 мг, 1,74 ммоль) добавляли с перемешиванием в смесь
- 15 *N*-(азетидин-3-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-амина (300 мг; 0,87 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (563 мг, 4,36 ммоль), 2-фторакриловой кислоты (118 мг, 1,31 ммоль) и DMF (5 мл), перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, сушили
- 20 над безводным сульфатом натрия и далее фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 1,5:1 гексан:этилацетат, получая указанное в заголовке соединение (57 мг) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS $[M+H]^+$ = 417,43.

- 25 ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.62 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7.52 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6.62 (m, 1H), 5.71-5.41 (m, 1H), 5.22-5.10 (m, 1H), 5.00-4.86 (m, 1H), 4.69-4.45 (m, 2H), 4.31-3.97 (m, 1H), 3.67-3.31 (m, 1H).

Пример 256. Синтез соединения 256 (2-фтор-1-(3-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она)



Стадия 1. Получение трет-бутил-3-(гидрокси(2-

5 нитрофенил)метил)азетидин-1-карбоксилата

PhMgCl (7,23 мл; 2,00 моль/л; 14,46 ммоль) по каплям добавляли в раствор 1-иод-2-нитробензола (3,00 г; 12,05 ммоль) в THF (50 мл) при -60°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -60°C . Затем в реакционную смесь добавляли раствор *трет*-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилата (2,68 г; 14,46 ммоль) в THF (6 мл). Смесь нагревалась до комнатной температуры естественным образом, и ее перемешивали в течение еще 1 ч. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь гасили, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl . Смесь экстрагировали этилацетатом, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 0-50% EA:Hex, получая указанное в заголовке соединения (3,65 г; 98%) в виде желтого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309,14$.

Стадия 2. Получение трет-бутил-3-(2-нитробензоил)азетидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-3-(гидрокси(2-нитрофенил)метил)азетидин-1-карбоксилата (3,7 г; 2,00 ммоль) в DCM (50 мл) порциями добавляли реагент Десса-Мартина (6,62 г; 15,60 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь гасили, добавляя водный раствор бикарбоната натрия и водный раствор тиосульфата натрия. Смесь экстрагировали дихлорэтаном, промывали рассолом,

сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 0-30% EA:Hex, получая указанное в заголовке соединение (3,4 г; 92,5%) в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+ = 307,12$.

5 *Стадия 3. Получение трет-бутил-3-(2-аминобензоил)азетидин-1-карбоксилата*

Смесь *трет*-бутил-3-(2-нитробензоил)азетидин-1-карбоксилата (3,40 г; 11,10 ммоль), порошка железа (3,10 г; 55,50 ммоль) и NH_4Cl (2,97 г; 55,50 ммоль) в EtOH (20 мл) и воде (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при 80°C. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали через набивку целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с элюированием смесью 0-70% EA:Hex, получая указанное в заголовке соединение (2,2 г; 72%) в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+ = 277,15$.

15 *Стадия 4. Получение трет-бутил-3-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)азетидин-1-карбоксилата*

Смесь *трет*-бутил-3-(2-аминобензоил)азетидин-1-карбоксилата (600 мг; 2,17 ммоль), 2-амино-2-(4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (714 мг; 3,26 ммоль), I_2 (138 мг; 1,09 ммоль) и 2-гидроперокси-2-метилпропана (TBHP) (391 мг; 4,34 ммоль) в DMA (15 мл) перемешивали в течение 14 ч при 80°C. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 0-30% EA:Hex, получая указанное в заголовке соединение (610 мг; 65%) в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+ = 430,17$.

25 *Стадия 5. Получение 4-(азетидин-3-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолина*

30 Смесь *трет*-бутил-3-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)азетидин-1-карбоксилата (610 мг; 1,42 ммоль), дихлорметана (5 мл) и TFA (1 мл; 14,21 ммоль) перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в дихлорметане. Значение pH раствора подводили до pH 10 водным раствором карбоната калия. Смесь экстрагировали дихлорметаном, промывали

35

рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (460 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 330,11$.

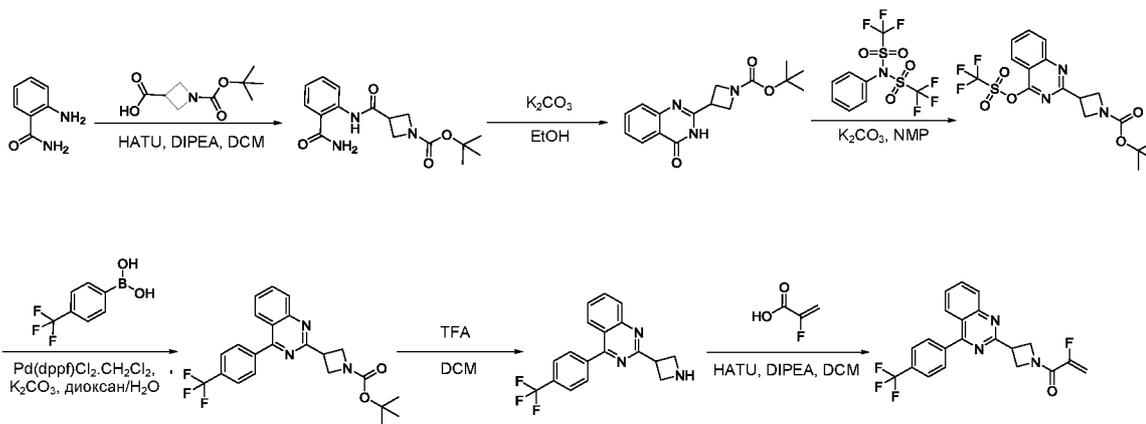
5 Стадия 6. Получение 2-фтор-1-(3-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

Смесь 4-(азетидин-3-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолина (460 мг; 1,40 ммоль), 2-фторакриловой кислоты (377 мг; 4,19 ммоль), DIEA (1,39 мл; 8,38 ммоль), дихлорметана (10 мл), DMF (2 мл) и 1Н-бензотриазол-1-ил-окситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (BOP) (741 мг; 1,68 ммоль) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 0-100% EA:Hex, получая

указанное в заголовке соединение (124 мг; 22%) в виде белого твердого вещества.

LCMS $[M+H]^+ = 402,12$.
 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 8.15 (d, $J = 9,7$ Гц, 2H), 8.07 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7.97 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7.79 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5.53 (dd, $J = 48,5; 3,5$ Гц, 1H), 5.34 (dd, $J = 16,6; 3,5$ Гц, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.68-4.51 (m, 2H).

Пример 257. Синтез соединения 257 (2-фтор-1-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она)



25

Стадия 1. Получение трет-бутил-3-((2-карбамоилфенил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата

НАТU (12,57 г; 33,05 ммоль) добавляли с перемешиванием в смесь 2-аминобензамида (4,05 г; 33,05 ммоль), DIPEA (8,54 г; 66,10 ммоль), 1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновой кислоты (4,66 г; 23,14 ммоль) и DCM (20 мл) при 10°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и за ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, выливали в ледяную воду. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 3:1 гексан:EA, получая указанное в заголовке соединение (7,82 г) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$ = 320,45.

Стадия 2. Получение трет-бутил-3-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата

Смесь *трет*-бутил-3-((2-карбамоилфенил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата (3,00 г; 9,39 ммоль), карбоната калия (12,98 г; 93,94 ммоль) и EtOH (20 мл) перемешивали в течение 6 ч при 60°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли ледяную воду, нейтрализовали разбавленной соляной кислотой до pH 4-5 и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и сушили под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (2,32 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+$ = 246,42.

Стадия 3. Получение трет-бутил-3-(4-(((трифторметил)сульфонил)окси)хиназолин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата

1,1,1-Трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (2,67 г; 7,74 ммоль) добавляли с перемешиванием в смесь *трет*-бутил-3-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (1,50 г; 4,98 ммоль), карбоната калия (1,93 г; 14,93 ммоль) и NMP (5,0 мл) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 4:1 гексан:EA, получая указанное в заголовке соединение (1,60 г) в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+$ = 378,26.

Стадия 4. Получение трет-бутил-3-(4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-3-(4-(((трифторметил)сульфонил)окси)хиназолин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (1,60 г; 3,69 ммоль), (4-(трифторметил)фенил)-бороновой кислоты (1,05 г; 5,54 ммоль), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (300 мг, 0,37 ммоль), карбоната калия (1,53 г; 11,08 ммоль), 1,4-диоксана (20 мл) и воды (2,0 мл) перемешивали в течение 6 ч при 100°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 3:1 гексан:EA, получая указанное в заголовке соединение (1,40 г) в виде бесцветного масла. LCMS [M+H]⁺ = 374,44.

Стадия 5. Получение 2-(азетидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолина

Смесь трет-бутил-3-(4-(4-(трифторметил) фенил)хиназолин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (1,40 г; 3,26 ммоль), TFA (7,0 мл) и DCM (28 мл) перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в дихлорметане. Значение pH раствора подвели до 10 насыщенным водным раствором карбоната натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (0,92 г) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺ = 330,23.

Стадия 6. Получение 2-фтор-1-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

Смесь 2-(азетидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолина (900 мг; 2,73 ммоль), DIPEA (1,06 г; 8,20 ммоль), DCM (20 мл), 2-фторакриловой кислоты (370 мг, 4,10 ммоль) и NATU (1,04 г; 2,73 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с использованием LCMS. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и далее фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с

элюированием смесью 2:1 Нех:EA, получая указанное в заголовке соединение (55 мг) в виде белого твердого вещества.

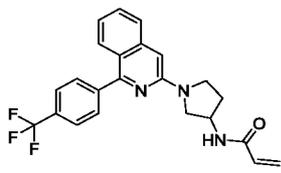
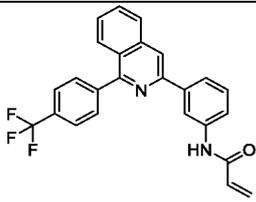
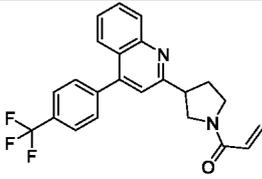
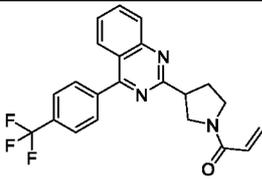
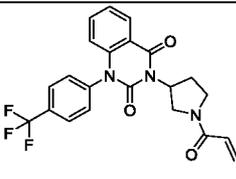
LCMS $[M+H]^+ = 402,43$.

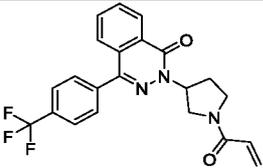
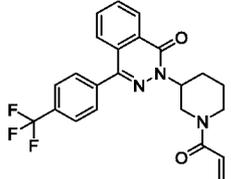
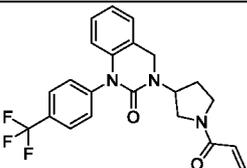
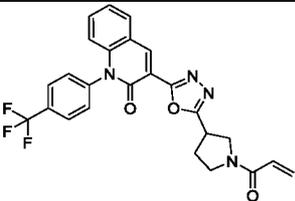
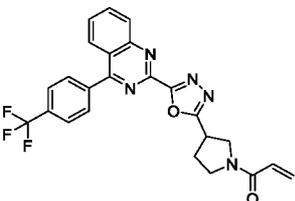
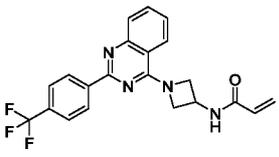
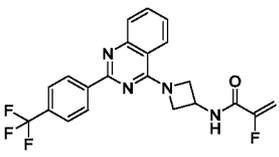
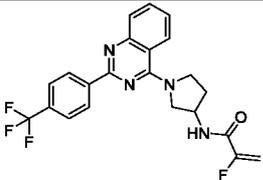
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.27-7.86 (m, 7H), 7.75 (ddd, $J = 8,3; 6,7; 1,4$ Гц, 1H), 5.50 (dd, $J = 48,5; 3,5$ Гц, 1H), 5.32 (dd, $J = 16,6; 3,5$ Гц, 1H), 4.86 (td, $J = 8,9; 8,5; 4,0$ Гц, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 4.47 (t, $J = 9,3$ Гц, 1H), 4.44-4.29 (m, 2H).

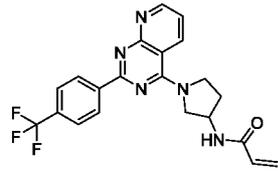
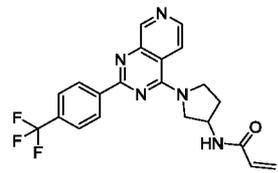
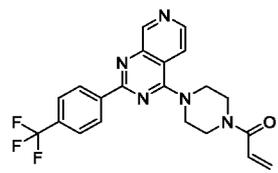
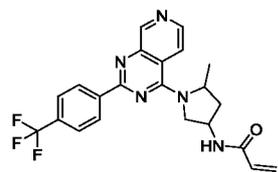
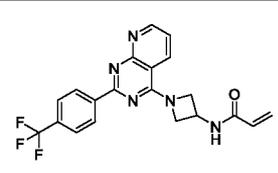
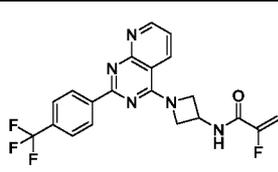
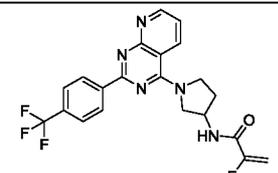
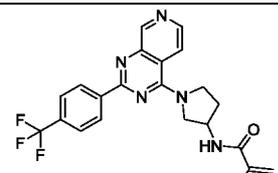
Соединения, приведенные в Таблице 3, получали аналогично описанным в примерах 1-257, используя в реакциях другие исходные вещества и подходящие реагенты.

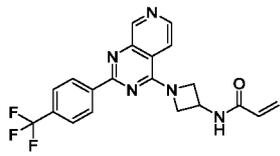
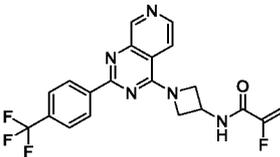
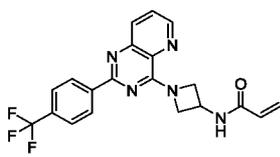
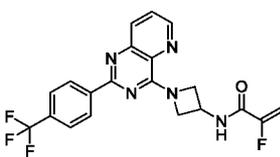
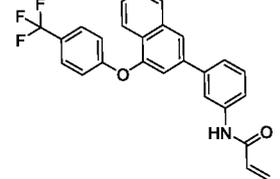
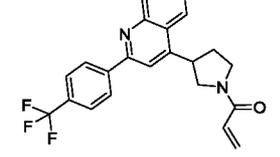
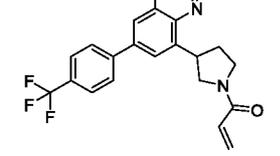
10

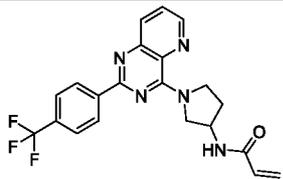
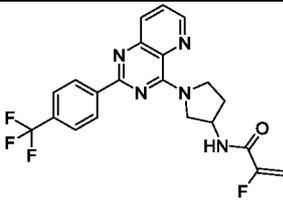
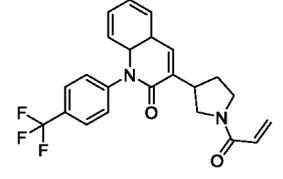
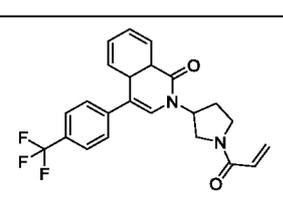
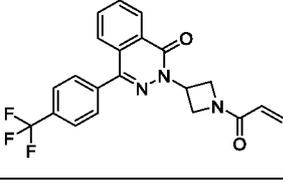
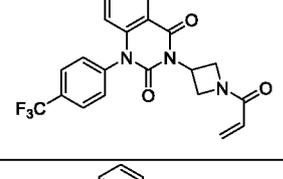
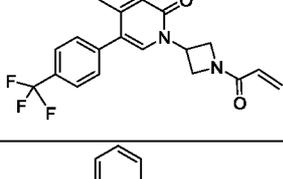
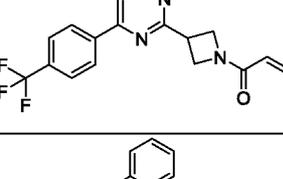
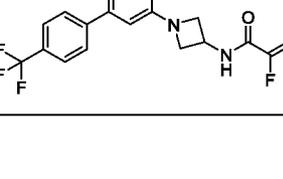
Таблица 3

№ пр.	Структура	Химическое название	Физические данные (LCMS) $(M+H)^+$
258		N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-изохинолин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	412,2
259		N-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)-изохинолин-3-ил)фенил)акриламид	419,1
260		1-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	397,1
261		1-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)-хиназолин-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	398,1
262		3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-хиназолин-2,4(1H,3H)-дион	430,1

263		2-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)- 4-(4-(трифторметил)фенил)- фталазин-1(2H)-он	414,1
264		2-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4- (4-(трифторметил)фенил)- фталазин-1(2H)-он	428,2
265		3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)- 1-(4-(трифторметил)фенил)-3,4- дигидрохиназолин-2(1H)-он	416,2
266		3-(5-(1-акрилоилпирролидин-3- ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-(4- (трифторметил)фенил)хинолин- 2(1H)-он	481,1
267		1-(3-(5-(4-(4- (трифторметил)фенил)- хиназолин-2-ил)-1,3,4- оксадиазол-2-ил)пирролидин-1- ил)проп-2-ен-1-он	466,1
268		N-(1-(2-(4- (трифторметил)фенил)- хиназолин-4-ил)азетидин-3- ил)акриламид	399,1
269		2-фтор-N-(1-(2-(4- (трифторметил)фенил)- хиназолин-4-ил)азетидин-3- ил)акриламид	417,1
270		2-фтор-N-(1-(2-(4- (трифторметил)фенил)- хиназолин-4-ил)пирролидин-3- ил)акриламид	431,1

271		N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)- пиридо[2,3-d]пиримидин-4- ил)пирролидин-3-ил)акриламид	414,2
272		N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)- пиридо[3,4-d]пиримидин-4- ил)пирролидин-3-ил)акриламид	414,2
273		1-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)- пиридо[3,4-d]пиримидин-4- ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1- он	414,2
274		N-(5-метил-1-(2-(4-(трифторметил)фенил)- пиридо[3,4-d]пиримидин-4- ил)пирролидин-3-ил)акриламид	428,1
275		N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)- пиридо[2,3-d]пиримидин-4- ил)азетидин-3-ил)акриламид	400,1
276		2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)- пиридо[2,3-d]пиримидин-4- ил)азетидин-3-ил)акриламид	418,1
277		2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)- пиридо[2,3-d]пиримидин-4- ил)пирролидин-3-ил)акриламид	432,1
278		2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)- пиридо[3,4-d]пиримидин-4- ил)пирролидин-3-ил)акриламид	432,1

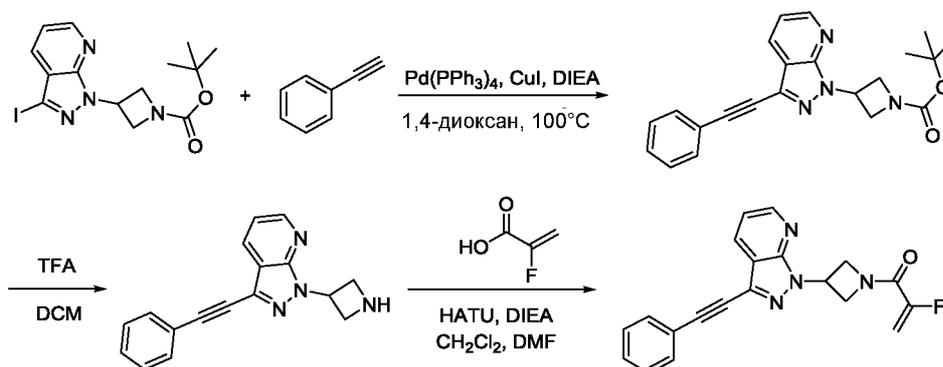
279		N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид	400,1
280		2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид	418,1
281		N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)-пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид	400,1
282		2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)-пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид	418,1
283		1-(3-((2-(4-(трифторметил)фенил)-хиназолин-4-ил)амино)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	399,1
284		N-(3-(4-(4-(трифторметил)фенокси)-нафталин-2-ил)фенил)акриламид	434,1
285		1-(3-(2-(4-(трифторметил)фенил)-хинолин-4-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	397,1
286		1-(3-(6-(4-(трифторметил)фенил)-хинолин-8-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	397,1

287		N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)-пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	414,2
288		2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)-пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид	432,1
289		3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-4а,8а-дигидрохиолин-2(1Н)-он	415,2
290		2-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)-4а,8а-дигидроизохиолин-1(2Н)-он	415,2
291		2-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)-фталазин-1(2Н)-он	400,1
292		3-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-хиназолин-2,4(1Н,3Н)-дион	416,1
293		2-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)-изохиолин-1(2Н)-он	399,1
294		1-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)-хиназолин-2-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	384,1
295		2-фтор-N-(1-(3-(4-(трифторметил)фенил)-нафталин-1-ил)азетидин-3-ил)акриламид	415,1

		ил)акриламид	
296		2-фтор-N-(1-(6-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-8-ил)азетидин-3-ил)акриламид	416,1
297		1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2(1H)-он	417,1
298		1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,8-нафтиридин-2(1H)-он	418,1
299		1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-хиноксалин-2(1H)-он	418,1
300		4-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)-пиридо[2,3- <i>b</i>]пирозин-3(4H)-он	419,1
301		2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)птеридин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид	419,1
302		2-фтор-N-метил-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)-хиназолин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид	431,1
303		2-фтор-N-(1-(7-метокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-хиназолин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид	447,1

304		2-фтор-N-(1-(5-(трифторметил)-2-(4-(трифторметил)фенил)-хиназолин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид	485,1
305		2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид	418,1
306		2-фтор-N-(1-(2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид	419,2

Пример 307. Синтез соединения 307 (2-фтор-1-(3-(3-(фенилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она)



5 Стадия 1. Получение трет-бутил-3-(3-(фенилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-3-(3-иод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (0,40 г; 1 ммоль), этилбензола (0,20 г; 2 ммоль), DIEA (0,50 мл; 3 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,12 г; 0,1 ммоль), CuI (0,08 г; 0,4 ммоль), 1,4-диоксана (40 мл) перемешивали в течение 4 ч при 100°C в атмосфере азота. Смесь концентрировали под вакуумом, получая остаток, остаток три раза промывали водой и один раз рассолом, органическую фазу концентрировали под вакуумом. Остаток далее очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 30:1 DCM:MeOH, получая указанное в заголовке соединения (0,50 г) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 375,17.

15 Стадия 2. Получение 1-(азетидин-3-ил)-3-(фенилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина

Смесь *трет*-бутил-3-(3-(фенилэтинил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (0,37 г; 1 ммоль), TFA (5 мл) и DCM (10 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 275,12$.

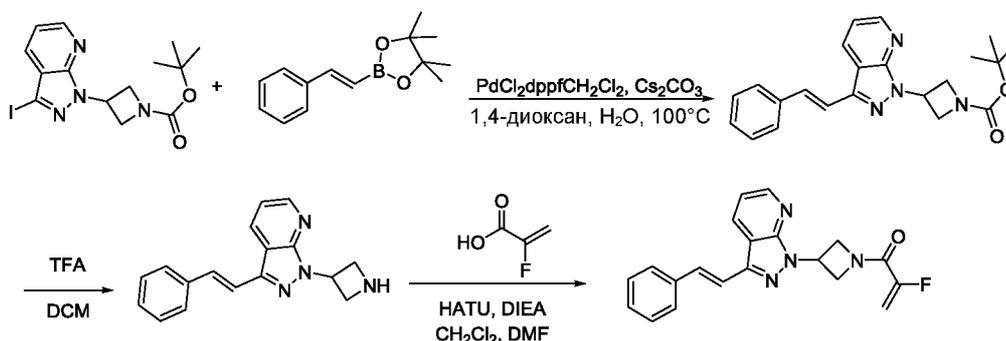
*Стадия 3. Получение 2-фтор-1-(3-(3-(фенилэтинил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она*

Смесь 1-(азетидин-3-ил)-3-(фенилэтинил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (0,18 г; 0,66 ммоль), 2-фторакриловой кислоты (0,09 г; 1 ммоль), HATU (0,50 г; 1,32 ммоль), DIEA (0,55 мл; 3,3 ммоль), DCM (20 мл) и DMF (1 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток далее очищали хроматографией на силикагеле с элюированием этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение (0,08 г) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS $[M+H]^+ = 347,12$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.58 (dd, $J = 4,5$; 1,5 Гц, 1H), 8.22 (dd, $J = 8,0$; 1,5 Гц, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.27 (dd, $J = 8,0$; 4,5 Гц, 1H), 6.04-5.95 (m, 1H), 5.69 (dd, $J = 46,7$; 3,1 Гц, 1H), 5.13 (dd, $J = 15,6$; 3,1 Гц, 1H), 5.10-5.03 (m, 1H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H).

Пример 308. Синтез соединения 308 ((*E*)-2-фтор-1-(3-(3-стирил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она)



Стадия 1. Получение трет-бутил-(*E*)-3-(3-стирил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата

Смесь *трет*-бутил-3-(3-иод-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (0,50 г; 1,25 ммоль), (*E*)-4,4,5,5-тетраметил-2-стирил-1,3,2-диоксаборолана (0,43 г; 1,87 ммоль), Cs_2CO_3 (1,22 г; 3,75 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$

(0,10 г; 0,12 ммоль), 1,4-диоксана (20 мл) и воды (4 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток далее очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 30:1 DCM:MeOH, получая указанное в заголовке соединение (0,50 г). LCMS [M+H]⁺ = 377,19.

Стадия 2. Получение (E)-1-(азетидин-3-ил)-3-стирил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина

Смесь *трет*-бутил-(E)-3-(3-стирил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (0,50 г; 1,33 ммоль), TFA (5 мл) и DCM (10 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS [M+H]⁺ = 277,14.

Стадия 3. Получение (E)-2-фтор-1-(3-(3-стирил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

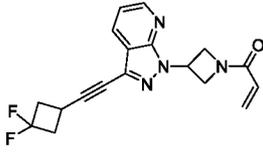
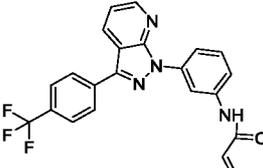
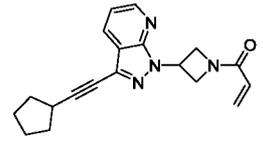
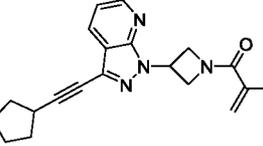
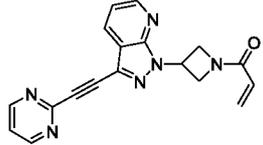
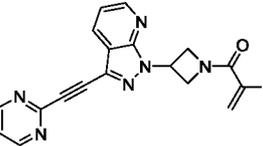
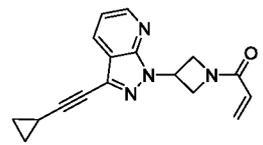
Смесь (E)-1-(азетидин-3-ил)-3-стирил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (0,18 г; 0,66 ммоль), 2-фторакриловой кислоты (0,09 г; 1 ммоль), NUTU (0,50 г; 1,32 ммоль), DIEA (0,55 мл; 3,3 ммоль), DCM (20 мл) и DMF (1 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток далее очищали хроматографией на силикагеле с элюированием этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение (0,12 г) в виде беловатого твердого вещества.

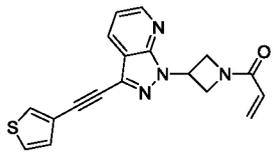
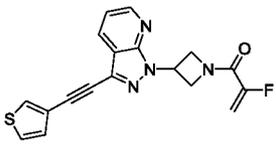
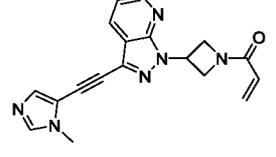
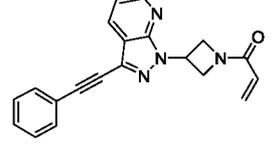
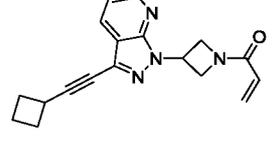
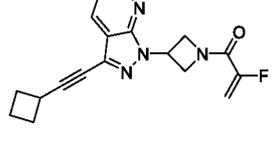
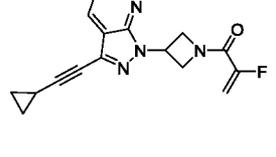
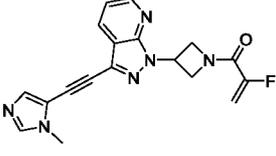
LCMS [M+H]⁺ = 349,14.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.55 (dd, *J* = 4,5; 1,4 Гц, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8,1; 1,4 Гц, 1H), 7.60 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 7.50 (d, *J* = 16,7 Гц, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.32 (t, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8,0; 4,5 Гц, 1H), 6.01-5.93 (m, 1H), 5.70 (dd, *J* = 46,6; 3,0 Гц, 1H), 5.15 (dd, *J* = 15,6; 3,0 Гц, 1H), 5.08-5.00 (m, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H).

Соединения, приведенные в Таблице 4, получали аналогично описанным в примерах 1-308, используя в реакциях другие исходные вещества и подходящие реагенты.

Таблица 4

№ пр.	Структура	Химическое название	Физические данные (LCMS) (M+N) ⁺
309		1-(3-(3-((3,3-дифторциклобутил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	343,1
310		N-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламид	409,1
311		1-(3-(3-(циклопентилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	321,2
312		1-(3-(3-(циклопентилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	339,2
313		1-(3-(3-(пиримидин-2-илэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	331,2
314		2-фтор-1-(3-(3-(пиримидин-2-илэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	349,1
315		1-(3-(3-(циклопропилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	293,1

316		1-(3-(3-(тиофен-3-илэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	335,1
317		2-фтор-1-(3-(3-(тиофен-3-илэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	353,1
318		1-(3-(3-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	333,1
319		1-(3-(3-(фенилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	329,1
320		1-(3-(3-(циклобутилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	307,2
321		1-(3-(3-(циклобутилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	325,1
322		1-(3-(3-(циклопропилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	311,1
323		2-фтор-1-(3-(3-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	350,36

324		1-(3-(3-(циклогексилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	335,2
325		1-(3-(3-(циклогексилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	353,2
326		1-(3-(3-((3,3-дифторциклобутил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	361,1
327		(E)-1-(3-(3-(стирил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	331,2
328		1-(3-(3-((3,3-дифторциклопентил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	357,1
329		1-(3-(3-((3,3-дифторциклопентил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	375,1
330		(E)-1-(3-(3-(2-циклогексилвинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	337,2
331		(E)-1-(3-(3-(2-циклогексилвинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	355,2

		ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	
332		(E)-1-(3-(3-(2-циклопропилвинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	295,2
333		(E)-1-(3-(3-(2-циклопропилвинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	313,1
334		2-фтор-1-(3-(3-(4-фторфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	365,1
335		2-фтор-1-(3-(3-(3-фторфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	365,1
336		2-фтор-1-(3-(3-(2-фторфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	365,1
337		1-(3-(3-(3-хлорфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	381,1
338		1-(3-(3-(3-(дифтор-13-метил)-2-фторанил)фенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-	415,1

		2-ен-1-он	
339		(E)-2-фтор-1-(3-(3-(4-фторстирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	367,1
340		(E)-2-фтор-1-(3-(3-(3-фторстирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	367,1
341		(E)-2-фтор-1-(3-(3-(2-фторстирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	367,1
342		(E)-1-(3-(3-(4-хлорстирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	383,1
343		(E)-2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)стирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	417,1
344		(E)-4-(2-(1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)винил)бензонитрил	374,1
345		(E)-2-фтор-1-(3-(3-(3-(трифторметил)стирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	417,1
346		1-(3-(3-((2,3-дифторфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-	383,1

		2-ен-1-он	
347		2-фтор-1-(3-(3-((2-фторфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	365,1
348		1-(3-(3-((2-хлорфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	381,1
349		2-фтор-1-(3-(3-((2-(трифторметил)фенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	415,1

Ниже приведены данные ^1H -ЯМР для этих соединений.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.59 (dd, $J = 4,5$; 1,3 Гц, 1H), 8.37 (dd, $J = 8,1$; 1,3 Гц, 1H), 8.11 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7.78 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7.28 (dd, $J = 8,1$; 4,5 Гц, 1H), 6.43 (dd, $J = 17,0$; 1,7 Гц, 1H), 6.30 (dd, $J = 17,0$; 10,3 Гц, 1H), 6.06-5.98 (m, 1H), 5.76 (dd, $J = 10,3$; 1,7 Гц, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.83-4.75 (m, 2H), 4.72-4.65 (m, 1H) (соединение 30).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.33 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 8.23 (dt, $J = 8,2$; 1,4 Гц, 1H), 8.17 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8.00-7.80 (m, 3H), 7.60 (dd, $J = 7,1$; 2,8 Гц, 1H), 7.35 (ddd, $J = 8,5$; 7,0; 1,6 Гц, 1H), 6.62 (ddd, $J = 41,2$; 16,8; 10,3 Гц, 1H), 6.16 (dt, $J = 16,8$; 2,7 Гц, 1H), 5.71-5.65 (m, 1H), 4.17-4.03 (m, 1H), 3.98-3.76 (m, 2H), 3.74-3.51 (m, 1H), 3.21-2.83 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 8,5$; 4,2 Гц, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H) (соединение 42).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.16 (dd, $J = 8,4$; 4,1 Гц, 2H), 7.99 (dd, $J = 8,9$; 1,4 Гц, 1H), 7.84 (dd, $J = 8,4$; 3,8 Гц, 2H), 7.35 (dd, $J = 12,3$; 2,2 Гц, 1H), 6.93 (dd, $J = 8,9$; 2,2 Гц, 1H), 6.18 (ddd, $J = 16,7$; 5,3; 2,5 Гц, 1H), 5.70 (ddd, $J = 28,7$; 10,3; 2,5 Гц, 1H), 5.57 (dq, $J = 38,1$; 6,2 Гц, 1H), 4.20-3.99 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.75-3.54 (m, 1H), 2.54 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 2.45 (qd, $J = 6,7$; 1,9 Гц, 1H) (соединение 54).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.58 (dd, $J = 4,5$; 1,4 Гц, 1H), 8.36 (dd, $J = 8,1$; 1,4 Гц, 1H), 8.12 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7.78 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7.27 (dd, $J = 8,1$; 4,5 Гц,

1H), 6.00-5.92 (m, 1H), 5.49-5.42 (m, 2H), 4.95-4.59 (m, 4H), 2.01 (s, 3H) (соединение 73).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8.52 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6.08 (m, 1H), 5.55 (dd, J = 48,4; 3,5 Гц, 1H), 5.36 (dd, J = 16,6; 3,5 Гц, 1H),
5 4.97-4.76 (m, 2H), 4.60-4.43 (m, 2H), 3.55 (s, 3H) (соединение 80).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.73 (dd, J = 4,3; 1,2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7.82 (dd, J = 8,6; 1,2 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7.39 (dd, J = 8,6; 4,3 Гц, 1H), 6.45 (dd, J = 17,0; 1,8 Гц, 1H), 6.30 (dd, J = 17,0; 10,3 Гц, 1H), 5.78 (dd, J = 10,3; 1,8 Гц, 1H), 5.56- 5.49 (m, 1H), 4.96-4.86 (m, 1H), 4.83-4.72 (m, 2H), 4.72-4.64 (m, 1H)
10 (соединение 82).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.73 (dd, J = 4,3; 1,1 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7.82 (dd, J = 8,6; 1,0 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7.39 (dd, J = 8,6; 4,3 Гц, 1H), 5.53-5.44 (m, 3H), 4.97-4.83 (m, 1H), 4.82-4.60 (m, 3H), 2.02 (s, 3H) (соединение 87).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (dd, J = 13,9; 7,0 Гц, 1H), 8.26 (dd, J = 8,3; 2,3 Гц, 1H), 8.22-8.05 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 8,5; 2,6 Гц, 2H), 7.56 (dd, J = 7,0; 3,8 Гц, 1H), 7.37 (ddd, J = 8,5; 7,1; 1,8 Гц, 1H), 6.61 (ddd, J = 42,4; 16,8; 10,3 Гц, 1H), 6.15 (dt, J = 16,8; 3,0 Гц, 1H), 5.68 (ddd, J = 12,4; 10,2; 2,4 Гц, 1H), 5.58-5.40 (m, 1H), 4.25-4.02 (m, 3H), 3.96-3.75 (m, 2H), 3.75-3.52 (m, 2H), 2.59 (td, J = 16,9; 14,5; 7,5 Гц, 2H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H) (соединение 113).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.67 (dd, J = 4,3; 1,3 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 8.17 (dd, J = 8,6; 1,3 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7.34 (dd, J = 8,6; 4,3 Гц, 1H), 6.29 (dd, J = 16,9; 1,2 Гц, 1H), 6.05 (dd, J = 16,9; 10,3 Гц, 1H), 5.66 (dd, J = 10,3; 1,2 Гц, 1H), 5.62 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 5.34-5.27 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 3H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H) (соединение 119).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.69 (dd, J = 4,3; 1,3 Гц, 1H), 8.40 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7.77 (dd, J = 8,6; 1,3 Гц, 1H), 7.34 (dd, J = 8,5; 4,4 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6.44 (dd, J = 17,0; 1,8 Гц, 1H), 6.29 (dd, J = 17,0; 10,3 Гц, 1H), 5.76 (dd, J = 10,3; 1,8 Гц, 1H), 5.53-5.45 (m, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 4.80-4.71 (m, 2H), 4.69-4.62 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 2H) (соединение 120).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 8.00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6.58 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6.40 (dd, J = 17,0; 2,0 Гц, 1H), 6.29 (dd, J = 17,0; 10,2 Гц, 1H), 5.79-5.73 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 10,2; 1,9 Гц, 1H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 3.19 (s, 6H) (соединение 121).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.34 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8.63 (dd, $J = 4,5$; 1,4 Гц, 1H), 8.52 (dd, $J = 8,1$; 1,5 Гц, 1H), 8.36 (dd, $J = 8,2$; 1,4 Гц, 1H), 7.84 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7.33 (dd, $J = 8,2$; 4,5 Гц, 1H), 6.44 (dd, $J = 17,0$; 1,8 Гц, 1H), 6.30 (dd, $J = 17,0$; 10,3 Гц, 1H), 6.07-5.99 (m, 1H), 5.76 (dd, $J = 10,3$; 1,8 Гц, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.84-4.73 (m, 2H), 4.72-4.65 (m, 1H) (соединение 123).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.58 (dd, $J = 4,5$; 1,4 Гц, 1H), 8.26 (ddd, $J = 8,2$; 3,6; 1,5 Гц, 1H), 8.10 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.42 (dd, $J = 17,0$; 1,9 Гц, 1H), 6.29 (dd, $J = 17,0$; 10,3 Гц, 1H), 6.03 (dq, $J = 8,2$; 5,7 Гц, 1H), 5.74 (dd, $J = 10,3$; 1,9 Гц, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.82-4.73 (m, 2H), 4.71-4.64 (m, 1H) (соединение 127).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.73 (dd, $J = 4,3$; 1,1 Гц, 1H), 8.41 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7.87 (dd, $J = 8,6$; 1,1 Гц, 1H), 7.59 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 7.41 (dd, $J = 8,6$; 4,3 Гц, 1H), 6.43 (dd, $J = 17,0$; 1,8 Гц, 1H), 6.29 (dd, $J = 17,0$; 10,3 Гц, 1H), 5.77 (dd, $J = 10,3$; 1,8 Гц, 1H), 5.61-5.53 (m, 1H), 5.00-4.89 (m, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H) (соединение 129).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.72 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 8.40 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7.86 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 7.42 (dd, $J = 8,5$; 4,3 Гц, 1H), 5.71 (dd, $J = 46,7$; 3,1 Гц, 1H), 5.62-5.52 (m, 1H), 5.17 (dd, $J = 15,6$; 3,1 Гц, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 5.03-4.93 (m, 1H), 4.81-4.65 (m, 2H) (соединение 130).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.85 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 9.06 (dd, $J = 8,2$; 1,5 Гц, 1H), 8.74 (dd, $J = 4,3$; 1,0 Гц, 1H), 7.85 (dd, $J = 8,6$; 0,9 Гц, 1H), 7.81 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7.42 (dd, $J = 8,6$; 4,3 Гц, 1H), 6.45 (dd, $J = 17,0$; 1,8 Гц, 1H), 6.30 (dd, $J = 17,0$; 10,3 Гц, 1H), 5.79 (dd, $J = 10,3$; 1,8 Гц, 1H), 5.59-5.50 (m, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H) (соединение 131).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.86 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 9.07 (dd, $J = 8,2$; 1,4 Гц, 1H), 8.74 (dd, $J = 4,3$; 0,9 Гц, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 8,6$; 4,3 Гц, 1H), 5.74 (dd, $J = 46,7$; 3,1 Гц, 1H), 5.61-5.50 (m, 1H), 5.19 (dd, $J = 15,6$; 3,1 Гц, 1H), 5.10-4.94 (m, 2H), 4.81-4.66 (m, 2H) (соединение 132).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.84 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8.74 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8.65 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7.93 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6.45 (dd, $J = 16,9$; 10,3 Гц, 1H), 6.21 (dd, $J = 17,0$; 2,3 Гц, 1H), 5.96 (ddd, $J = 13,6$; 8,2; 5,5 Гц, 1H), 5.76 (dd, $J = 10,3$; 2,3 Гц, 1H), 5.00-4.65 (m, 2H), 4.64-4.37 (m, 2H) (соединение 161).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78-8.56 (m, 2H), 8.27 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7.89 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7.43 (dd, $J = 8,2$; 4,4 Гц, 2H), 6.88 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5.51 (dd, $J =$

48,5; 3,6 Гц, 1H), 5.36-5.21 (m, 2H), 5.11-4.83 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 3.20 (d, $J = 3,9$ Гц, 2H) (соединение 169).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.67-8.55 (m, 2H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 8,1; 4,4$ Гц, 1H), 5.99 (tt, $J = 8,2; 5,5$ Гц, 1H), 5.57 (dd, $J = 48,4; 3,5$ Гц, 1H), 5.37 (dd, $J = 16,6; 3,5$ Гц, 1H), 5.02-4.80 (m, 2H), 4.72-4.41 (m, 2H), 3.05-2.81 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H) (соединение 171).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.72-8.55 (m, 2H), 8.22-8.17 (m, 1H), 7.63-7.46 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 8,0; 4,6$ Гц, 1H), 6.01 (tt, $J = 8,3; 5,5$ Гц, 1H), 5.57 (dd, $J = 48,4; 3,5$ Гц, 1H), 5.37 (dd, $J = 16,6; 3,5$ Гц, 1H), 5.02-4.81 (m, 2H), 4.70-4.43 (m, 2H) (соединение 172).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.75-8.59 (m, 2H), 8.31 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8.20-8.00 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 8,0; 4,5$ Гц, 1H), 6.07-6.00 (m, 1H), 5.57 (dd, $J = 48,4; 3,5$ Гц, 1H), 5.37 (dd, $J = 16,6; 3,6$ Гц, 1H), 4.93 (d, $J = 49,3$ Гц, 2H), 4.68-4.47 (m, 2H) (соединение 173).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.69-8.53 (m, 2H), 8.43-8.24 (m, 2H), 7.90-7.69 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 8,1; 4,5$ Гц, 1H), 4.70-4.32 (m, 4H), 4.07 (dq, $J = 26,8; 7,1$ Гц, 3H) (соединение 176).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.74 (dd, $J = 8,3; 1,6$ Гц, 1H), 8.70 (dd, $J = 4,5; 1,5$ Гц, 1H), 8.59 (dd, $J = 8,1; 1,8$ Гц, 1H), 8.52 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8.33 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7.47 (ddd, $J = 8,5; 4,6; 1,4$ Гц, 1H), 6.04 (tt, $J = 8,4; 5,5$ Гц, 1H), 5.57 (dd, $J = 48,4; 3,6$ Гц, 1H), 5.37 (dd, $J = 16,4; 3,6$ Гц, 1H), 5.08-4.80 (m, 2H), 4.69-4.48 (m, 2H) (соединение 177).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.85-8.74 (m, 2H), 8.69 (dd, $J = 4,5; 1,6$ Гц, 1H), 8.59 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8.13 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7.45 (m, 1,5 Гц, 1H), 6.04 (tt, $J = 8,5; 5,4$ Гц, 1H), 5.58 (m, 1,4 Гц, 1H), 5.38 (m, 1,4 Гц, 1H), 5.08-4.77 (m, 2H), 4.77-4.44 (m, 2H) (соединение 178).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.21 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8.79 (dd, $J = 8,2; 1,5$ Гц, 1H), 8.68 (dd, $J = 4,4; 1,5$ Гц, 1H), 8.54 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7.43 (dd, $J = 8,2; 4,5$ Гц, 1H), 5.97 (tt, $J = 8,2; 5,6$ Гц, 1H), 4.75-4.33 (m, 4H), 4.10 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1.22 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H) (соединение 181).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8.69 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 8.35 (dd, $J = 24,0; 8,0$ Гц, 2H), 7.90 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7.40 (dd, $J = 7,8; 4,5$ Гц, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.55 (d, $J = 48,3$ Гц, 1H), 5.36 (dd, $J = 16,5; 2,9$ Гц, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.64 (t, $J = 9,4$ Гц, 1H), 4.51 (s, 1H), 2.73 (s, 3H) (соединение 182).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3-d_3) δ 9.13 (s, 1H), 8.65-8.64 (m, 1H), 8.36-8.35 (m, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 6.07-6.01 (m, 1H), 5.77-5.67 (m, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 5.06-5.50 (m, 2H), 4.78-4.68 (m, 2H) (соединение 184).

5 ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3-d_3) δ 8.22-8.21 (m, 1H), 8.11-8.10 (m, 2H), 7.77-7.76 (m, 2H), 7.14-7.13 (m, 1H), 6.04-5.98 (m, 1H), 5.76-5.66 (m, 1H), 5.17-5.13 (m, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.79-4.76 (m, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 2.70 (s, 3H) (соединение 186).

10 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9.49 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8.75 (ddd, $J = 14,9; 9,3; 2,0$ Гц, 3H), 8.35 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 8.16 (dd, $J = 8,9; 2,7$ Гц, 1H), 7.95 (t, $J = 14,2$ Гц, 2H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5.89-5.66 (m, 1H), 5.49 (dd, $J = 15,8; 3,8$ Гц, 1H), 3.94 (s, 3H) (соединение 188).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.88-8.87 (m, 1H), 8.79-8.78 (m, 2H), 8.37-8.35 (m, 2H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.95-7.94 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 6.35-6.32 (m, 1H), 5.86-5.84 (m, 1H) (соединение 189).

15 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9.75 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.89 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8.80 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8.13 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6.00 (dq, $J = 8,2; 5,5$ Гц, 1H), 5.58 (dd, $J = 48,4; 3,5$ Гц, 1H), 5.38 (dd, $J = 16,6; 3,5$ Гц, 1H), 5.08-4.87 (m, 2H), 4.70-4.54 (m, 2H) (соединение 298).

20 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8.62 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.04 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6.12-5.92 (m, 1H), 5.57 (dd, $J = 48,4; 3,4$ Гц, 1H), 5.37 (dd, $J = 16,5; 3,4$ Гц, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.62 (t, $J = 9,5$ Гц, 1H), 4.51 (dd, $J = 10,5; 5,2$ Гц, 1H), 2.66 (s, 3H) (соединение 199).

25 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.66-8.64 (m, 1H), 8.31-8.30 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 2H), 6.02-6.00 (m, 1H), 5.62-5.51 (m, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 5.00-4.86 (m, 2H), 4.64-4.51 (m, 2H) (соединение 202).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.79 (q, $J = 8,4$ Гц, 4H), 5.55 (d, $J = 45$ Гц, 1H), 5.37 (d, $J = 15$ Гц, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.86-4.79 (m, 3H), 4.71 (q, $J = 6,1; 5,4$ Гц, 1H), 4.48 (t, $J = 9,4$ Гц, 1H), 4.37 (dd, $J = 10,7; 5,3$ Гц, 1H), 3.88 (t, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2.78 (dt, $J = 7,0; 3,3$ Гц, 2H) (соединение 208).

30 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.09 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 9.05 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8.37 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7.92 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 6.06 (tt, $J = 8,3; 5,4$ Гц, 1H), 5.58 (d, $J = 45$ Гц, 1H), 5.38 (dd, $J = 16,6; 3,5$ Гц, 1H), 5.00 (td, $J = 9,5; 9,0; 4,2$ Гц, 1H), 4.90 (q, $J = 8,1; 6,0$ Гц, 1H), 4.64 (t, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4.56 (dd, $J = 10,9; 5,4$ Гц, 1H) (соединение 215).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8.54 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 6.11 (m, 1H), 5.55 (dd, $J = 48,4; 3,5$ Гц, 1H), 5.36 (dd, $J = 16,6; 3,5$ Гц, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.08 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1.31 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H) (соединение 218).

5 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.57 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 5.77 (ddd, $J = 8,1; 5,3; 2,9$ Гц, 1H), 5.57 (dd, $J = 48,4; 3,6$ Гц, 1H), 5.38 (dd, $J = 16,6; 3,5$ Гц, 1H), 4.93 (ddt, $J = 40,9; 9,7; 5,3$ Гц, 2H), 4.67-4.48 (m, 2H), 4.03 (s, 3H) (соединение 223).

10 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7.88 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 6.07 (ddd, $J = 8,1; 5,3; 2,8$ Гц, 1H), 5.55 (dd, $J = 48,4; 3,5$ Гц, 1H), 5.35 (dd, $J = 16,6; 3,6$ Гц, 1H), 4.99-4.72 (m, 2H), 4.64-4.40 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.64 (s, 3H) (соединение 225).

15 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.83-7.81 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 6$ МГц, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.17-7.16 (m, 2H), 6.47 (dd, $J = 1,4$ МГц; $J = 13,5$ МГц, 1H), 6.33-6.27 (m, 1H), 5.78 (dd, $J = 1,4$ МГц; $J = 8,3$ МГц, 1H), 5.54-5.48 (m, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 2H), 4.62-4.59 (m, 1H) (соединение 236).

20 ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.11-8.09 (dd, $J = 1,0$ МГц; $J = 4,2$ МГц, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 1,0$ МГц; $J = 6,3$ МГц, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 5.69-5.60 (m, 1H), 5.27-5.25 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 4,0$ МГц; $J = 12,0$ МГц, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 1.86 (s, 3H) (соединение 238).

20 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8.16-8.11 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7.99 (q, $J = 8,7$ Гц, 4H), 5.54 (dd, $J = 48,5; 3,5$ Гц, 1H), 5.45 (dq, $J = 8,7; 5,8$ Гц, 1H), 5.35 (dd, $J = 16,6; 3,5$ Гц, 1H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.79 (td, $J = 9,3; 4,2$ Гц, 1H), 4.67 (dd, $J = 10,6; 5,8$ Гц, 1H), 4.43 (t, $J = 9,7$ Гц, 1H) (соединение 240).

25 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9.20 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8.50 (dd, $J = 8,5; 2,3$ Гц, 1H), 8.12-8.15 (m, 2H), 8.09 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 5.55 (dd, $J = 48,5; 3,5$ Гц, 1H), 5.48-5.42 (m, 1H), 5.36 (dd, $J = 16,6; 3,5$ Гц, 1H), 5.01 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4.81 (td, $J = 9,2; 4,2$ Гц, 1H), 4.67 (dd, $J = 10,7; 5,8$ Гц, 1H), 4.45 (t, $J = 9,7$ Гц, 1H) (соединение 241).

30 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8.01-7.93 (m, 3H), 7.85 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7.45 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 5.53 (dd, $J = 48,5; 3,5$ Гц, 1H), 5.43 (ddd, $J = 14,7; 7,3; 4,4$ Гц, 1H), 5.34 (dd, $J = 16,6; 3,5$ Гц, 1H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.76 (td, $J = 9,3; 4,2$ Гц, 1H), 4.68 (dd, $J = 10,6; 6,0$ Гц, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.31 (s, 3H) (соединение 244).

35 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.55 (dd, $J = 1,9; 1,0$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7.86 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7.82 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5.59-5.48 (m, 2H), 5.35 (dd, $J = 16,5; 3,5$ Гц, 1H), 5.05 (td, $J = 10,6; 9,2; 6,0$ Гц, 1H), 4.79 (td, $J = 9,4; 4,2$ Гц, 1H), 4.70 (dd, $J = 10,7; 5,9$ Гц, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H) (соединение 245).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.97 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7.84 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7.62 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7.22 (dd, $J = 8,1; 1,3$ Гц, 1H), 5.53 (d, $J = 75$ Гц, 1H), 5.41 (tt, $J = 8,8; 5,7$ Гц, 1H), 5.34 (d, $J = 20$ Гц, 1H), 5.00 (dt, $J = 9,6; 4,2$ Гц, 1H), 4.77 (td, $J = 9,3; 3,9$ Гц, 1H), 4.65 (dd, $J = 10,8; 5,8$ Гц, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H) (соединение 252).

5 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.32-8.11 (m, 1H), 8.11-7.95 (m, 4H), 7.87-7.67 (m, 2H), 7.57-7.41 (m, 1H), 6.40 (dt, $J = 16,9; 10,9$ Гц, 1H), 6.15 (ddd, $J = 16,8; 13,9; 2,2$ Гц, 1H), 5.71 (ddd, $J = 12,8; 10,3; 2,3$ Гц, 1H), 4.80-4.53 (m, 2H), 4.50-4.26 (m, 3H) (соединения 294-310.)

10 ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.56 (dd, $J = 4,5; 1,4$ Гц, 1H), 8.12 (dd, $J = 8,0; 1,4$ Гц, 1H), 7.24 (dd, $J = 8,1; 4,5$ Гц, 1H), 6.39 (dd, $J = 17,0; 1,8$ Гц, 1H), 6.25 (dd, $J = 17,0; 10,3$ Гц, 1H), 5.98-5.89 (m, 1H), 5.72 (dd, $J = 10,3; 1,7$ Гц, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.66-4.59 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 2H) (соединение 309).

15 ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.52 (dd, $J = 4,5; 1,5$ Гц, 1H), 8.11 (dd, $J = 8,0; 1,5$ Гц, 1H), 7.20 (dd, $J = 8,0; 4,5$ Гц, 1H), 6.38 (dd, $J = 17,0; 1,8$ Гц, 1H), 6.24 (dd, $J = 17,0; 10,3$ Гц, 1H), 5.96-5.87 (m, 1H), 5.71 (dd, $J = 10,3; 1,8$ Гц, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.66-4.55 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 1H), 0.99-0.90 (m, 4H) (соединение 315).

20 ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.59 (dd, $J = 4,5; 1,5$ Гц, 1H), 8.18 (dd, $J = 8,0; 1,5$ Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 8,1; 4,5$ Гц, 1H), 6.41 (dd, $J = 17,0; 1,8$ Гц, 1H), 6.27 (dd, $J = 17,0; 10,3$ Гц, 1H), 6.03-5.94 (m, 1H), 5.74 (dd, $J = 10,3; 1,8$ Гц, 1H), 4.94-4.84 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.71 4.61 (m, 2H), 3.83 (s, 3H) (соединение 318).

25 ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.58 (dd, $J = 4,5; 1,4$ Гц, 1H), 8.22 (dd, $J = 8,0; 1,4$ Гц, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.27 (dd, $J = 8,0; 4,5$ Гц, 1H), 6.40 (dd, $J = 17,0; 1,7$ Гц, 1H), 6.27 (dd, $J = 17,0; 10,3$ Гц, 1H), 6.03-5.92 (m, 1H), 5.73 (dd, $J = 10,3; 1,7$ Гц, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.71-4.59 (m, 2H) (соединение 319).

30 ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.53 (dd, $J = 4,5; 1,5$ Гц, 1H), 8.13 (dd, $J = 8,0; 1,5$ Гц, 1H), 7.21 (dd, $J = 8,0; 4,5$ Гц, 1H), 5.98-5.91 (m, 1H), 5.67 (dd, $J = 46,6; 3,1$ Гц, 1H), 5.12 (dd, $J = 15,6; 3,1$ Гц, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.93-4.82 (m, 1H), 4.71-4.57 (m, 2H), 3.41-3.30 (m, 1H), 2.46-2.28 (m, 4H), 2.08-1.92 (m, 2H) (соединение 321).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.52 (dd, $J = 4,5; 1,4$ Гц, 1H), 8.11 (dd, $J = 8,0; 1,3$ Гц, 1H), 7.20 (dd, $J = 8,0; 4,5$ Гц, 1H), 5.98-5.88 (m, 1H), 5.66 (dd, $J = 46,6; 3,0$ Гц,

1H), 5.12 (dd, $J = 15,6$; 3,0 Гц, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.93-4.83 (m, 1H), 4.70-4.56 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 4H) (соединение 322).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.59 (dd, $J = 4,5$; 1,5 Гц, 1H), 8.17 (dd, $J = 8,0$; 1,5 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 8,1$; 4,5 Гц, 1H), 6.03-5.95 (m, 1H),
5 5.69 (dd, $J = 46,7$; 3,1 Гц, 1H), 5.14 (dd, $J = 15,6$; 3,1 Гц, 1H), 5.08-5.00 (m, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.75-4.60 (m, 2H), 3.83 (s, 3H) (соединение 323).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.53 (dd, $J = 4,5$; 1,5 Гц, 1H), 8.11 (dd, $J = 8,0$; 1,5 Гц, 1H), 7.21 (dd, $J = 8,0$; 4,5 Гц, 1H), 5.98-5.90 (m, 1H), 5.67 (dd, $J = 46,6$; 3,1 Гц, 1H), 5.12 (dd, $J = 15,6$; 3,1 Гц, 1H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.72-4.65 (m,
10 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 2H) (соединение 325).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.56 (dd, $J = 4,5$; 1,5 Гц, 1H), 8.12 (dd, $J = 8,0$; 1,5 Гц, 1H), 7.24 (dd, $J = 8,0$; 4,5 Гц, 1H), 6.00-5.92 (m, 1H), 5.68 (dd, $J = 46,7$; 3,1 Гц, 1H), 5.13 (dd, $J = 15,6$; 3,1 Гц, 1H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.70-4.60 (m,
15 2H), 3.30-3.19 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.96-2.81 (m, 2H) (соединение 326).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.55 (dd, $J = 4,5$; 1,3 Гц, 1H), 8.37 (dd, $J = 8,0$; 1,3 Гц, 1H), 7.60 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 16,7$ Гц, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.32 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7.24 (dd, $J = 8,0$; 4,5 Гц, 1H), 6.42 (dd, $J = 17,0$; 1,8 Гц, 1H), 6.30 (dd, $J = 17,0$; 10,3 Гц, 1H), 6.00-5.90 (m, 1H), 5.74 (dd, $J = 10,3$; 1,8 Гц, 1H), 4.93-4.84 (m,
20 1H), 4.78-4.68 (m, 2H), 4.67-4.60 (m, 1H) (соединение 327).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.55 (dd, $J = 4,5$; 1,5 Гц, 1H), 8.10 (dd, $J = 8,0$; 1,5 Гц, 1H), 7.23 (dd, $J = 8,0$; 4,5 Гц, 1H), 6.39 (dd, $J = 17,0$; 1,8 Гц, 1H), 6.25 (dd, $J = 17,0$; 10,3 Гц, 1H), 5.98-5.89 (m, 1H), 5.72 (dd, $J = 10,3$; 1,8 Гц, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.43-2.23 (m,
25 3H), 2.23-2.04 (m, 2H) (соединение 328).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.55 (dd, $J = 4,5$; 1,5 Гц, 1H), 8.10 (dd, $J = 8,0$; 1,5 Гц, 1H), 7.23 (dd, $J = 8,0$; 4,5 Гц, 1H), 5.99-5.91 (m, 1H), 5.68 (dd, $J = 46,7$; 3,1 Гц, 1H), 5.13 (dd, $J = 15,6$; 3,1 Гц, 1H), 5.05-4.98 (m, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.70-4.59 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 3H), 2.22-2.03 (m, 2H)
30 (соединение 329).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.50 (dd, $J = 4,5$; 1,4 Гц, 1H), 8.23 (dd, $J = 8,1$; 1,4 Гц, 1H), 7.16 (dd, $J = 8,0$; 4,5 Гц, 1H), 6.69-6.62 (m, 1H), 6.58 (dd, $J = 16,4$; 6,4 Гц, 1H), 6.40 (dd, $J = 17,0$; 1,9 Гц, 1H), 6.27 (dd, $J = 17,0$; 10,3 Гц, 1H), 5.93-5.85 (m, 1H), 5.72 (dd, $J = 10,3$; 1,9 Гц, 1H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.74-4.55 (m, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H),

1.92-1.85 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 3H) (соединение 330).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.49 (dd, *J* = 4,5; 1,4 Гц, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8,0; 1,4 Гц, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8,0; 4,5 Гц, 1H), 6.66 (dd, *J* = 16,5; 0,7 Гц, 1H), 6.58 (dd, *J* = 16,4; 6,4 Гц, 1H), 5.96-5.87 (m, 1H), 5.68 (dd, *J* = 46,6; 3,0 Гц, 1H), 5.12 (dd, *J* = 15,6; 3,0 Гц, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 4.93-4.79 (m, 1H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 3H) (соединение 331).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.49 (dd, *J* = 4,5; 1,3 Гц, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8,0; 1,3 Гц, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8,0; 4,5 Гц, 1H), 6.75 (d, *J* = 16,1 Гц, 1H), 6.40 (dd, *J* = 17,0; 1,8 Гц, 1H), 6.27 (dd, *J* = 17,0; 10,3 Гц, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16,1; 9,0 Гц, 1H), 5.92-5.84 (m, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10,3; 1,8 Гц, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 2H), 4.63-4.56 (m, 1H), 1.71- 1.62 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.66-0.59 (m, 2H) (соединение 332).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.48 (dd, *J* = 4,5; 1,5 Гц, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8,1; 1,5 Гц, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8,0; 4,5 Гц, 1H), 6.76 (d, *J* = 16,1 Гц, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16,1; 9,1 Гц, 1H), 5.94-5.86 (m, 1H), 5.68 (dd, *J* = 46,6; 3,0 Гц, 1H), 5.12 (dd, *J* = 15,6; 3,0 Гц, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 4.92-4.82 (m, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.65-0.59 (m, 2H) (соединение 333).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.58 (dd, *J* = 4,5; 1,4 Гц, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8,0; 1,3 Гц, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.04-5.95 (m, 1H), 5.69 (dd, *J* = 46,7; 3,1 Гц, 1H), 5.13 (dd, *J* = 15,6; 3,1 Гц, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.76-4.62 (m, 2H) (соединение 334).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.59 (dd, *J* = 4,5; 1,5 Гц, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8,0; 1,5 Гц, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 8,0; 4,5 Гц, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.04-5.96 (m, 1H), 5.69 (dd, *J* = 46,7; 3,1 Гц, 1H), 5.14 (dd, *J* = 15,6; 3,1 Гц, 1H), 5.10-5.03 (m, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.75-4.63 (m, 2H) (соединение 335).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.59 (dd, *J* = 4,5; 1,4 Гц, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8,0; 1,4 Гц, 1H), 7.64 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7.53 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7.39 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7.33 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8,0; 4,5 Гц, 1H), 6.05-5.95 (m, 1H), 5.69 (dd, *J* = 46,7; 3,1 Гц, 1H), 5.14 (dd, *J* = 15,6; 3,0 Гц, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.75-4.62 (m, 2H) (соединение 337).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.59 (dd, *J* = 4,5; 1,5 Гц, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8,0; 1,5 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7.65 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7.54 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8,0; 4,5 Гц, 1H), 6.00 (dq, *J* = 8,2; 5,8 Гц, 1H), 5.69 (dd, *J* = 46,7;

3,1 Гц, 1H), 5.14 (dd, $J = 15,6$; 3,1 Гц, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.76-4.62 (m, 2H) (соединение 338).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.55 (dd, $J = 4,5$; 1,4 Гц, 1H), 8.34 (dd, $J = 8,1$; 1,3 Гц, 1H), 7.57 (dd, $J = 8,6$; 5,4 Гц, 2H), 7.46 (d, $J = 16,6$ Гц, 1H), 7.31 (d, $J = 16,6$ Гц, 1H), 7.23 (dd, $J = 8,0$; 4,5 Гц, 1H), 7.10 (t, $J = 8,6$ Гц, 2H), 5.96 (dq, $J = 8,3$; 5,8 Гц, 1H), 5.70 (dd, $J = 46,6$; 3,0 Гц, 1H), 5.15 (dd, $J = 15,6$; 3,0 Гц, 1H), 5.06-4.98 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H) (соединение 339).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.55 (dd, $J = 4,5$; 1,5 Гц, 1H), 8.34 (dd, $J = 8,1$; 1,5 Гц, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.24 (dd, $J = 8,1$; 4,5 Гц, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.96 (tt, $J = 8,3$; 5,8 Гц, 1H), 5.70 (dd, $J = 46,6$; 3,0 Гц, 1H), 5.14 (dd, $J = 15,6$; 3,1 Гц, 1H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H) (соединение 340).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.54 (dd, $J = 4,5$; 1,4 Гц, 1H), 8.37 (dd, $J = 8,1$; 1,4 Гц, 1H), 7.68 (td, $J = 7,7$; 1,4 Гц, 1H), 7.64 (d, $J = 16,9$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.24 (dd, $J = 8,1$; 4,5 Гц, 1H), 7.18 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 5.96 (tt, $J = 8,3$; 5,8 Гц, 1H), 5.69 (dd, $J = 46,6$; 3,0 Гц, 1H), 5.14 (dd, $J = 15,6$; 3,0 Гц, 1H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.96-4.86 (m, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H) (соединение 341).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.82 (dd, $J = 8,1$; 1,6 Гц, 1H), 8.64 (dd, $J = 4,5$; 1,5 Гц, 1H), 8.04-7.92 (m, 2H), 7.90-7.75 (m, 3H), 7.71 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 7.41 (dd, $J = 8,0$; 4,5 Гц, 1H), 5.98 (tt, $J = 8,5$; 5,3 Гц, 1H), 5.57 (dd, $J = 48,5$; 3,5 Гц, 1H), 5.46-5.23 (m, 1H), 5.07-4.72 (m, 2H), 4.70-4.34 (m, 2H) (соединение 344).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.85 (dd, $J = 8,1$; 1,7 Гц, 1H), 8.64 (dd, $J = 4,3$; 1,6 Гц, 1H), 8.24-8.11 (m, 2H), 7.86-7.71 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 7.40 (dd, $J = 8,1$; 4,5 Гц, 1H), 5.98 (tt, $J = 8,3$; 5,3 Гц, 1H), 5.65-5.49 (m, 1H), 5.38 (dd, $J = 16,6$; 3,5 Гц, 1H), 5.01-4.73 (m, 2H), 4.66-4.41 (m, 2H) (соединение 345).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.70 (dd, $J = 4,5$; 1,5 Гц, 1H), 8.38 (dd, $J = 8,1$; 1,5 Гц, 1H), 7.81 (td, $J = 7,5$; 1,8 Гц, 1H), 7.64-7.50 (m, 1H), 7.50-7.28 (m, 3H), 6.00 (tt, $J = 8,2$; 5,2 Гц, 1H), 5.56 (dd, $J = 48,4$; 3,6 Гц, 1H), 5.37 (dd, $J = 16,5$; 3,6 Гц, 1H), 5.02-4.69 (m, 2H), 4.69-4.28 (m, 2H) (соединение 347).

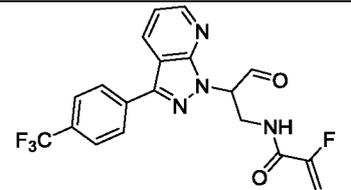
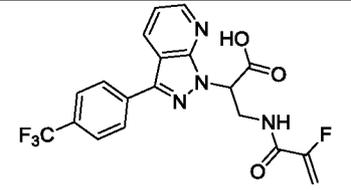
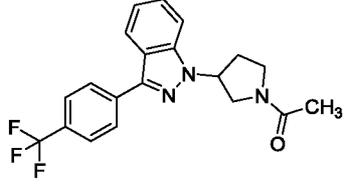
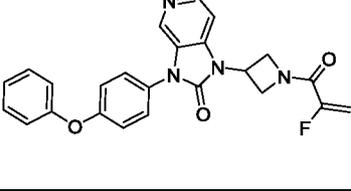
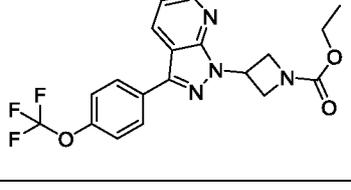
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.70 (dd, $J = 4,5$; 1,5 Гц, 1H), 8.38 (dd, $J = 8,1$; 1,4 Гц, 1H), 7.85 (dd, $J = 7,6$; 1,8 Гц, 1H), 7.67 (dd, $J = 7,9$; 1,3 Гц, 1H), 7.60-7.29 (m, 3H), 6.01 (tt, $J = 8,3$; 5,3 Гц, 1H), 5.57 (dd, $J = 48,4$; 3,6 Гц, 1H), 5.37 (dd, $J = 16,5$; 3,5 Гц, 1H), 5.06-4.66 (m, 2H), 4.53 (ddd, $J = 74,3$; 10,9; 7,4 Гц, 2H) (соединение 348).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.71 (dt, $J = 4,6$; 1,5 Гц, 1H), 8.28 (dd, $J = 8,0$; 1,5 Гц, 1H), 8.00 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7.90 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7.80 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7.75-7.61 (m, 1H), 7.48 (ddd, $J = 8,1$; 4,6; 1,2 Гц, 1H), 6.01 (tt, $J = 8,3$; 5,3 Гц, 1H), 5.64-5.45 (m, 1H), 5.44-5.29 (m, 1H), 5.04-4.74 (m, 2H), 4.53 (ddd, $J = 70,5$; 10,8; 7,5 Гц, 2H) (соединение 349).

ПРИМЕРЫ ДЛЯ СРАВНЕНИЯ

Приведенные далее соединения из примеров сравнения (показанные в Таблице 5) получали аналогично описанным в примерах 1-349, используя в реакциях другие исходные вещества и подходящие реагенты.

Таблица 5

№ соед. из пр.	Структура	Химическое название	Физические данные (LCMS) (M+H) ⁺
1		2-фтор-N-(3-оксо-2-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пропил)акриламид	407,1
2		3-(2-фторакриламидо)-2-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пропановая кислота	423,1
3		1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-он	374,1
4		1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-он	431,1
5		этил 3-(3-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат	407,1

Пример А. Иммуноферментный твердофазный анализ (ELISA) CTGF

5 Определение уровня экспрессии CTGF может позволить оценить эффективность связывания TEAD с транскрипционным фактором YAP/TAZ, и уровень экспрессии CTGF количественно определяли, используя набор SimpleStep ELISA® (Abcam, ab261851).

10 Клетки NCI-H2052 (приобретенные у Американской коллекции типовых культур (ATCC)) культивировали в среде 1640 от Мемориального института Розуэлла Парка (RPMI) с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (FBS) и 1% раствора пенициллина-стрептомицина и 1 мМ раствора пирувата натрия. За
15 сутки до обработки соединениями культивируемые клетки промывали PBS и проводили отщепление трипсином, затем центрифугировали и собирали. Супернатант отбрасывали, клетки ресуспендировали в свежей полной среде. После подсчета числа клеток клетки рассеивали в количестве 6500 клеток/лунка в 96-луночные планшеты. И затем клетки культивировали в течение ночи в
инкубаторе (37°C, 5% CO₂).

После культивирования клеток в течение ночи культуральный супернатант отбрасывали, затем клетки промывали раствором PBS и инкубировали, добавляя в
каждую лунку по 200 мкл среды, содержащей соединения. Начальная
20 концентрация составляла 10 мкМ, и выполняли серийные разведения в DMSO и среде для достижения конечной концентрации DMSO 0,5% (конечные концентрации соединений составляли 10000, 2500, 625, 156, 39,1, 9,77, 2,44, 0,61 нМ, 0 нМ (0,5% DMSO)). Затем клетки культивировали в инкубаторе (37°C, 5% CO₂).
После культивирования в течение 24 часов клетки отделяли центрифугированием
при 1500 об./мин при 4°C в течение 5 минут и далее для тестирования CTGF в
25 ELISA использовали 50 мкл культурального супернатанта.

В наборе для определения CTGF человека Human CTGF SimpleStep ELISA® (Abcam, ab261851) используется меченное аффинной меткой захватывающее
антитело и репортерное конъюгированное детектирующее антитело, которое
захватывает антиген образца аналита в растворе. Весь этот комплекс
30 (захватывающее антитело/аналит/детектирующее антитело) в свою очередь иммобилизован за счет иммуноаффинности антитела к метке, покрывающего поверхность лунки. Для проведения этого анализа в лунки добавляют образцы или стандарты, а затем смесь антител (захватывающее антитело/детектирующее антитело). После инкубирования лунки промывают для удаления несвязавшегося
35 вещества. Добавляют проявляющий раствор TMB, и в процессе инкубирования в

результате катализируемой HRP реакции развивается синяя окраска. Затем эту реакцию останавливают, добавляя стоп-раствор, приводящий к изменению окраски с синей на желтую с завершением процедуры. Генерируется сигнал, пропорциональный количеству связавшегося аналита, и интенсивность окрашивания измеряют при 450 нм. В первую очередь необходимо приготовить все реагенты, образцы и стандарты согласно инструкциям. В соответствующие лунки добавить по 50 мкл раствора стандарта или образца. Затем в каждую лунку добавить по 50 мкл смеси антител. Закрывать планшет герметично и инкубировать в течение 1 часа при комнатной температуре на шейкере для планшетов. Три раза промыть каждую лунку буфером для промывки. В каждую лунку добавить по 100 мкл проявляющего раствора TMB и инкубировать в течение 10 минут в темноте на шейкере для планшетов. В каждую лунку добавить по 100 мкл стоп-раствора. Для перемешивания встряхивать планшет на шейкере для планшетов в течение 1 минуты. Регистрацию оптической плотности (OD) проводить при 450 нм. Определить концентрацию целевого белка в образце по стандартной кривой.

Значение EC_{50} (концентрации, вызывающей эффект величиной 50%) определяли путем аппроксимации кривых зависимости ответа от концентрации, используя программное обеспечение GraphPad Prism. Соединения по настоящему изобретению тестировали на предмет их способности ингибировать взаимодействие TEAD-YAP/TAZ на основании аппроксимированных кривых зависимости ответа в виде концентрации CTGF на действие соединений.

Данные, полученные для соединений из примеров с использованием описанного выше ELISA анализа CTGF, приведены в Таблице 6.

25

Таблица 6

№ пр.	EC_{50} (нМ)	№ пр.	EC_{50} (нМ)
2	25	186	2
3	30,4	187	2
4	15,5	188	0,06
5	3	189	24
6	2	196	9
7	5	197	12,6
9	1,4	198	0,9
11	0,7	199	20
13	20	202	8,1

15	35	208	4,1
18	10	209	25
21	11	217	5,7
22	20	218	0,7
23	16	221	0,9
26	3,6	222	0,9
29	12	223	0,6
30	12	225	3,6
33	32	229	20
34	137	230	6,4
37	42	231	360
39	14	236	3
42	14	239	15
43	11	240	1,3
44	20	242	10
45	15	243	28
46	12	244	11
47	15	245	32
48	15	252	9,8
50	23	255	44
51	44	256	0,7
54	32	257	30
55	16	259	78
56	70	268	13
57	82	269	17
58	17	270	43
70	34	279	43
71	12	280	50
73	7	281	3
77	6	282	19
78	21	283	19
79	7,2	284	51
80	2	294	4
82	5	306	4,8

87	7	307	3
89	12	308	5
94	12	309	53
95	30	310	15
96	4	311	20
98	84	312	6
100	50	315	16
101	97	316	4
102	183	317	8
103	158	319	3
104	14	320	39
108	12	321	11
111	84	322	10
112	86	324	20
120	36	326	19
121	3	327	2
122	24	328	18
123	7	329	12
124	14	330	3
125	75	331	6
127	8	332	37
128	9	333	24
129	8	334	2
130	4	335	3
131	18	337	4
132	6	338	8
160	9	339	8
161	3	340	2
165	40	343	4
171	148	344	1,4
172	0,4	345	7
173	48	346	4
178	34	347	7
182	0,3935	348	8

184	7,686	349	19
Соед. из пр. 1	>10000	Соед. из пр. 2	>10000
Соед. из пр. 3	>10000	Соед. из пр. 4	>10000
Соед. из пр. 5	>10000		

Пример В. Анализ с использованием BRDU

Для детектирования ингибирования пролиферации клеток NCI-H226 (ATCC, CRL-5826) использовали набор для изучения пролиферации клеток DELFIA® от PerkinElmer (PerkinElmer, № по каталогу: AD0200).

а) Клетки NCI-H226 рассеивали в 96-луночный планшет из расчета по 1500/лунка.

б) Через 24 часа в лунки, содержащие среду с 1% FBS, добавляли соединение. Конечные концентрации тестируемых соединений составляли 20000; 6666,667; 2222,222; 740,741; 246,914; 82,305; 27,435; 9,145; 3,048; 0,102 нМ.

в) Клетки NCI-H226 инкубировали в течение 72 часов в инкубаторе.

д) Реагент для мечения BrdU разбавляли в 100 раз средой и добавляли по 2 мкл на одну лунку. Клетки NCI-H226 инкубировали в течение 24 ч в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C.

е) Пролиферацию клеток детектировали согласно инструкции к набору с BrdU и значение сигнала люминесценции для каждой лунки считывали на многофункциональном микропланшетном ридере.

Анализ данных

Чтобы рассчитать концентрацию, вызывающую 50%-ное ингибирование (IC₅₀), используют программное обеспечение GraphPad Prism 6, и строят кривую зависимости эффект-доза для соединений.

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{HillSlope}))}$$

Y означает степень ингибирования в %,

X означает логарифм концентрации соединений.

Степень ингибирования (%) = (сигнал_{HC} - сигнал_{comp}) / (сигнал_{HC} - сигнал_{LC});

HC (верхний контроль) означает группу, получавшую DMSO,

LC (нижний контроль) означает группу, получавшую 10 мкМ стауроспорин,

comp означает группу, которой вводили соединение.

Данные по IC₅₀, полученные для соединений из примеров, приведены в Таблице 7, а кривые ингибирования пролиферации для клеточной линии NCI-H226

показаны на Фиг. 1-7, при этом по оси X - концентрация соединения (нМ), по оси Y - степень ингибирования в %.

Таблица 7. Эффективность (IC_{50}) соединений в отношении ингибирования пролиферации клеток линии NCI-H226

5

№ пр.	IC_{50} (нМ)
3	19,48
5	5,33
6	140,11
30	55,69
73	114,5
80	2,32
124	20,73
132	12,65

Пример С. Фармакокинетика соединений в плазме крови после перорального (П/О) касетного дозирования мышам

Взрослым самкам мышей Balb/C (6-7 недель, Vitalriver) методом касетного дозирования вводили тестируемые соединения вместе с 10-20% DMSO, 10% солютола (Kolliphor® HS 15, Beijing Fengli Jingqiu Pharmaceutical Co., Ltd.) и 80-70% H₂O в качестве эксципиентов. Введение соединений мышам (n = 3) выполняли перорально (путем внутрижелудочного введения) в дозе 5 мг/кг. Время отбора крови: 30 мин, 2 ч, 4 ч. Из ретроорбитального венозного сплетения отбирали примерно по 0,1 мл цельной крови и помещали в пробирки, которые содержали EDTA в качестве антикоагулянта. Образцы центрифугировали при 4°C и 4000 об./мин в течение 10 мин. Образцы плазмы крови переносили в центрифужные пробирки и хранили при -20°C до проведения анализа. Концентрации тестируемых соединений в образцах плазмы крови анализировали жидкостной хроматографией в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS). Данные изменения концентрации в плазме крови от времени для отдельных животных анализировали, используя Microsoft Excel, 2010. Для анализа концентраций применяли некомпартментную модель. Фармакокинетические параметры тестируемых соединений рассчитывали, используя программное обеспечение WinNonlin (версию 4.1; Pharsight). Как показано в Таблице 8, тестируемые соединения демонстрировали отличные фармакокинетические свойства.

Таблица 8

№ пр.	C_{\max} (нг/мл)	AUC (ч*нг/мл)
21	1062	3150
26	1423	4641
47	721	2507
58	1583	4474
73	1187	4068
89	1974	6480
104	1520	5057
108	1197	3505
124	7193	24308
128	5273	19278
130	1960	7110
172	1650	1650
173	1670	5963
182	2163	7409
183	3680	12750
218	1192	3783
229	1042	3835
240	1602	5877
241	2527	8258
242	1767	5407
243	1213	4010
268	1693	6096
269	1250	4373
281	1193	4204

307	2707	8482
308	2613	9110
312	2080	5794
331	1759	5728

C_{\max} означает максимальную концентрацию в плазме крови.

AUC означает площадь под кривой.

Пример D. Исследование фармакодинамики и эффективности *in vivo*

5 Исследования фармакодинамики и эффективности *in vivo* для соединения 5, соединения 6 и соединения 124 выполняли в модели подкожного ксенотрансплантата клеток плоскоклеточной карциномы легкого человека NCI-H226 на бестимусных мышах (Nu) линии BALB/c.

Метод

10 Каждой мыши (BALB/c-Nu, D000521, GemPharmatech Co., Ltd.) инокулировали подкожно в правый бок опухолевые клетки NCI-H226 (ATCC, CRL-5826) (1×10^7) в 0,2 мл PBS с матригелем (Corning, 356234) (1:1) для развития опухоли. Лечение начинали, когда средний размер опухоли достигал приблизительно 100-150 мм³. Тестируемое изделие вводили мышам перорально
 15 один раз в сутки, начиная с дня разделения на группы, в общей сложности в течение 28 суток (1х/сут × 28 суток). В качестве показателя безопасности лекарственного средства регулярно отслеживали изменение массы тела животных. Объемы опухолей измеряли два раза в неделю в двух направлениях, применяя штангенциркуль, и объем выражали в мм³, используя формулу " $V = (L \times W^2)/2$ ", где
 20 V означает объем опухоли, L означает длину опухоли (самый большой размер опухоли), а W означает ширину опухоли (самый большой размер опухоли в перпендикулярном направлении по отношению к L). Терапевтическую эффективность оценивали по ингибированию роста опухоли, TGI (%). $TGI (\%) = [1 - (T_i - T_0)/(V_i - V_0)] \times 100$; где T_i означает средний объем опухоли в подвергаемой
 25 лечению группе на данные сутки, T_0 означает средний объем опухоли в подвергаемой лечению группе на 0-е сутки, V_i означает средний объем опухоли в получавшей разбавитель контрольной группе в те же сутки, что и в случае T_i , и V_0 означает средний объем опухоли в получавшей разбавитель группе в 0-е сутки. Результаты показаны в Таблице 9, на Фиг. 8 и Фиг. 9.

Таблица 9. Расчет степени ингибирования роста опухоли в модели ксенотрансплантата клеток NCI-H226 на основании объема опухоли на 28-е сутки

Группа	Доза (мг/кг)	TGI (%)	p значение
Разбавитель	--	--	--
Соединение 5	0,5 мг/кг, 1х/сут	40,3	0,2297
Соединение 5	2 мг/кг, 1х/сут	76,9	0,0111
Соединение 5	10 мг/кг, 1х/сут	101,3	0,0011
Соединение 5	50 мг/кг, 1х/сут	105,9	0,0007
Соединение 6	2 мг/кг, 1х/сут	77,1	0,007
Соединение 6	10 мг/кг, 1х/сут	88,6	0,0026
Соединение 124	2 мг/кг, 1х/сут	67,3	0,0284

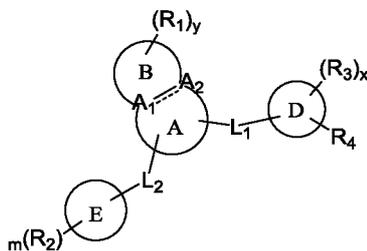
5 Результаты

На 28-е сутки после начала лечения в группе, получавшей соединение 5 (2 мг/кг), группе, получавшей соединение 5 (10 мг/кг), группе, получавшей соединение 5 (50 мг/кг), группе, получавшей соединение 6 (2 мг/кг), группе, получавшей соединение 6 (10 мг/кг), группе, получавшей соединение 124 (2 мг/кг), продемонстрирована значительная противоопухолевая активность на основании объема опухоли по сравнению с группой, получавшей разбавитель. Значения p составляли 0,0111; 0,0011; 0,0007; 0,007; 0,0026 и 0,0284, соответственно. Значения TGI (%) составляли 76,9%, 101,3%, 105,9%, 77,1%, 88,6% и 67,3%, соответственно.

15 В этой модели, как показано на Фиг. 9, не наблюдали никакого значительного уменьшения массы в ходе лечения с введением соединения 5, соединения 6 и соединения 124 один раз в сутки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват,



Формула (I)

где

==== представляет собой одинарную связь или двойную связь;

A₁ и A₂ независимо представляют собой C или N;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из C₅₋₆арила, C₅₋₆циклоалкила, 5-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила, причем указанные 5-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из C₅₋₆арила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклила, причем указанные 5-6-членный гетероарил и 5-6-членный гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, при этом один или два атома в кольце такого 5-6-членного гетероциклила или 5-6-членного гетероарила возможно и независимо заменены на -C(=O) и/или -C(=N); при этом каждый из C₅₋₆арила, 5-6-членного гетероарила и 5-6-членного гетероциклила возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, CN, -N-(C₁₋₆алкил)₂, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкоксила, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)OR_a, -C(=O)R_c, -S(=O)R_b, -S(=O)₂R_b, -S(=O)NR_aR_b, -S(=O)₂NR_aR_b;

L₁ представляет собой связь, -O-, -S-, -NR_a-, -(CH₂)_t-, -(CH₂)_t-NR_a-, -NR_a-(CH₂)_t-, -(CH₂)_t-O-, -O-(CH₂)_t-, -C(=O)-, -C(=O)NR_a- или -NR_a-C(=O)-;

кольцо E представляет собой C₅₋₆арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₈циклоалкил или 4-8-членный гетероциклил, причем указанные 5-10-членный гетероарил и 4-8-членный гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O;

L₂ представляет собой связь, -O-, -S-, -NH-, -(CH₂)_t-O-, -O-(CH₂)_t-, -C(=O)-, -C₁₋₄алкилен, -C₂₋₄алкенилен или -C₂₋₄алкинилен;

кольцо D представляет собой C₅₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀циклоалкил или 4-10-членный гетероциклил, причем указанный 5-10-членный

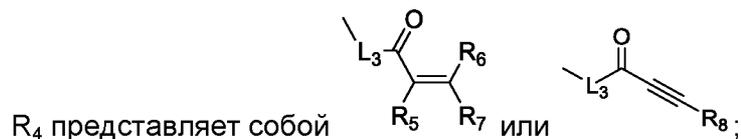
гетероарил или 4-10-членный гетероциклил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O;

R_1 представляет собой H, оксо, гидроксил, галоген, CN, $-NO_2$, $-NR_dR_e$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкоксил, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)R_c$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$, $-O-(C=O)-R_a$, $-O-(C=O)-NR_aR_b$, C_{1-6} галогеналкоксил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, C_{5-6} арил или 5-6-членный гетероарил, при этом каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкоксил, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{5-6} арила и 5-6-членного гетероарил возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкоксил, $-NR_aR_b$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)R_a$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, C_{1-4} галогеналкоксил, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{5-6} арила и 5-6-членного гетероарила; причем указанные 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O;

R_2 представляет собой H, гидроксил, галоген, CN, $-NO_2$, $-NR_aR_b$, оксо, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)R_a$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, SF_5 , C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; при этом каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкоксил, C_{3-6} циклоалкил и 3-6-членного гетероциклила возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR_a$, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-NR_aR_b$, оксо, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)R_a$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$ и $-NR_aC(=O)R_b$;

R_3 представляет собой H, оксо, галоген, $-OR_a$, CN, $-NO_2$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-C_{1-4}$ алкилен- $-NR_aR_b$, $-C_{1-4}$ алкилен- $-NR_aC(=O)R_b$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)R_b$, $-S(=O)_2R_b$, $-S(=O)NR_aR_b$, $-S(=O)_2NR_aR_b$, $-C_{1-4}$ алкилен- $-C(=O)NR_aR_b$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкоксил, 3-6-членный гетероциклил, C_{3-6} циклоалкил, C_{5-6} арил или 5-6-членный гетероарил, причем указанные 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; при этом каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкоксил, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{5-6} арила и 5-6-членного гетероарила возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, гидроксил, галогена, CN, $-NO_2$, C_{1-6} алкила, $-C_{1-4}$ алкилен-OH, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксил, $-S(=O)_2R_b$, $-NR_aR_b$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_a$,

$-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{C}_{1-4}$ алкилен- NR_aR_b , $-\text{C}_{1-4}$ алкилен- $\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{C}_{1-4}$ алкилен- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}_{1-4}$ алкилен- OH , C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{5-6} арила и 5-6-членного гетероарила;



L_3 представляет собой связь, $-\text{NR}_a-$, $-(\text{CH}_2)_t-\text{NR}_a-$, $-\text{C}_{4-6}$ гетероцикпил или $-\text{C}_{4-6}$ циклоалкил- NR_a- ;

R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо выбраны из группы, состоящей из H , галогена, $-\text{OR}_a$, CN , $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- NR_aR_b , $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- R_c , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{5-6} арил и 5-6-членного гетероарила, при этом каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкоксил, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{5-6} арила и 5-6-членного гетероарила возможно замещен 0-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH , CN , галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{5-6} арила и 5-6-членного гетероарила, причем указанные 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикпил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N , S и O ;

R_a и R_b независимо выбраны из группы, состоящей из H , CN , гидроксила, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-4} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{5-6} арила и 5-6-членного гетероарила, при этом каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{5-6} арила и 5-6-членного гетероарила возможно замещен 0-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN , $-\text{OH}$, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-3} алкоксила, C_{1-3} галогеналкоксила и C_{5-6} арила; причем указанные 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклоалкил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N , S и O ;

R_c представляет собой 3-6-членный гетероцикпил, возможно замещенный 0-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN , $-\text{OH}$, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-3} алкоксила и C_{1-3} галогеналкоксила;

R_d и R_e независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_f$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_f$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_f$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_f$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_f$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_f$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_f\text{R}_f$, $-\text{C}_{1-4}$ алкилен- NR_fR_f , $-\text{C}_{1-4}$ алкилен- $\text{NR}_f\text{C}(=\text{O})\text{R}_f$, $-\text{C}_{1-4}$ алкилен- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_f$;

R_f представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкоксил;

t равно 1, 2, 3 или 4;

x, y и m независимо равны 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

2. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по п. 1, где L_1 представляет собой связь, -O-, -S-, $-NR_a-$, $-(CH_2)_t-$, $-(CH_2)_tO-$, $-O-(CH_2)_t-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR_a-$ или $-NR_a-C(=O)-$.

3. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по п. 1 или 2, где L_2 представляет собой связь, -O-, -S-, -NH-, $-C(=O)-$, $-C_{2-4}$ алкенилен или $-C_{2-4}$ алкинилен.

4. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-3, где L_2 представляет собой связь, -O-, $-C_{2-4}$ алкенилен или $-C_{2-4}$ алкинилен.

5. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-4, где L_1 представляет собой связь, -NH-, $-N-C_{1-3}$ алкилен-, $-CH_2-$ или $-C(=O)-$.

6. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-5, где кольцо A выбрано из группы, состоящей из C_{5-6} арила, 5-6-членного гетероарила, 5-6-членного гетероциклила, причем указанные 5-6-членный гетероарил и 5-6-членный гетероциклил содержат 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, при этом указанные 5-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил возможно и независимо

замещены одной или более $\begin{matrix} \xi \\ \text{=O} \\ \xi \end{matrix}$ или $\begin{matrix} \xi \\ \text{=NH} \\ \xi \end{matrix}$.

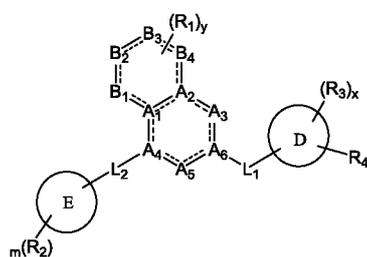
7. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-6, где кольцо A представляет собой C_{5-6} арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероциклил, причем 5-6-членный гетероарил и 5-6-членный гетероциклил содержат 1, 2 или 3 гетероатома N, при этом 5-6-членный гетероарил и 5-6-членный гетероциклил

возможно и независимо замещены одной или несколькими группами $\begin{matrix} \xi \\ \text{=O} \\ \xi \end{matrix}$ или $\begin{matrix} \xi \\ \text{=NH} \\ \xi \end{matrix}$.

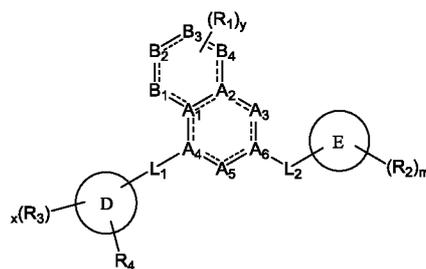
8. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-7, где кольцо B выбрано из группы, состоящей из C_{5-6} арила, C_{5-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома N, и 5-6-членного гетероциклила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, S, O.

9. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-8, где кольцо В выбрано из группы, состоящей из C_{5-6} арила, C_{5-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома N, и 5-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома O, при этом 5-6-членный гетероарил и 5-6-членный гетероциклил возможно и независимо замещены одной или несколькими группами оксо.

10. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-9, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (II-1) или формулы (II-2)



Формула (II-1)



Формула (II-2)

или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, где

A₁, A₂, A₄ и A₆ независимо представляют собой C или N;

A₃ отсутствует, представляет собой CH₂, CH, C=O или N;

A₅ представляет собой C, CH, C=O, C=NH или N;

B₁, B₂, B₃ и B₄ независимо выбраны из группы, состоящей из C, CH, CH₂, C=O, NH или N.

11. Соединение по любому из п.п. 1-10 или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват, где R₁ представляет собой H, оксо, гидроксил, галоген, CN, -NO₂, -NR_aR_b, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкоксил, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)OR_a, -C(=O)R_c, -S(=O)R_b, -S(=O)₂R_b, -S(=O)NR_aR_b, -S(=O)₂NR_aR_b, -O-(C=O)-R_a, -O-(C=O)-NR_aR_b, C₁₋₆галогеналкоксил, C₃₋₅циклоалкил, 3-5-членный гетероциклил, при этом каждый из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкоксила, C₃₋₅циклоалкила, 3-5-членного гетероциклила возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, CN, галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкоксила, -NR_aR_b, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)OR_a, -C(=O)R_a, -S(=O)R_b, -S(=O)₂R_b, -S(=O)NR_aR_b, -S(=O)₂NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, C₁₋₄галогеналкоксила.

12. Соединение по любому из п.п. 1-11 или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо

сольват, где R_2 представляет собой гидроксил, галоген, CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, оксо, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{SF}_5$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил; при этом каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкоксила, C_{3-6} циклоалкила возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-\text{OR}_a$, $-\text{NH}_2$, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, оксо, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$ и $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$.

13. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-12, где R_2 представляет собой гидроксил, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил; при этом каждый C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} алкоксил возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, CN и C_{1-4} алкила.

14. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-13, где R_1 представляет собой H, оксо, гидроксил, галоген, CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_d\text{R}_e$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкоксил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_c$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{R}_a$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_a\text{R}_b$, C_{1-6} галогеналкоксил, C_{3-5} циклоалкил, 3-5-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома N, независимо выбранных из N, S и O.

15. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-14, где R_1 представляет собой H, оксо, галоген, $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил или $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_c$.

16. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-15, где кольцо E представляет собой C_{5-6} арил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-8} циклоалкил или 4-8-членный гетероцикл, причем указанные 5-6-членный гетероарил и 4-8-членный гетероцикл содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O.

17. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-16, где кольцо E представляет собой C_{3-6} циклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O.

18. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-17, где кольцо D представляет собой C_{5-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил

или 4-10-членный гетероцикл, причем указанные 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероцикл содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N и O.

19. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-18, где кольцо D представляет собой C₅₋₆-арил, 5-6-членный гетероарил, 3-6-членный моноциклоалкил, 4-6-членный моно-гетероцикл, 6-10-членный конденсированный или спиро-бициклический гетероарил, 6-10-членный конденсированный или спиро-бициклический гетероцикл, причем 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероцикл, 6-10-членный гетероарил, 6-10-членный гетероцикл содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N и O.

20. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-19, где L₂ представляет собой связь, -C₂₋₄-алкенилен, -C₂₋₄-алкинилен, когда кольцо E представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил; L₂ представляет собой -C₂₋₄-алкенилен или -C₂₋₄-алкинилен, когда кольцо E представляет собой C₃₋₆-циклоалкил.

21. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-20, где R₃ представляет собой H, галоген, -OR_a, CN, -NR_aR_b, -C₁₋₄-алкилен-NR_aR_b, -C₁₋₄-алкилен-NR_aC(=O)R_b, -C(=O)R_b, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -S(=O)R_b, -S(=O)₂R_b, -S(=O)NR_aR_b, -S(=O)₂NR_aR_b, -C₁₋₄-алкилен-C(=O)NR_aR_b, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкоксил, C₁₋₆-галогеналкил, C₁₋₆-галогеналкоксил, 3-6-членный гетероцикл, C₃₋₆-циклоалкил, C₅₋₆-арил или 5-6-членный гетероарил, причем 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; при этом каждый C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, C₁₋₆-алкоксил, C₁₋₆-галогеналкоксил, C₃₋₆-циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл, C₅₋₆-арил и 5-6-членный гетероарил возможно замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, гидроксила, галогена, CN, C₁₋₆-алкила, -C(=O)R_b, -NR_aR_b, -C(=O)R_b, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b.

22. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-21, где R₃ представляет собой H, галоген, CN, -O-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-галогеналкил, C₃₋₅-циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклоалкил, при этом каждый 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещен C₁₋₆-алкилом или галогеном.

23. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-22, где L₃ представляет собой связь, -NH-, -N-C₁₋₃-алкил-, -(CH₂)_t-NH-, -C₄₋₆-гетероцикл.

24. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-23, где L_3 представляет собой связь или $-NH-$.

25. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-24, где R_5 , R_6 и R_7 независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкилен- NR_aR_b и $-C_{1-6}$ алкилен- R_c .

26. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-25, где R_8 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил или $-C_{1-4}$ алкилен- NR_aR_b .

27. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-26, где R_a и R_b независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{5-6} арила и 5-6-членного гетероарила, при этом указанный C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C_{5-6} арил и 5-6-членный гетероарил возможно может быть замещен галогеном, C_{1-6} галогеналкилом или C_{5-6} арилом, причем указанные 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклоалкил возможно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O.

28. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-27, где R_a представляет собой H или C_{1-6} алкил.

29. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-28, где R_b выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галоген-замещенного C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила и галоген- или C_{1-4} галогеналкил-замещенного 3-6-членного гетероциклила.

30. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-29, где R_c представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил, который может быть замещен галогеном или C_{1-6} галогеналкилом.

31. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-30, где R_d представляет собой H, C_{1-6} алкил, и R_e представляет собой C_{1-6} алкил, $-C(=O)R_c$, $-S(=O)_2R_b$.

32. Соединение или стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, хелат, нековалентный комплекс либо сольват по любому из п.п. 1-31,

- 11) 2-фтор-1-(3-(6-метил-3-((4-(трифторметил)фенил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 12) 2-фтор-1-(2-гидрокси-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 13) N-(1-(3-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 14) N-(1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-ил)метансульфонамид;
- 15) N-(1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-ил)ацетамид;
- 16) 1-(3-(4-амино-3-(4-циклогексилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 17) 1-(3-(3-(4-циклогексилфенил)-4-гидрокси-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 18) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 19) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 20) 1-(3-(6-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиазин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 21) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 22) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 23) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 24) 1-(3,3-дифтор-4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 25) 1-((3R,4S)-3-фтор-4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 26) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 27) 1-(3-(3-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 28) N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)бут-2-инамид;
- 29) 1-(3-(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

- 30) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 31) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенокси)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 32) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенокси)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 33) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 34) 1-(3-((3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 35) N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 36) (E)-N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)бут-2-енамид;
- 37) N-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)циклопентил)акриламид;
- 38) 1-(3-((3-(4-циклогексилфенил)-1H-индазол-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 39) 1-(3-(7-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 40) (E)-4-(диметиламино)-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он;
- 41) (E)-4-(диметиламино)-N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)бут-2-енамид;
- 42) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 43) 1-(4-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-3-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 44) 1-(3-(7-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 45) 1-(3-(7-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 46) 1-(3-(7-(трифторметил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 47) 1-(3-(6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 48) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбонитрил;

- 49) 1-(7-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-ил)проп-2-ен-1-он;
- 50) 1-(3-(6-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 51) 1-(3-(5,6-дифтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 52) 1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 53) N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 54) 1-(3-(6-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 55) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он;
- 56) (E)-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он;
- 57) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ин-1-он;
- 58) 1-(3-(3-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 59) 1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 60) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 61) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 62) N-(4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)тетрагидрофуран-3-ил)акриламид;
- 63) N-((5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акриламид;
- 64) N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-3-карбонил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 65) 1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 66) N-(1-(5-метокси-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 67) 1-(3-(5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

- 68) N-(4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)акриламид;
- 69) N-(1-(5-циано-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 70) 1-(3-(7-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 71) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 72) N-(1-(5-циано-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 73) 2-метил-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 74) N-(1-(5-метокси-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 75) N-(1-(5-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 76) 5-метил-2-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбонил)гекс-2-еннитрил;
- 77) 1-(1-(2-фторакрилоил)пирролидин-3-ил)-6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он;
- 78) метил-1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксилат;
- 79) 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он;
- 80) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он;
- 81) N-(1-(6-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 82) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 83) N-(1-(5-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 84) N-(1-(5-хлор-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 85) N-(1-(5-хлор-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 86) N-(1-(6-хлор-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;

- 87) 2-метил-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 88) 4-метил-4-морфолино-2-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбонил)пент-2-еннитрил;
- 89) 1-(3-(5-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 90) N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 91) N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)пропиоламид;
- 92) N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)пропиоламид;
- 93) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-карбонитрил;
- 94) 1-(3-(5-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 95) 2-фтор-1-(3-(5-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 96) 1-(3-(5-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 97) N-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)фенил)акриламид;
- 98) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-изопропил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 99) N-(1-(3-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 100) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-циклопропил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 101) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(оксетан-3-ил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 102) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 103) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N,N-диметил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 104) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 105) 1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,5-a]пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

- 106) N-(1-(6-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,5-а]пиримидин-8-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 107) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-фенил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 108) 1-(3-(5-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 109) 1-(3-(8-(4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,5-а]пиримидин-6-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 110) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-7-(4-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 111) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 112) 1-(3-(7-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 113) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(3,3-дифторциклопентил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 114) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(4-(трифторметил)циклогексил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 115) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-бензил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 116) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(*трет*-бутил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 117) 1-(3-метил-4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 118) 1-(7-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)проп-2-ен-1-он;
- 119) N-(2-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)циклопентил)акриламид;
- 120) 1-(3-(3-(4-циклопропилфенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 121) 1-(3-(6-(диметиламино)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 122) 1-(3-(6-(диметиламино)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 123) 1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 124) 2-фтор-1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

- 125) 1-(7-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-ил)проп-2-ен-1-он;
- 126) 2-фтор-1-(7-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-ил)проп-2-ен-1-он;
- 127) 1-(3-(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 128) 2-фтор-1-(3-(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 129) 1-(3-(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 130) 2-фтор-1-(3-(3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 131) 1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 132) 2-фтор-1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 133) N-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1'H-[1,6'-бииндазол]-4'-ил)акриламид;
- 134) N-(6-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-8-ил)акриламид;
- 135) N-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 136) N-(3-метил-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 137) N-(3-метокси-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 138) N-(3-хлор-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 139) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ин-1-он;
- 140) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ин-1-он;
- 141) (E)-2-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-карбонил)бут-2-еннитрил;
- 142) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонитрил;
- 143) 1-(3-(5-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 144) 1-(3-(6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

- 145) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-N-(пиридин-2-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 146) 1-(3-(5-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 147) 1-(3-(6-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 148) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-индазол-7-карбоксамид;
- 149) 1-акрилоил-4-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)пирролидин-3-карбонитрил;
- 150) 1-(3-(5-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 151) N-(3-циано-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 152) N-(3-циано-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 153) N-(3-циклопропил-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 154) N-(3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 155) N-(3-(3-метилпиридин-2-ил)-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 156) N-(3-(3-хлорпиридин-2-ил)-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 157) N-(3-(1H-пиразол-1-ил)-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 158) N-(3-морфолино-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)фенил)акриламид;
- 159) N-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламид;
- 160) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 161) 1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 162) 2-фтор-1-(3-фтор-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 163) 2-фтор-1-(2-фтор-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

- 164) 2-фтор-1-(3-гидрокси-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 165) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-7-оксид;
- 166) этил-2-(1-(2-фторакрилоил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-3-ил)ацетат;
- 167) 2-(1-(2-фторакрилоил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил;
- 168) 2-фтор-1-(3-(фторметил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 169) 2-(1-(2-фторакрилоил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-3-ил)ацетамид;
- 170) 1-(2-фторакрилоил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-3-карбонитрил;
- 171) 2-фтор-1-(3-(3-(4-изопропилфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 172) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 173) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(пентафтор-16-сульфанил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 174) 2-метил-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 175) (E)-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)бут-2-ен-1-он;
- 176) 2-фтор-1-(3-(3-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 177) 5-(1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил;
- 178) 4-(1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил;
- 179) 2-фтор-1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 180) 2-фтор-1-(3-(3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 181) 2-фтор-1-(3-(3-(5-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 182) 2-фтор-1-(3-(3-(2-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

- 183) 2-фтор-1-(3-(3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 184) 2-фтор-1-(3-(3-(5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 185) 2-фтор-1-(3-(3-(2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 186) 2-фтор-1-(3-(6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 187) 1-(3-(6-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 188) 2-фтор-N-(2-метокси-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламид;
- 189) N-(2-хлор-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламид;
- 190) N-(2,4-дифтор-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)-2-фторакриламид;
- 191) 2-фтор-N-(4-фтор-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламид;
- 192) N-(2,4-дихлор-5-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)-2-фторакриламид;
- 193) 2-фтор-1-(6-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)индолин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 194) N-(4-((диметиламино)метил)-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)-2-фторакриламид;
- 195) N-(2,4-дифтор-3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)-2-фторакриламид;
- 196) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 197) 2-фтор-1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 198) 2-фтор-1-(3-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 199) 2-фтор-1-(3-(6-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 200) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-карбонитрил;
- 201) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-N-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индазол-7-сульфонамид;

- 202) 2-фтор-1-(3-(5-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 203) 2-фтор-1-(3-(6-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 204) 2-фтор-1-(3-(6-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 205) 1-(3-(6-(дифторметил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 206) 1-(3-(6-хлор-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 207) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 208) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-6,7-дигидропирано[4,3-c]пиразол-1(4H)-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 209) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-6,7-дигидропирано[4,3-c]пиразол-2(4H)-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 210) 1-(3-(4,4-дифтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 211) 1-(3-(5-(дифторметил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 212) 1-(3-(5-(дифторметил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 213) 2-фтор-1-(3-(5-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 214) 2-фтор-1-(3-(5-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 215) 2-фтор-1-(3-(5-(трифторметил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 216) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 217) 2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 218) 6-этил-1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он;
- 219) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-7-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,7-дигидро-6H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он;
- 220) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-6-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[3,4-c]пиридин-7-он;

- 221) 2-фтор-1-(3-(6-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 222) 2-фтор-1-(3-(7-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 223) 2-фтор-1-(3-(6-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 224) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-7-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,7-дигидро-6H-пиразоло[3,4-b]пиразин-6-он;
- 225) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-5,6-диметил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он;
- 226) 2-фтор-1-(3-(7-метокси-5-метил-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 227) 2-фтор-1-(3-(7-метокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 228) 1-(3-(5-бром-3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 229) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 230) 2-фтор-1-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 231) 1-(3-(2-имино-3-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 232) N-((5-(2-оксо-3-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акриламид;
- 233) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-циклогексилфенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 234) 1-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 235) 1-(3-(2-имино-3-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 236) 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 237) 1-(1-(2-фторакрилоил)-3-метилазетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 238) 3-(1-(2-фторакрилоил)-3-метилазетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он;
- 239) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он;

- 240) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2-он;
- 241) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2-он;
- 242) 3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-5-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 243) 3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-5-метил-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 244) 3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-6-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 245) 3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-6-(трифторметил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 246) 3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-6-метокси-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 247) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-он;
- 248) 3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-он;
- 249) 6-хлор-3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 250) 9-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он;
- 251) 3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-5-метокси-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 252) 5-хлор-3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 253) 6-фтор-3-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он;
- 254) N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 255) 2-фтор-1-(3-((2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)амино)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 256) 2-фтор-1-(3-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 257) 2-фтор-1-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 258) N-(1-(1-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин-3-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;

- 259) N-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин-3-ил)фенил)акриламид;
- 260) 1-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 261) 1-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 262) 3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион;
- 263) 2-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)фталазин-1(2H)-он;
- 264) 2-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)фталазин-1(2H)-он;
- 265) 3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он;
- 266) 3-(5-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2(1H)-он;
- 267) 1-(3-(5-(4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 268) N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 269) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 270) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 271) N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 272) N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 273) 1-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 274) N-(5-метил-1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 275) N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 276) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 277) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;

- 278) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 279) N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 280) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 281) N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 282) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 283) 1-(3-((2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)амино)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 284) N-(3-(4-(4-(трифторметил)фенокси)нафталин-2-ил)фенил)акриламид;
- 285) 1-(3-(2-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-4-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 286) 1-(3-(6-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-8-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 287) N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 288) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)акриламид;
- 289) 3-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-4а,8а-дигидрохинолин-2(1H)-он;
- 290) 2-(1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)-4а,8а-дигидроизохинолин-1(2H)-он;
- 291) 2-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)фталазин-1(2H)-он;
- 292) 3-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион;
- 293) 2-(1-акрилоилазетидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)изохинолин-1(2H)-он;
- 294) 1-(3-(4-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-2-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 295) 2-фтор-N-(1-(3-(4-(трифторметил)фенил)нафталин-1-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 296) 2-фтор-N-(1-(6-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-8-ил)азетидин-3-ил)акриламид;

- 297) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)хинолин-2(1H)-он;
- 298) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,8-нафтиридин-2(1H)-он;
- 299) 1-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)хиноксалин-2(1H)-он;
- 300) 4-(1-(2-фторакрилоил)азетидин-3-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[2,3-b]пиразин-3(4H)-он;
- 301) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)птеридин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 302) 2-фтор-N-метил-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 303) 2-фтор-N-(1-(7-метокси-2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 304) 2-фтор-N-(1-(5-(трифторметил)-2-(4-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 305) 2-фтор-N-(1-(2-(4-(трифторметил)фенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 306) 2-фтор-N-(1-(2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид;
- 307) 2-фтор-1-(3-(3-(фенилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 308) (E)-2-фтор-1-(3-(3-стирил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 309) 1-(3-(3-((3,3-дифторциклобутил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 310) N-(3-(3-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламид;
- 311) 1-(3-(3-(циклопентилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 312) 1-(3-(3-(циклопентилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 313) 1-(3-(3-(пиримидин-2-илэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 314) 2-фтор-1-(3-(3-(пиримидин-2-илэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 315) 1-(3-(3-(циклопропилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

- 316) 1-(3-(3-(тиофен-3-илэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 317) 2-фтор-1-(3-(3-(тиофен-3-илэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 318) 1-(3-(3-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 319) 1-(3-(3-(фенилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 320) 1-(3-(3-(циклобутилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 321) 1-(3-(3-(циклобутилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 322) 1-(3-(3-(циклопропилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 323) 2-фтор-1-(3-(3-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 324) 1-(3-(3-(циклогексилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 325) 1-(3-(3-(циклогексилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 326) 1-(3-(3-((3,3-дифторциклобутил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 327) (E)-1-(3-(3-стирил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 328) 1-(3-(3-((3,3-дифторциклопентил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 329) 1-(3-(3-((3,3-дифторциклопентил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 330) (E)-1-(3-(3-(2-циклогексилвинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 331) (E)-1-(3-(3-(2-циклогексилвинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 332) (E)-1-(3-(3-(2-циклопропилвинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
- 333) (E)-1-(3-(3-(2-циклопропилвинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;
- 334) 2-фтор-1-(3-(3-((4-фторфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

335) 2-фтор-1-(3-(3-((3-фторфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

336) 2-фтор-1-(3-(3-((2-фторфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

337) 1-(3-(3-((3-хлорфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;

338) 1-(3-(3-((3-((дифтор-1,3-метил)-1,2-фторанил)фенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;

339) (E)-2-фтор-1-(3-(3-(4-фторстирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

340) (E)-2-фтор-1-(3-(3-(3-фторстирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

341) (E)-2-фтор-1-(3-(3-(2-фторстирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

342) (E)-1-(3-(3-(4-хлорстирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;

343) (E)-2-фтор-1-(3-(3-(4-(трифторметил)стирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

344) (E)-4-(2-(1-(1-(2-фторакилоил)азетидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)винил)бензонитрил;

345) (E)-2-фтор-1-(3-(3-(3-(трифторметил)стирил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

346) 1-(3-(3-((2,3-дифторфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он;

347) 2-фтор-1-(3-(3-((2-фторфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

348) 1-(3-(3-((2-хлорфенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он; или

349) 2-фтор-1-(3-(3-((2-(трифторметил)фенил)этинил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

38. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль либо стереоизомер и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

39. Применение соединения по любому из п.п. 1-38 или композиции по п. 40 для терапии и/или терапевтического лечения рака.

40. Применение фармацевтической композиции по п. 39 или соединения по любому из п.п. 1-39 для приготовления лекарственного средства.

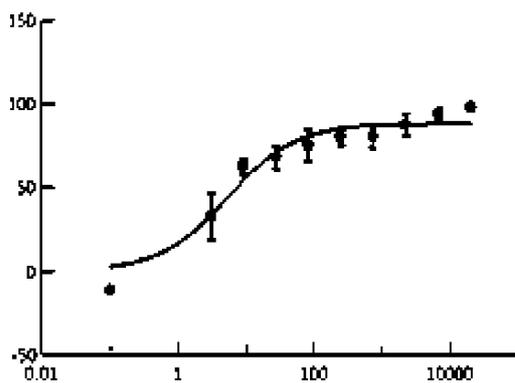
41. Применение по п. 40, где лекарственное средство используют для лечения,

предупреждения рака или гиперпролиферативного расстройства.

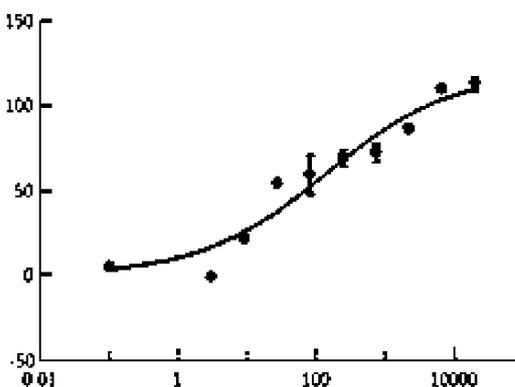
42. Применение по п. 41, где рак представляет собой рак толстой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легкого, лейкоз, рак поджелудочной железы, меланому, множественную меланому, рак головного мозга, рак почки, рак печени, плоскоклеточный рак, рак желудочно-кишечного тракта, мезотелиому, рак предстательной железы, рак яичников или рак молочной железы.

43. Способ терапевтического лечения заболевания у субъекта, включающий введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

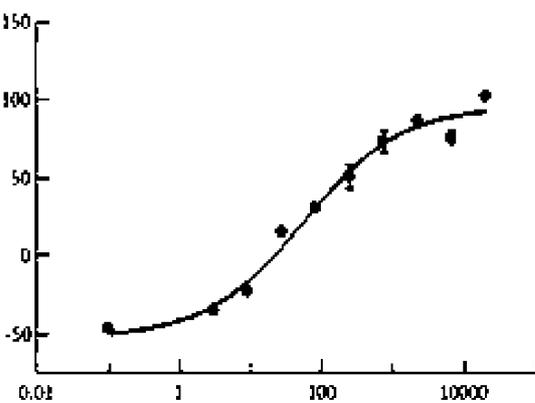
44. Способ по п. 43, где заболевание представляет собой рак толстой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легкого, лейкоз, рак поджелудочной железы, меланому, множественную меланому, рак головного мозга, рак почки, рак печени, плоскоклеточный рак, рак желудочно-кишечного тракта, мезотелиому, рак предстательной железы, рак яичников или рак молочной железы.



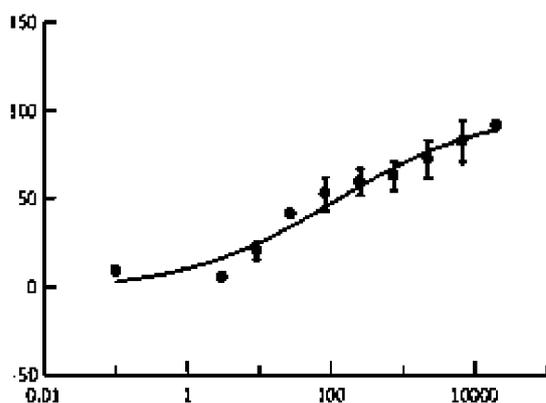
Фиг. 1



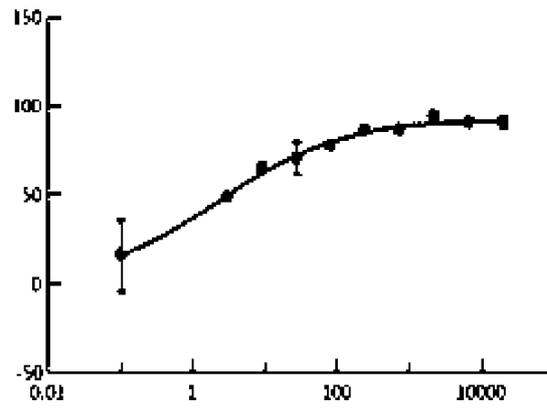
Фиг. 2



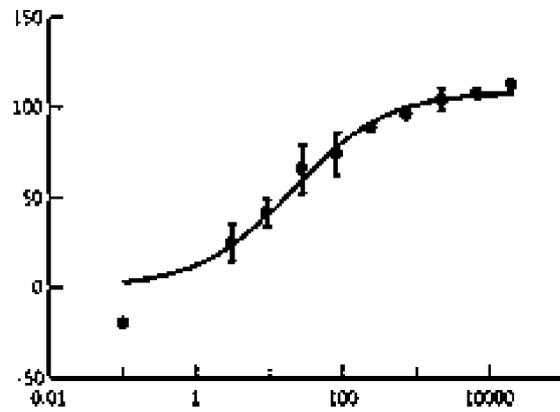
Фиг. 3



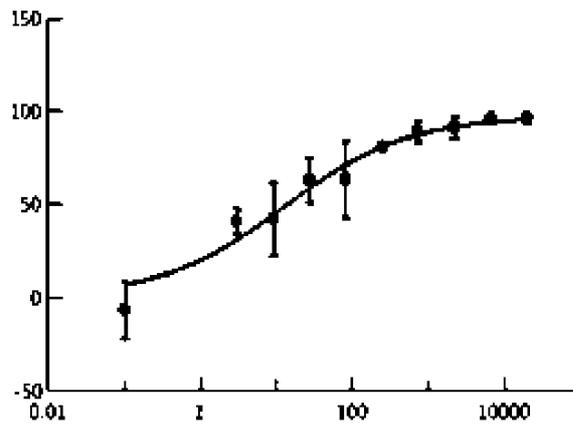
Фиг. 4



Фиг. 5

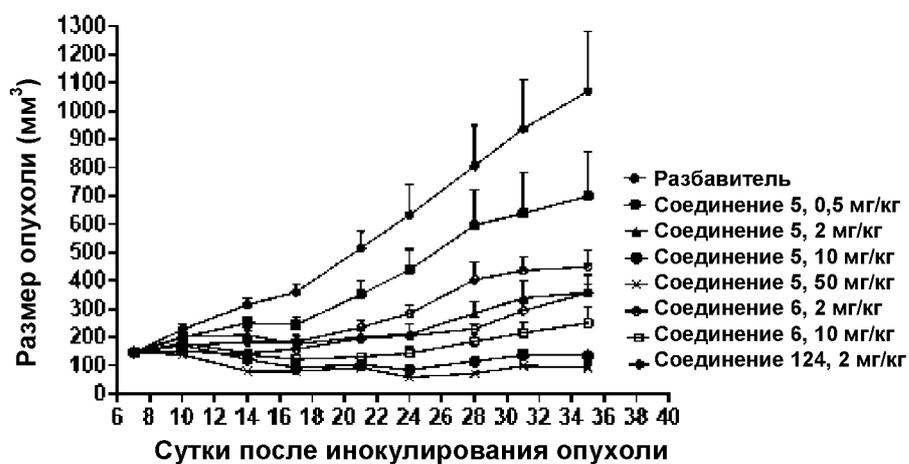


Фиг. 6



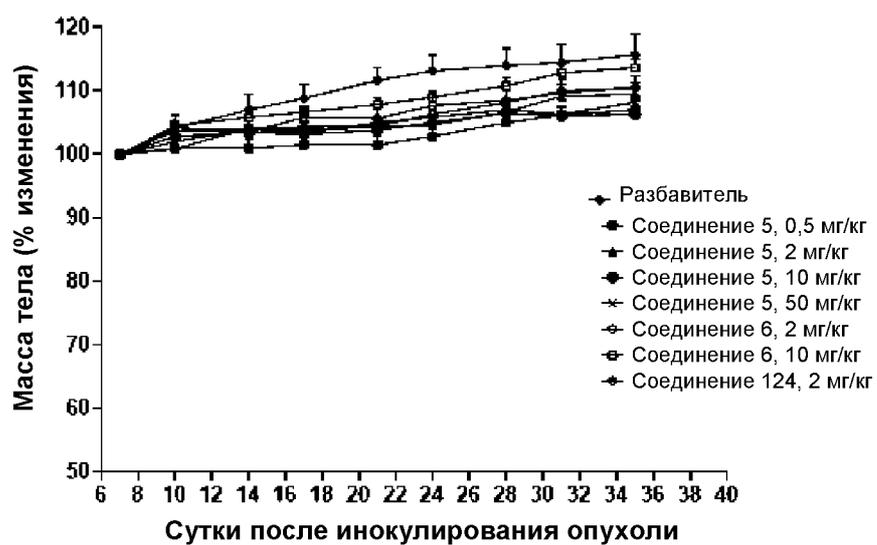
Фиг. 7

5



5

Фиг. 8



Фиг. 9