

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 046270

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.02.21

(21) Номер заявки  
202290050

(22) Дата подачи заявки  
2020.06.12

(51) Int. Cl. A61K 31/437 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)

---

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ ПИРАЗОЛОПИРИДИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРА GluN2B

---

(31) 62/861,665; 349/2020

(32) 2019.06.14; 2020.06.03

(33) US; PK

(43) 2022.03.10

(86) PCT/EP2020/066384

(87) WO 2020/249785 2020.12.17

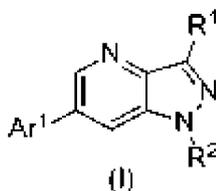
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:  
Хискокс Афтон (CA), Стенн Брис,  
Кровиан Криста, Желен Кристин,  
Самант Эндрю, Летавич Майкл А.,  
Дворак Курт (US)

(74) Представитель:  
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,  
Соколов Р.А. (RU)

(56) WO-A1-2017007938  
WO-A1-2018067786  
WO-A2-2015002754

(57) В изобретении представлены замещенные пиразолопиридины формулы (I) в качестве лигандов рецептора GluN2B



Такие соединения можно использовать для модуляции рецептора GluN2B и в фармацевтических композициях и способах лечения заболеваний, расстройств и состояний, опосредованных активностью рецептора GluN2B.

B1

046270

046270 B1

### Перекрестные ссылки на смежные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке на патент США № 62/861665, поданной 14 июня 2019 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

### Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим свойства модуляции GluN2B, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, химическим способам получения этих соединений и их применению при лечении заболеваний, связанных с активностью рецептора GluN2B у животных, в частности у людей.

### Предпосылки создания изобретения

Глутамат представляет собой один из основных возбуждающих нейромедиаторов, который широко распространен в головном мозге. Первые данные, указывающие на его роль в качестве возбуждающего посредника, были получены в 1950-х годах, когда было установлено, что внутривенное введение глутамата вызывает судороги. Однако обнаружение всей глутаматергической нейромедиаторной системы со множеством рецепторов произошло только в 1970-х и 1980-х годах после разработки ряда антагонистов или, как в случае РСР и кетамина, идентификации их в качестве антагонистов. Наконец, в 1990-х годах в молекулярной биологии появились инструменты для классификации глутаматергических рецепторов.

N-Метил-D-аспартатные (NMDA) рецепторы представляют собой подтип ионотропных рецепторов глутамата, которые опосредуют возбуждающую синаптическую передачу в головном мозге. NMDA-рецепторы широко распределены по всему головному мозгу и играют ключевую роль в синаптической пластичности, синаптогенезе, эксайтотоксичности, запоминании и обучении. NMDA-рецепторы отличаются от других основных подтипов ионотропных рецепторов глутамата (AMPA- и каинатных рецепторов) тем, что они блокируются  $Mg^{2+}$  при мембранных потенциалах покоя, обладают высокой проницаемостью для  $Ca^{2+}$  и требуют коактивации двумя различными нейромедиаторами: глутаматом и глицином (или D-серином) (Traunelis S.F. et al., *Pharmacol Rev.* 2010; 62(3):405-96). Приток  $Ca^{2+}$  через NMDA-рецепторы запускает сигнальные каскады и регулирует экспрессию генов, что является обязательным требованием для различных форм синаптической пластичности, включая долговременную потенциацию эффективности синапса (LTP) (Berberich S. et al., *Neuropharmacology* 2007; 52(1):77-86) и долговременную депрессию (LTD) (Massey, P.V. et al., *J Neurosci.* 2004 Sep 8; 24(36):7821-8).

Подавляющее большинство NMDA-рецепторов млекопитающих формируют гетеротетрамер, состоящий из двух обязательных единиц GluN1 и двух переменных рецепторных субъединиц GluN2, кодируемых геном GRIN1 и одним из четырех генов GRIN2 соответственно. Одна или обе субъединицы GluN2 могут быть потенциально замещены субъединицей GluN3A или GluN3B. Продукт гена GRIN1 имеет 8 вариантов сплайсинга, при этом доступны 4 различных гена GRIN2 (GRIN2A-D), кодирующих четыре разные субъединицы GluN2. Сайт связывания с глицином находится на субъединице GluN1, а сайт связывания с глутаматом находится на субъединице GluN2.

Субъединицы GluNR2 играют доминирующую роль в определении функциональных и фармакологических свойств комплекса NMDA-рецептора и имеют различное распределение в разных областях головного мозга. Например, у взрослого млекопитающего субъединицы GluN2B экспрессируются главным образом в передних отделах головного мозга (Paoletti P. et al., *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14(6):383-400; Watanabe M. et al., *J Comp Neurol.* 1993; 338(3):377-90) и связаны с обучением, обработкой информации из памяти, настроением, вниманием, эмоциями и восприятием боли (Cull-Candy S. et al., *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11(3):327-35).

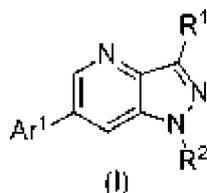
Соединения, которые модулируют функцию GluN2B-содержащего NMDA-рецептора, можно использовать для лечения множества неврологических и психических расстройств, включая, без ограничений, биполярное расстройство (Martucci L et al., *Schizophrenia Res.* 2006; 84(2-3):214-21), большое депрессивное расстройство (Miller O.H. et al., *eLife.* 2014; 3:e03581; Li N. et al., *Biol Psychiatry.* 2011; 69(8):754-61), резистентную к лечению депрессию (Preskorn S.H. et al. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28(6):631-7) и расстройства настроения (включая шизофрению (Grimwood S. et al., *Neuroreport.* 1999; 10(3):461-5; Weickert C.S. et al. *Molecular Psychiatry* (2013) 18, 1185-1192), пред- и послеродовую депрессию, сезонное аффективное расстройство и т.п.), болезнь Альцгеймера (Hanson J.E. et al., *Neurobiol Dis.* 2015; 74:254-62; Li S. et al., *J Neurosci.* 2011; 31(18):6627-38) и другие деменции (Orgogozo J.M. et al. *Stroke* 2002, 33: 1834-1839), болезнь Паркинсона (Duty S., *CNS Drugs.* 2012; 26(12): 1017-32; Steece-Collier K. et al., *Exp Neurol*, 2000; 163(1):239-43; Leaver KR et al. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008; 35(11): 1388-94), хорею Хантингтона (Tang T.S. et al., *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(7):2602-7; Li L. et al., *J Neurophysiol*, 2004; 92(5):2738-46), рассеянный склероз (Grasselli G. et al., *Br J Pharmacol*, 2013; 168(2):502-17; Farjam M. et al., *Iran J Pharm Res.* 2014; 13(2):695-705), когнитивное нарушение (Wang D. et al. 2014, *Expert Opin Ther Targets Expert Opin Ther Targets.* 2014; 18(10): 1121-30), травму головы (Bullock MR et al., *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 890:51-8), травму спинного мозга, инсульт (Yang Y. et al., *J Neurosurg.* 2003; 98(2):397-403), эпилепсию (Napolini A.P. et al., *Epilepsy Res.* 2012 Jun; 100(1-2): 12-9), двигательные расстройства (например, дискинезии) (Morissette M. et al., *Mov Disord.* 2006; 21(1):9-17), различные нейродегенеративные заболевания (например, боковой амиотрофический склероз (Fuller P.I. et al., Neuro-

sci Lett. 2006; 399(1-2): 157-61) или нейродегенерацию, связанную с бактериальными или хроническими инфекциями), глаукому (Naskar R. et al. Semin Ophthalmol, 1999 Sep; 14(3): 152-8), болевой синдром (например, хронический, онкологический, послеоперационный и невропатический болевой синдром (Wu L.J. and Zhuo M., Neurotherapeutics. 2009; 6(4):693-702), диабетическую нейропатию, мигрень (Peeters M. et al., J Pharmacol Exp Ther. 2007; 321(2):564-72), ишемию головного мозга (Yuan H. et al., Neuron. 2015; 85(6): 1305-18), энцефалит (Dalmau J. et al., Lancet Neurol. 2008; 7(12): 1091-8), аутизм и расстройства аутистического спектра (Won H. et al., Nature. 2012; 486(7402):261-5), нарушение способности к обучению и нарушение памяти (Tang, Y.P. et al., Nature. 1999; 401(6748):63-9), обсессивно-компульсивное расстройство (Arnold P.D. et al., Psychiatry Res. 2009; 172(2): 136-9), синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (Dorval K.M. et al., Genes Brain Behav. 2007; 6(5):444-52), ПТСР (Haller J. et al. Behav Pharmacol. 2011; 22(2):113-21; Leaderbrand K. et al. Neurobiol Learn Mem. 2014; 113:35-40), тиннитус (Guillon M.J., and Dudai Y., Neural Plast. 2007; 80904; Hu S.S. et al. 2016; 273(2): 325-332), расстройства сна (такие как нарколепсия или чрезмерная сонливость в дневное время, патент WO 2009058261 A1), головокружение и нистагм (Straube A. et al., Curr Opin Neurol. 2005; 18(1):11-4; Starck M. et al. J Neurol. 1997 Jan; 244(1):9-16), тревожное аутоиммунное расстройство, такое как нервнопсихиатрическая системная красная волчанка (Kowal C. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006; 103, 19854-19859), и аддиктивные расстройства (такие как алкогольная зависимость, наркомания) (Nagy J, 2004, Curr Drug Targets CNS Neurol Disord. 2004; 3(3):169-79.; Shen H. et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108(48):19407-12).

Ввиду клинической значимости GluN2B, определение соединений, которые модулируют функцию рецептора GluN2B, представляет собой перспективное направление в исследованиях при разработке новых терапевтических агентов. Такие соединения обеспечены в настоящем документе.

### Изложение сущности изобретения

Изобретение относится к общим и предпочтительным вариантам осуществления, определяемым независимыми и зависимыми пунктами формулы изобретения соответственно, которые приложены к настоящему документу и включены в него путем ссылки. Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I)



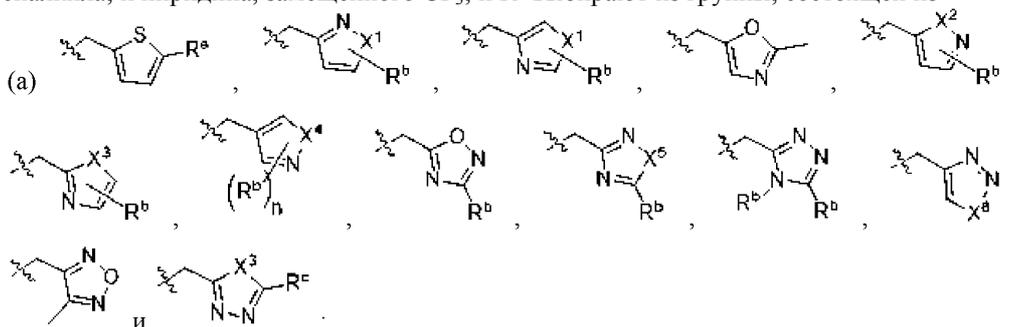
где  $R^1$  представляет собой H, галоген или  $CH_3$ ;

$Ar^1$  выбран из группы, состоящей из:

(a) фенила, замещенного одним заместителем, который выбирают из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $OC_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $OC_{1-6}$ галогеналкила;

(b) фенила, замещенного двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $OC_{1-6}$ галогеналкила и  $CO_2H$ ; и

(c) тиенила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила; и пиридина, замещенного  $CF_3$ ; и  $R^2$  выбирают из группы, состоящей из



где  $R^a$  представляет собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил или CN;

каждый  $R^b$  независимо представляет собой H или  $C_{1-2}$ алкил;

$R^c$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $CH_2OH$ ,  $OC_{1-6}$ алкила, OH,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $NH(C=O)CH_3$ , циклопропила и фенила;

$X^1$  представляет собой  $NCH_3$ , S или O;

$X^2$  представляет собой O, NH или  $NCH_3$ ;

$X^3$  представляет собой O или S;

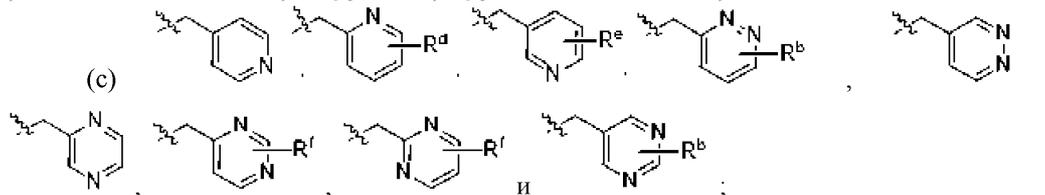
$X^4$  представляет собой NH или O;

$X^5$  представляет собой  $NCH_3$  или O;

$X^6$  представляет собой  $NCH_3$  или S;

a n составляет 2;

(b) бензила; бензила, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, ОС<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>1-6</sub>галогеналкила и CN; и



где R<sup>d</sup> представляет собой H или ОС<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>e</sup> представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из H, галогена, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>1-6</sub>галогеналкила, ОС<sub>1-6</sub>алкила, ОС<sub>1-6</sub>галогеналкила и CN; и

R<sup>f</sup> представляет собой H, С<sub>1-6</sub>алкил или ОС<sub>1-6</sub>алкил;

и фармацевтически приемлемым солям соединений формулы (I).

Дополнительные варианты осуществления представлены фармацевтически приемлемыми солями соединений формулы (I), фармацевтически приемлемыми пролекарствами соединений формулы (I) и фармацевтически активными метаболитами соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой соединения, выбранные из веществ, описанных или приведенных в качестве примера в подробном описании ниже.

В дополнительном аспекте изобретение относится к энантиомерам и диастереомерам соединений формулы (I), а также к фармацевтически приемлемым солям.

В дополнительном аспекте изобретение относится к фармацевтическим композициям для лечения заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного активностью рецептора GluN2B, содержащим эффективное количество по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (I) и фармацевтически активных метаболитов формулы (I).

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением могут дополнительно содержать один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В другом аспекте, химические варианты осуществления настоящего изобретения могут быть использованы в качестве модуляторов рецептора GluN2B. Таким образом, изобретение относится к способу модуляции активности рецептора GluN2B, включая ситуации, когда такой рецептор находится в организме субъекта, включающему воздействию на рецептор GluN2B эффективного количества по меньшей мере одного соединения, которое выбрано из соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (I) и фармацевтически активных метаболитов соединений формулы (I).

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего от или с диагностированным заболеванием, расстройством или медицинским состоянием, опосредованным активностью рецептора GluN2B, включающему введение требующему такого лечения субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, которое выбрано из соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (I) и фармацевтически активных метаболитов соединений формулы (I). Дополнительные варианты осуществления способов лечения подробно описаны ниже.

В другом аспекте способ включает исследование меченных изотопами соединений для исследований метаболизма (предпочтительно с применением <sup>14</sup>C), кинетики реакций (например, с применением <sup>2</sup>H или <sup>3</sup>H), для методик обнаружения или визуализации (таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)), включая анализ распределения лекарства или субстрата по тканям, или для радиотерапии пациентов. Например, соединение, меченное <sup>18</sup>F или <sup>11</sup>C, может оказаться особенно предпочтительным для исследований способами ПЭТ или ОФЭКТ.

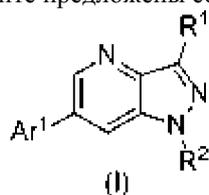
Дополнительные варианты осуществления этого изобретения включают способы получения соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (I) и фармацевтически активных метаболитов формулы (I).

Цель настоящего изобретения заключается в преодолении или сглаживании по меньшей мере одного из недостатков традиционных методологий и/или способов предшествующего уровня техники или в обеспечении их пригодных для использования альтернатив.

Дополнительные варианты осуществления, признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и практического осуществления изобретения.

### Подробное описание изобретения

В одном аспекте в настоящем документе предложены соединения формулы (I)



где  $R^1$  представляет собой H, галоген или  $CH_3$ ;

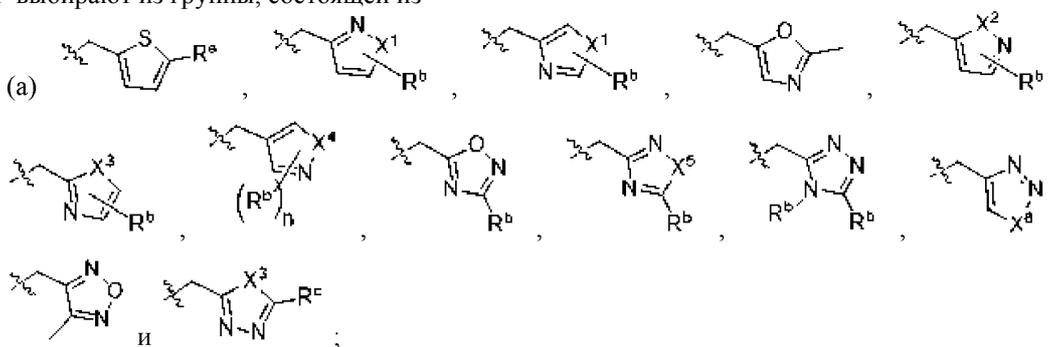
Ar выбран из группы, состоящей из:

(a) фенила, замещенного одним заместителем, который выбирают из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $OC_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $OC_{1-6}$ галогеналкила;

(b) фенила, замещенного двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $OC_{1-6}$ галогеналкила и  $CO_2H$ ; и

(c) тиенила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила; и пиридина, замещенного  $CF_3$ ; и

$R^2$  выбирают из группы, состоящей из



где  $R^a$  представляет собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил или CN;

каждый  $R^b$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^c$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $CH_2OH$ ,  $C_{1-6}$ алкила, OH,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $NH(C=O)CH_3$ , циклопропила и фенила;

$X^1$  представляет собой  $NCH_3$ , S или O;

$X^2$  представляет собой O, NH или  $NCH_3$ ;

$X^3$  представляет собой O или S;

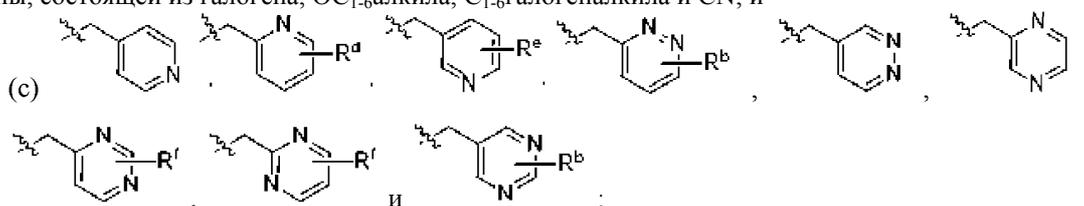
$X^4$  представляет собой NH или O;

$X^5$  представляет собой  $NCH_3$  или O;

$X^6$  представляет собой  $NCH_3$  или S;

a n составляет 2;

(b) бензила; бензила, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $OC_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и CN; и



где  $R^d$  представляет собой H или  $OC_{1-6}$ алкил;

$R^e$  представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из H, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $OC_{1-6}$ алкила,  $OC_{1-6}$ галогеналкила и CN; и

$R^f$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил или  $OC_{1-6}$ алкил;

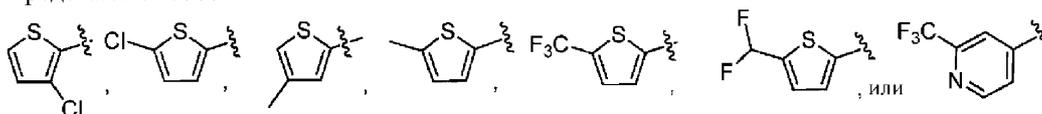
и их фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $R^1$  представляет собой H.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $R^1$  представляет собой F.

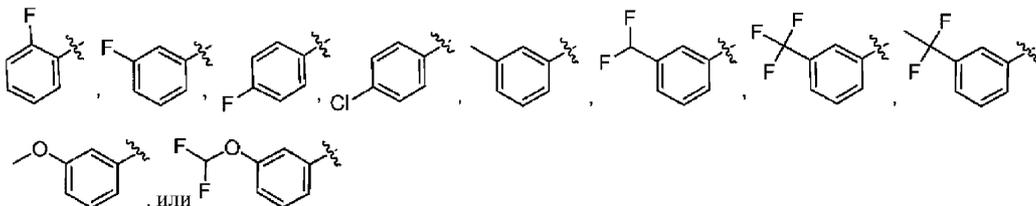
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ .

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $Ar^1$  представляет собой



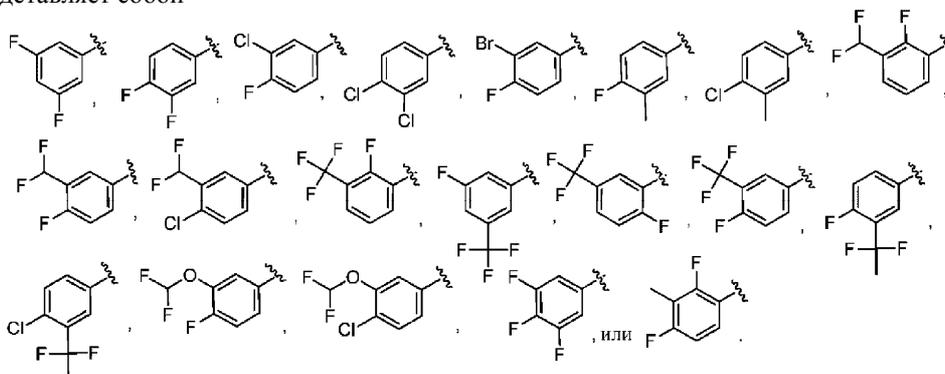
В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где  $Ar^1$  представляет собой фенил, замещенный F, Cl,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CH_3$  или  $OCHF_2$ .

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $Ar^1$  представляет собой



Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $Ar^1$  представляет собой фенил, замещенный двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CH_3$  или  $OCHF_2$ .

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $Ar^1$  представляет собой



Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $R^a$  представляет собой F,  $CH_3$  или CN.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где  $R^b$  представляет собой H,  $CH_3$  или  $CH_2CH_3$ .

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $R^b$  представляет собой H или  $CH_3$ .

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $R^c$  представляет собой H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ , OH,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $NH(C=O)CH_3$ , циклопропил или фенил.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $R^d$  представляет собой H.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $R^d$  представляет собой  $OCH_3$ .

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $R^e$  представляет собой H, Br, Cl, F,  $CH_3$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_2H$  или CN.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где  $R^f$  представляет собой H,  $CH_3$  или  $OCH_3$ .

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $X^1$  представляет собой  $NCH_3$ .

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $X^1$  представляет собой O.

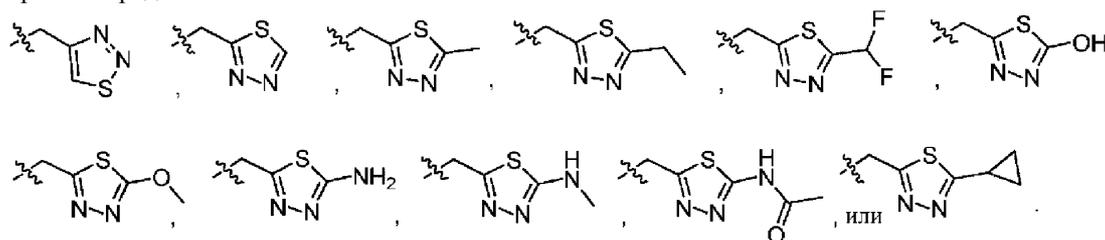
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $X^1$  представляет собой S.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $X^2$  представляет собой O.

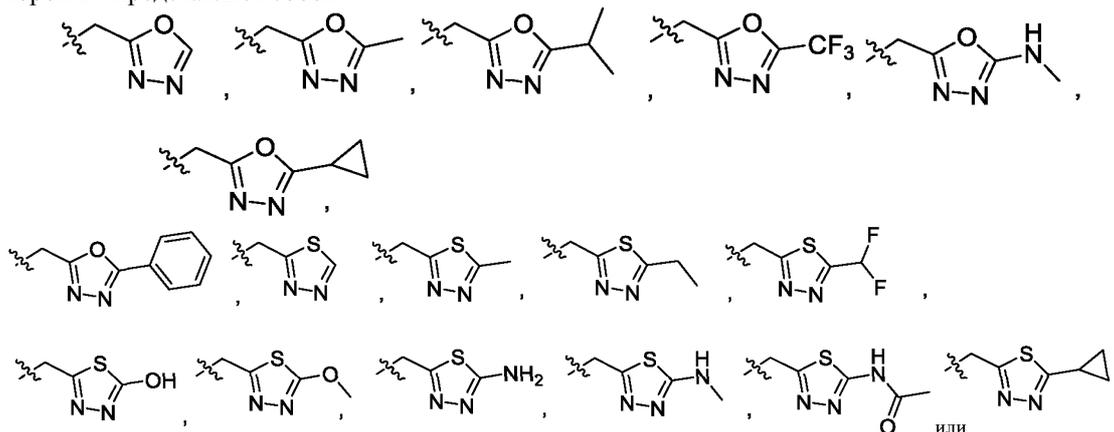
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где  $X^2$  представляет собой NH.



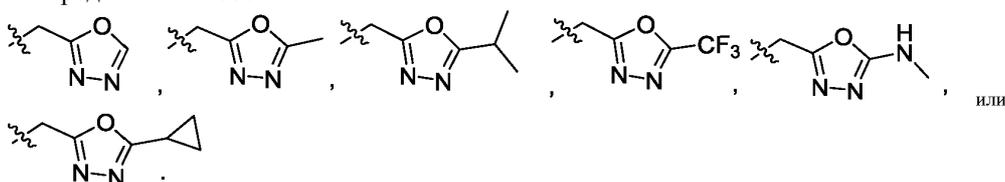
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), в котором  $R^2$  представляет собой



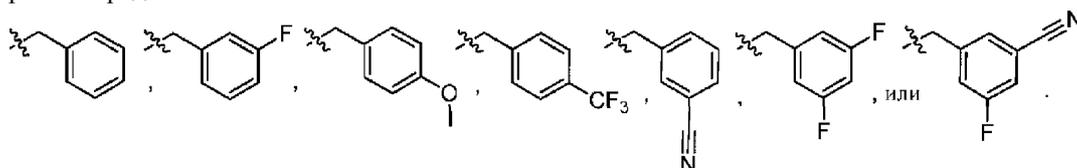
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), в котором  $R^2$  представляет собой



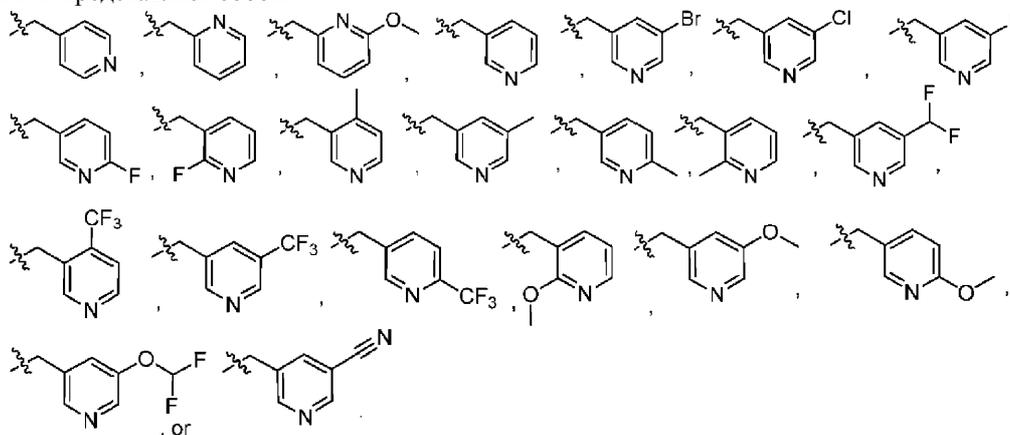
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), в котором  $R^2$  представляет собой



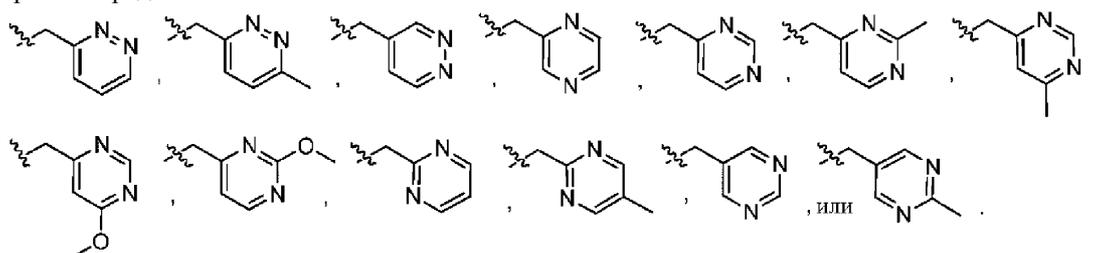
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), в котором  $R^2$  представляет собой



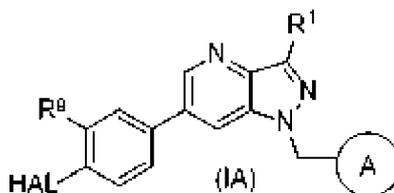
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), в котором  $R^2$  представляет собой



Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), в котором  $R^2$  представляет собой



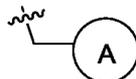
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), имеющее формулу (IA)



где  $R^1$  представляет собой H, F или  $\text{CH}_3$ ;

HAL представляет собой F или Cl;

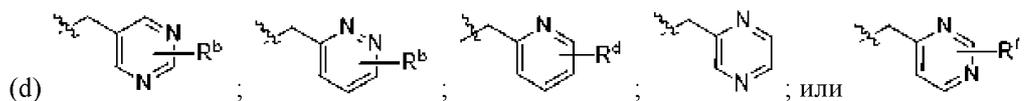
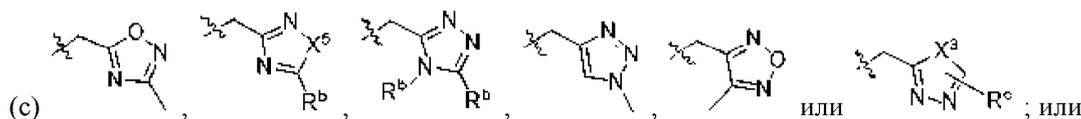
$R^b$  выбирают из группы, состоящей из H, Cl,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$  и  $\text{OCF}_2\text{H}$ ; и



представляет собой



где  $R^a$  представляет собой F,  $\text{CH}_3$  или CN;



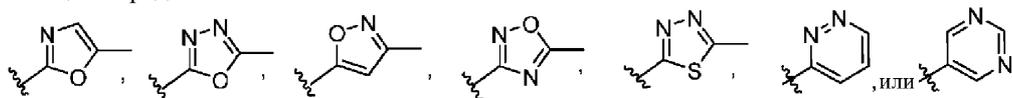
$X^1$  представляет собой O,  $\text{NCH}_3$  или S;  $X^3$  представляет собой O или S;  $X^4$  представляет собой NH или O;  $X^5$  представляет собой  $\text{NCH}_3$  или O;

каждый  $R^b$  независимо представляет собой H,  $\text{CH}_3$  или  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;  $R^c$  выбирают из группы, состоящей из H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{OCH}_3$ , OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ , циклопропила и фенила;  $R^d$  представляет собой H или  $\text{OCH}_3$ ; и

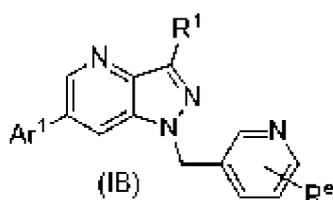
$R^f$  представляет собой H,  $\text{CH}_3$  или  $\text{OCH}_3$ ;

и его фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (IA), где кольцо A представляет собой



Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), имеющее формулу (IB)



где R<sup>1</sup> представляет собой H, F или CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из H, Br, Cl, F, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, ОС<sub>1-4</sub>алкила, ОС<sub>1-4</sub>галогеналкила и CN; и Ar<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из:

(а) фенила, замещенного одним заместителем, который выбирают из группы, состоящей из Cl, F, C<sub>1-4</sub>алкила, ОС<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила и ОС<sub>1-4</sub>пергалогеналкила;

(б) фенила, замещенного двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Br, Cl, F, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила и ОС<sub>1-4</sub>галогеналкила; и

(с) тиенила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из Cl, CH<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> и CF<sub>3</sub>.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (IB), где R<sup>1</sup> представляет собой H и R<sup>2</sup> представляет собой H или F.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, как показано ниже в табл. 1.

№ прим.	Название соединения
1	1-(пиримидин-2-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
2	1-[(5-бром-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
3	5-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;
4	1-[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
5	1-(пиразин-2-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;

6	1-(пиримидин-4-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
7	2-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол;
8	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-оксазол;
9	2-[[6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-оксазол;
10	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
11	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(1H-пиразол-4-илметил)пиразол[4,3-b]пиридин;
12	6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
13	6-[3-(дифторметил)-4-фтор-фенил]-1-[(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразол[4,3-b]пиридин;
14	1-[(3-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразол[4,3-b]пиридин;
15	5-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-N-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин;
16	5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;
17	5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ол;
18	5-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;
19	N-(5-((6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
20	3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,2,4-оксадиазол;
21	1-бензил-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
22	1-[(3-фторфенил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
23	3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]бензонитрил;
24	1-[(4-метоксифенил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
25	6-[3-(трифторметил)фенил]-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
26	3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]бензонитрил;
27	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(3,5-дифторфенил)метил]пиразоло[4,3-

	b]пиридин;
28	3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-фтор-бензонитрил;
29	3-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]бензонитрил;
30	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(3,5-дифторфенил)метил]пиразол[4,3-b]пиридин;
31	3-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-фтор-бензонитрил;
32	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-метил-2-тиенил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
33	6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-((5-фторфиофен-2-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин;
34	5-((6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)тиофен-2-карбонитрил;
35	6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-(1H-пиразол-4-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
36	1-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
37	1-[(2,5-диметилпиразол-3-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
38	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(1H-пиразол-4-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
39	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
40	6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-1-(1H-пиразол-4-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
41	6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-(1H-пиразол-4-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
42	5-[[6-(4-Фторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метилизоксазол;
43	3-[[6-(4-Фторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол;
44	3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]изоксазол;
45	3-[[6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол;
46	4-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]оксазол;
47	5-метил-3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]изоксазол;
48	5-[[6-(4-фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-2-метил-оксазол;

49	2-[[6-(4-фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-оксазол;
50	5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]изоксазол;
51	3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]изоксазол;
52	5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метилизоксазол;
53	3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол;
54	5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-2-метил-оксазол;
55	4-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-2-метил-оксазол;
56	3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-4-метилизоксазол;
57	4-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3,5-диметилизоксазол;
58	3-[[6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фтор-фенил] пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол;
59	3-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол;
60	5-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-2-метил-оксазол;
61	2-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-оксазол;
62	3-[[6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол;
63	5-[[6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-2-метил-оксазол;
64	5-метил-3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]изотиазол;
65	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилтиазол;
66	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-4-метилтиазол;
67	4-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-2-метилтиазол;
68	2-[[6-(4-фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилтиазол;

69	2-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилтиазол;
70	2-[[6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилтиазол;
71	1-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразол[4,3-b]пиридин;
72	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(1-метилтриазол-4-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
73	6-[3-(дифторметил)-4-фтор-фенил]-1-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразол[4,3-b]пиридин;
74	6-[3-(дифторметил)-4-фтор-фенил]-1-[(4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразол[4,3-b]пиридин;
75	6-[3-(дифторметил)-4-фтор-фенил]-1-[(4,5-диметил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразол[4,3-b]пиридин;
76	6-[3-(дифторметил)-4-фтор-фенил]-1-[(5-этил-4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразол[4,3-b]пиридин;
77	2-[[6-(5-хлор-2-тиенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
78	2-метил-5-[[6-[5-(трифторметил)-2-тиенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол;
79	2-[[6-[5-(дифторметил)-2-тиенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
80	5-[[6-(4-фторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;
81	5-[[6-(3-метоксифенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;
82	2-[[6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
83	2-[[6-[3-(1,1-дифторэтил)фенила]-3-фторпиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
84	3-метил-5-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,2,4-оксадиазол;
85	2-метил-5-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол;
86	5-метил-3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,2,4-оксадиазол;
87	5-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,2,4-оксадиазол;
88	2-метил-5-[[6-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол;

89	2-[[6-(4-фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
90	2-[[3-фтор-6-(4-фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
91	2-[[6-(4-фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол;
92	2-[[6-(3-хлор-4-фторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
93	2-[[6-(3-хлор-4-фторфенил)-3-[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
94	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол;
95	5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;
96	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-фторпиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
97	3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,2,4-оксадиазол;
98	3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол;
99	2-циклопропил-5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол;
100	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-изопропил-1,3,4-оксадиазол;
101	5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-N,N-диметил-1,3,4-оксадиазол-2-амин;
102	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол;
103	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-фенил-1,3,4-оксадиазол;
104	2-[[6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
105	2-[[6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-3-фторпиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
106	2-[[6-[4-хлор-3-(дифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
107	2-[[6-[4-хлор-3-(дифторметил)фенил]-3-фторпиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
108	5-[[6-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;

109	5-[[6-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил] пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;
110	5-[[6-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил] пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;
111	5-[[6-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил] пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;
112	5-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;
113	2-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
114	3-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,2,4-оксадиазол;
115	2-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол;
116	2-[[6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
117	2-[[6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-3-фторпиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
118	2-[[6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;
119	2-[[6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол;
120	4-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]тиадиазол;
121	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол;
122	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;
123	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-фторпиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;
124	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-метил-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;
125	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-этил-1,3,4-тиадиазол;
126	5-((6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-N-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин;
127	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метокси-1,3,4-тиадиазол;
128	N-(5-((6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;
129	2-(дифторметил)-5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-

	b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол;
130	2-циклопропил-5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол;
131	2-[[6-[4-хлор-3-(дифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;
132	2-[[6-(4-фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;
133	2-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;
134	2-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метокси-1,3,4-тиадиазол;
135	2-[[6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;
136	2-[[6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;
137	6-(4-метил-2-тиенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
138	1-[(5-метил-3-пиридил)метил]-6-(4-метил-2-тиенил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
139	6-(5-метил-2-тиенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
140	5-[[6-(5-хлор-2-тиенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;
141	6-(3-хлор-2-тиенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
142	5-[[6-[5-(дифторметил)-2-тиенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;
143	1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(5-(трифторметил)тиофен-2-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин;
144	5-[[6-[5-(трифторметил)-2-тиенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;
145	1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]-6-(m-толил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
146	1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]-6-(m-толил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
147	3-фтор-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]-6-(m-толил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
148	6-(4-хлорфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
149	6-(4-фторфенил)-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
150	6-(4-фторфенил)-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
151	1-[[5-(дифторметокси)-3-пиридил]метил]-6-(4-фторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
152	6-(3-фторфенил)-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
153	6-(2-фторфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
154	6-(3-метоксифенил)-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;

155	1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]-6-(3-метоксифенил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
156	6-[3-(дифторметил)фенил]-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
157	5-[[6-[3-(дифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;
158	1-[(5-хлор-3-пиридил)метил]-6-[3-(дифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
159	6-[3-(дифторметокси)фенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
160	6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
161	6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
162	1-(2-пиридилметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
163	1-(3-пиридилметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
164	1-(4-пиридилметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
165	1-[(6-метил-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
166	1-[(2-метил-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
167	1-[(5-метил-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
168	1-[(4-метил-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
169	1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
170	1-[(2-фтор-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
171	1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
172	1-[(2-метокси-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
173	1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
174	6-[3-(трифторметил)фенил]-1-[[6-(трифторметил)-3-пиридил]метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
175	6-[3-(трифторметил)фенил]-1-[[5-(трифторметил)-3-пиридил]метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
176	6-[3-(трифторметил)фенил]-1-[[4-(трифторметил)-3-пиридил]метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;

177	6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
178	3-фтор-6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
179	6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-[(2-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
180	6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
181	6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-[(4-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
182	6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
183	6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
184	6-(3,5-дифторфенил)-1-[(4-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
185	6-(3,5-дифторфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
186	6-(3,4-дифторфенил)-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
187	6-(3,4-дифторфенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
188	6-(3,4-дифторфенил)-1-[(2-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
189	6-(3,4-дифторфенил)-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
190	6-(3,4-дифторфенил)-1-[(4-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
191	6-(3,4-дифторфенил)-1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
192	6-(3,4-дифторфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
193	6-(3,4-дифторфенил)-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
194	1-[[5-(диформетокси)-3-пиридил]метил]-6-(3,4-дифторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
195	6-(3-хлор-4-фторфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
196	6-(3-хлор-4-фторфенил)-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
197	6-[3-(диформетил)-4-фторфенил]-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
198	6-[3-(диформетил)-4-фторфенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
199	6-[3-(диформетил)-4-фторфенил]-3-метил-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
200	6-[3-(диформетил)-4-фторфенил]-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
201	6-(3-(диформетил)-4-фторфенил)-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин;
202	6-[3-(диформетил)-4-фторфенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;

	b]пиридин;
203	5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;
204	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(6-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
205	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(6-метокси-2-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
206	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(2-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиразин;
207	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиразин;
208	1-[(5-хлор-3-пиридил)метил]-6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
209	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-(дифторметил)-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
210	1-[[5-(дифторметокси)-3-пиридил]метил]-6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
211	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-(трифторметил)-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
212	5-[[6-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;
213	1-[(5-хлор-3-пиридил)метил]-6-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
214	6-(3,4-дихлорфенил)-1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
215	6-(3,4-дихлорфенил)-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
216	6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
217	6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
218	6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
219	5-[[6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;
220	6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
221	1-[(5-хлор-3-пиридил)метил]-6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
222	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
223	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]

	b]пиридин;
224	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
225	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
226	5-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;
227	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(6-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
228	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(6-метокси-2-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
229	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(2-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
230	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
231	1-[(5-хлор-3-пиридил)метил]-6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
232	6-[4-хлор-3-(дифторметил)фенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
233	1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]-6-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
234	6-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
235	6-(3-бром-4-фторфенил)-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин;
236	5-[[6-[4-хлор-3-(1,1-дифторэтил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;
237	6-[4-хлор-3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-[(5-хлор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
238	6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
239	6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-[(5-метоил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
240	6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
241	5-[[6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;
242	6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
243	6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-[(5-хлор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;

	b]пиридин;
244	6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
245	6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
246	6-(2,4-дифтор-3-метил-фенил)-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
247	6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-[(4-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
248	6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
249	6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
250	1-(2-пиридилметил)-6-(3,4,5-трифторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
251	1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]-6-(3,4,5-трифторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
252	1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]-6-(3,4,5-трифторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
253	1-[[5-(дифторметокси)-3-пиридил]метил]-6-(3,4,5-трифторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
254	1-(пиридазин-4-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
255	6-(м-толил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
256	6-(3-фторфенил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
257	6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
258	1-(пиридазин-3-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
259	6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
260	6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
261	6-[3-(дифформетил)-4-фторфенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
262	6-[3-(дифформетил)-4-фторфенил]-1-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
263	6-[3-(дифформетокси)-4-фторфенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
264	6-[3-(дифформетокси)-4-фторфенил]-1-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
265	6-[4-хлор-3-(дифформетокси)фенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
266	6-(3,4-дифторфенил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
267	6-(4-хлор-3-метилфенил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
268	1-(пиридазин-3-илметил)-6-(3,4,5-трифторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин;

269	6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
270	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-4-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
271	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-4-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
272	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(пиразин-2-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
273	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(пиразин-2-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
274	6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
275	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
276	1-(пиримидин-5-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
277	6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
278	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
279	6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;
280	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(6-метилпиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
281	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(6-метилпиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
282	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
283	1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
284	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
285	6-(3,4-дифторфенил)-1-[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
286	6-(4-хлор-3-метилфенил)-1-[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
287	1-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
288	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(6-метоксипиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
289	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(6-метоксипиримидин-4-

	ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
290	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(2-метоксипиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин; и
291	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(2-метоксипиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;
292	(5-((6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанол;
293	2-фтор-5-(1-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)бензойная кислота;
294	6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-((6-(фтор-18F)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин;
295	2-[[3-бром-6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол; и
296	2-[[3-дейтерио-6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;

и его фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилоксазол;

2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;

5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метилизоксазол;

2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-фторпиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;

3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,2,4-оксадиазол;

2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;

6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;

6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;

6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;

6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;

и его фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I), (IA), а также фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов соединений формулы (I), (IA), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (I), (IA) и фармацевтически активных метаболитов формулы (I), (IA); и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (IB), а также фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов соединений формулы (IB), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (IB) и фармацевтически активных метаболитов формулы (IB); и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество по меньшей мере одного соединения в табл. 1, а также фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов соединений из табл. 1, фармацевтически приемлемых пролекарств соединений из табл. 1 и фармацевтически активных метаболитов из табл. 1; и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Также в объем изобретения входят энантиомеры и диастереомеры соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)). Кроме того, в объем изобретения входят фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)). Кроме того, в объем изобретения входят фармацевтически приемлемые пролекарства из соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) и фармацевтически активные метаболиты соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)).

Кроме того, в объем изобретения входят изотопные варианты соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)), такие как, например, дейтерированные соединения формулы I. Кроме того, в объем изобретения входят фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты изотопных вариантов соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)). Кроме того, в объем изобретения входят фарма-

цветически приемлемые пролекарства из изотопных вариантов соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) и фармацевтически активные метаболиты изотопных вариантов соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)).

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения пациента с опосредованным активностью рецептора GluN2B диагностированным заболеванием, расстройством или медицинским состоянием, или страдающего от них, включающий введение требующему такого лечения пациенту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы (I) (а также формул (I), (IA), (IB), (IC) и (ID)), энантиомеров и диастереомеров соединений формулы (I), изотопных вариантов соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемых солей всех вышеперечисленных соединений.

В предпочтительных вариантах осуществления способа, обладающего признаками изобретения, заболевание, расстройство или медицинское состояние выбрано из: неврологических и психических заболеваний, включая, без ограничений: (1) расстройства настроения и аффективные расстройства настроения; (2) невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства, включая тревожные расстройства; (3) расстройства психологического развития; (4) поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и психическими факторами; (5) экстрапирамидальные и двигательные расстройства; (6) эпизодические и пароксизмальные расстройства, эпилепсию; (7) болевой синдром; (8) формы нейродегенерации; (9) цереброваскулярные заболевания, острые и хронические; и любые осложнения цереброваскулярных заболеваний.

Примеры расстройств настроения и аффективных расстройств настроения, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают, без ограничений, биполярное расстройство I типа депрессивной, гипоманиакальной, маниакальной и смешанной форм; биполярное расстройство II типа; депрессивные расстройства, такие как одиночный депрессивный эпизод или рецидивирующее большое депрессивное расстройство, малое депрессивное расстройство, резистентная к лечению депрессия, послеродовое депрессивное расстройство, депрессивные расстройства с психотическими симптомами; устойчивые расстройства настроения, такие как циклотимия, дистимия, эутимия; и предменструальное дисфорическое расстройство.

Примеры расстройств, принадлежащих к невротическим, связанным со стрессом и соматоформным расстройствам, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают, без ограничений, тревожные расстройства, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство с агорафобией или без нее, специфическую фобию, социальное тревожное расстройство, хронические тревожные расстройства; обсессивно-компульсивное расстройство; реакцию на тяжелый стресс и расстройства адаптации, такие как посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР); другие невротические расстройства, такие как синдром деперсонализации-дереализации.

Примеры расстройств психологического развития, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают, без ограничений, первазивные расстройства развития, включая, без ограничений, синдром Аспергера и синдром Ретта, аутистические расстройства, детский аутизм и гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями, специфическое расстройство развития моторной функции, специфические расстройства развития учебных навыков.

Примеры поведенческих синдромов, связанных с физиологическими нарушениями и физическими факторами, в соответствии с настоящим изобретением включают, без ограничений, психические расстройства и расстройства поведения, связанные с родами, включая, без ограничений, постнатальную (послеродовую) и предродовую депрессию; расстройства приема пищи, включая, без ограничений, нервную анорексию, нервную булимию, извращение вкуса и психогенное переедание.

Примеры экстрапирамидальных и двигательных расстройств, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают, без ограничений, болезнь Паркинсона; вторичный паркинсонизм, такой как постэнцефалитный паркинсонизм; другие расстройства с синдромом паркинсонизма; деменцию с тельцами Леви; дегенеративные заболевания базальных ганглиев; другие экстрапирамидальные и двигательные расстройства, включая, без ограничений, тремор, эссенциальный тремор и лекарственный тремор, миоклонус, хорею и лекарственную хорею, лекарственные тики и тики органического происхождения, лекарственную острую дистонию, лекарственную позднюю дискинезию, L-ДОФА-индуцированную дискинезию; индуцированные нейролептиками двигательные расстройства, включая, без ограничений, злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), индуцированный нейролептиками паркинсонизм, индуцированную нейролептиками дискинезию с ранним началом или острую дискинезию, индуцированную нейролептиками острую дистонию, индуцированную нейролептиками острую акатизию, индуцированную нейролептиками позднюю дискинезию, индуцированный нейролептиками тремор; синдром беспокойных ног, синдром мышечной скованности.

Дополнительные примеры двигательных расстройств с дисфункцией и/или дегенерацией базальных ганглиев, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают, без ограничений, дистонию, включая, без ограничений, фокальную дистонию, мультифокальную дистонию или сегментарную дистонию, торсионную дистонию, межполушарную, генерализованную и позднюю дистонию

(индуцированную психофармакологическими лекарственными средствами). Фокальная дистония включает цервикальную дистонию (кривошею), блефароспазм (смыкание века), дистонию конечностей (спазмы в конечностях, например писчий спазм), оромандибулярную дистонию и спазматическую дисфонию (спазм голосовой связки);

Примеры эпизодических и пароксизмальных расстройств, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают, без ограничений, эпилепсию, включая локализованную (фокальную) (парциальную) идиопатическую эпилепсию и эпилептические синдромы с судорожными припадками с локализованным началом, локализованную (фокальную) (парциальную) симптоматическую эпилепсию и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками, локализованную (фокальную) (парциальную) симптоматическую эпилепсию и эпилептические синдромы с комплексными парциальными припадками, генерализованную идиопатическую эпилепсию и эпилептические синдромы, включая, без ограничений, миоклоническую эпилепсию раннего детского возраста, неонатальные судороги (семейные), детские эпилептические абсансы (пикнолепсию), эпилепсию с большими судорожными припадками при пробуждении, абсанс-эпилепсию, миоклоническую эпилепсию (импульсивный малый припадок) и неспецифические атонические, клонические, миоклонические, тонические, тонико-клонические эпилептические припадки.

Дополнительные примеры эпилепсии, которую можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают, без ограничений, эпилепсию с миоклоническими абсансами, миоклонически-астатическими припадками, детские спазмы, синдром Леннокса - Гасто, Салаамов тик, симптоматическую раннюю миоклоническую энцефалопатию, синдром Уэста, малые и большие судорожные припадки; эпилептический статус.

Примеры болевого синдрома включают, без ограничений, болевые расстройства, связанные с психологическими факторами, такие как устойчивые соматоформные расстройства; острую, хроническую и хроническую неустраняемую боль, головную боль; острую и хроническую боль, связанную с психологическими процессами и физическими расстройствами, включая, без ограничений, боль в спине, зубную боль, боль в животе, боль в пояснице, боль в суставах; острую и хроническую боль, которая связана с заболеваниями скелетно-мышечной системы и соединительной ткани, включая, без ограничений, ревматизм, миалгию, невралгию и фибромиалгию; острую и хроническую боль, которая связана с расстройствами нервов, нервных корешков и сплетений, такими как тригеминальная невралгия, постгерпетическая невралгия, синдром фантомной конечности с болью, кистевой туннельный синдром, поражение седалищного нерва, диабетическая мононейропатия; острую и хроническую боль, которая связана с полинейропатиями и другими расстройствами периферической нервной системы, такими как врожденная и идиопатическая нейропатия, воспалительная полинейропатия, лекарственная, алкогольная или токсическая полинейропатия, полинейропатия при неопластическом заболевании, диабетическая полинейропатия.

Примеры заболеваний, которые включают формы нейродегенерации, включают, без ограничений, острую нейродегенерацию, такую как внутричерепные повреждения головного мозга, такие как инсульт, диффузные и локальные повреждения головного мозга, эпидуральное, субдуральное и субарахноидальное кровоизлияние и хроническая нейродегенерация, такая как болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз и БАС.

Примеры цереброваскулярных заболеваний включают, без ограничений, субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое кровоизлияние и другие нетравматические внутричерепные кровоизлияния, инфаркт мозга, инсульт, окклюзию и стеноз прецеребральной и церебральной артерий, не приводящие к инфаркту мозга, рассечение церебральных артерий, аневризм сосудов головного мозга, церебральный атеросклероз, прогрессирующую сосудистую лейкоэнцефалопатию, гипертензивную энцефалопатию, непиогенный тромбоз внутричерепных венозных сосудов, церебральный артериит, церебральную амилоидную ангиопатию и осложнения цереброваскулярных заболеваний.

В некоторых вариантах осуществления введение соединения изобретения или его фармацевтически приемлемой соли эффективно предотвращает заболевание; например предотвращает заболевание, состояние или расстройство у субъекта, который может быть предрасположен к развитию заболевания, состояния или расстройства, но еще не испытывает или не имеет признаков патологии или симптоматики заболевания.

Дополнительные варианты осуществления, признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и практического осуществления изобретения.

Изобретение можно в более полной мере оценивать с использованием ссылки на нижеследующее описание, включающее следующие определения терминов и заключительные примеры. Для краткости описания всех цитируемых в настоящем описании публикаций, включая патенты, включено в настоящее описание описание путем ссылки.

В настоящем документе термины "включающий в себя", "содержащий", "состоящий из" применяют в их открытом значении, не имеющем ограничительного характера.

Термин "алкил" относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода в цепи. Примеры алкильных групп включают в себя метил (Me, который так-

же может быть структурно обозначен символом /), этил (Et), н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил и группы, которые в свете общепринятых знаний и изложенных в настоящей заявке представлений могут считаться эквивалентными одному из вышеприведенных примеров. В настоящем документе термин "C<sub>1-4</sub>алкил" относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода в цепи. В настоящем документе термин "C<sub>1-6</sub>алкил" относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 6 атомов углерода в цепи.

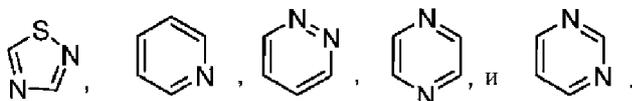
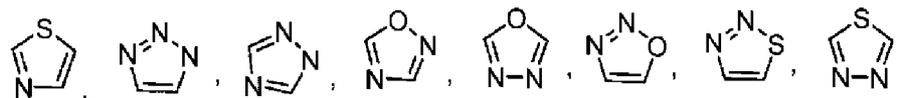
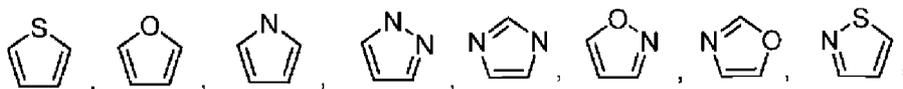
Термин "арил" относится к моноциклическому, ароматическому карбоциклу (кольцевой структуре, все атомы кольца которой являются атомами углерода), имеющему 6 атомов на кольцо. (Атомы углерода арильных групп являются sp<sup>2</sup>-гибридизованными.)

Термин "фенил" представляет собой следующую функциональную группу:



Термин "тиенил" представляет собой следующую функциональную группу:

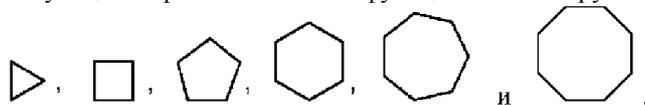
Термин "гетероарил" означает моноциклический или конденсированный бициклический гетероцикл (кольцевую структуру, в кольце которой содержатся атомы, выбранные из атомов углерода, и до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы), содержащий от 3 до 9 атомов кольца на гетероцикл. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают в себя следующие объекты в форме соответствующим образом связанных функциональных групп:



Специалисты в данной области определяют, что перечисленные или проиллюстрированные выше гетероарильные, циклоалкильные, арильные и гетероциклоалкильные группы не исчерпывают все возможности и в рамках этих определенных терминов можно также выбрать дополнительные типы.

Термин "циано" обозначает группу -CN.

Термин "циклоалкил" означает насыщенный или частично насыщенный моноциклический, конденсированный полициклический или спирополициклический карбоцикл, содержащий от 3 до 12 кольцевых атомов на карбоцикл. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают в себя следующие объекты в форме соответствующим образом связанных функциональных групп:



Термин "галоген" означает хлор, фтор, бром или иод.

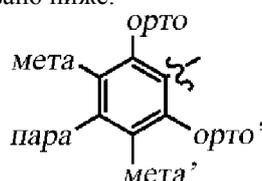
Термины "пергалогеналкил" или "галогеналкил" относятся к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода в цепи и атомы водорода, необязательно замещенные атомами галогенов. В настоящем документе термин "C<sub>1-4</sub>галогеналкил" относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 4 атомов углерода в цепи и атомы водорода, необязательно замещающих атомы водорода атомами галогенов. В настоящем документе термин "C<sub>1-6</sub>галогеналкил" относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода в цепи и атомы водорода, необязательно замещающих атомы водорода атомами галогенов. Примеры "пергалогеналкил", "галогеналкил" групп включают в себя трифторметил (CF<sub>3</sub>), дифторметил (CF<sub>2</sub>H), монофторметил (CH<sub>2</sub>F), пентафторэтил (CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), тетрафторэтил (CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), монофторэтил (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F), трифторэтил (CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), тетрафтортрифторметилэтил (-CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) и группы, которые в свете общепринятых знаний, ожидаемых от специалиста в данной области, и приведенных в настоящем документе представлений, могут считаться эквивалентными одному из вышеприведенных примеров.

Термин "пергалогеналкокси" или "галогеналкокси" относится к алкокси группе с линейной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода в цепи и атомы водорода, необязательно замещенные атомами галогенов. Примеры пергалогеналкоксильных групп включают в себя трифторметок-

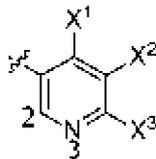
сильные ( $\text{OCF}_3$ ), дифторметоксильные ( $\text{OCF}_2\text{H}$ ), монофторметоксильные ( $\text{OCH}_2\text{F}$ ), монофторэтоксильные ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ), пentaфторэтоксильные ( $\text{OCF}_2\text{CF}_3$ ), тетрафторэтоксильные ( $\text{OCHF}_2\text{CF}_3$ ), трифторэтоксильные ( $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ), тетрафтортрифторметилэтоксильные ( $-\text{OCF}(\text{CF}_3)_2$ ) группы и группы, которые в свете общепринятых знаний, ожидаемых от специалиста в данной области и приведенных в настоящей заявке представлений, могут считаться эквивалентными любому из вышеприведенных примеров.

Термин "замещенный" означает, что указанная группа или функциональная группа имеет один или более заместителей. Термин "незамещенный" означает, что указанная группа не имеет заместителей. Термин "необязательно замещенный" означает, что указанная группа не имеет заместителей или имеет один или более заместителей. Если термин "замещенный" применяется для описания структурной системы, это означает, что замещение происходит в любом положении системы, допускаемом валентностью. Когда для указанной группы или функциональной группы явно не указано, что она является необязательно замещенной или замещенной некоторым указанным заместителем, подразумевается, что такая группа или функциональная группа является незамещенной.

Термины "пара", "мета" и "орто" имеют значения, известные в данной области. Так, например, полностью замещенная фенильная группа имеет заместители на обоих "орто" (о) положениях, расположенных смежно с точкой прикрепления фенильного кольца, обоих "мета" (м) положениях и одном "пара" (п) положении напротив точки прикрепления. Для дополнительного уточнения положения заместителей в фенильном кольце 2 разных орто-положения будут обозначены как орто- и орто'-, а 2 разных мета-положения - как мета- и мета'-, как показано ниже.



При ссылке на заместители в пиридинильной группе термины "пара", "мета" и "орто" относятся к размещению заместителя по отношению к точке прикрепления на пиридинильном кольце. Например, структура ниже описана как 3-пиридил с заместителем X в орто-положении, заместителем X в мета-положении и заместителем X<sup>3</sup> в пара-положении:



Для обеспечения большей краткости описания некоторые количественные выражения, приведенные в настоящем документе, не уточняются с использованием термина "около". Подразумевается, что, независимо от того, применяется ли модификатор "около" явным образом или нет, каждое численное значение, приводимое в настоящем документе, относится к конкретному приведенному значению, а также к приближению к данному приведенному значению, которое может быть разумным образом оценено на основании обычных знаний в данной области, включая эквиваленты и приближения, связанные с условиями проведения эксперимента и/или измерения для такого приведенного значения. При указании выхода в процентах такой выход относится к массе вещества, для которого указывается выход, по отношению к максимально достижимому количеству данного вещества в конкретных стехиометрических условиях. Если не указано иное, все приводимые в процентах концентрации относятся к массовым соотношениям.

Термины "буферный раствор" или "забуференный раствор" применяют в настоящем документе как взаимозаменяемые в соответствии с их стандартным значением. Буферные растворы применяют для контроля показателя pH среды, и их выбор, применение и функции известны обычным специалистам в данной области. См., например, публикацию G.D. Considine, ed., Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry, p. 261, 5<sup>th</sup> ed. (2005), в которой, в частности, описаны буферные растворы, а также отношение концентраций буферных компонентов к pH буферного раствора. Например, забуференный раствор получают путем добавления  $\text{MgSO}_4$  и  $\text{NaHCO}_3$  к раствору в соотношении 10:1 мас./мас., для поддержания pH раствора на значении около 7,5.

Любая из приведенных в настоящем документе формул предназначена для представления как соединений со структурами, показанными данной структурной формулой, так и определенных вариаций или форм таких структур. В частности, соединения любой приведенной в настоящем документе формулы могут иметь асимметрические центры и, следовательно, существовать в различных энантиомерных формах. Все оптические изомеры соединений общей формулы и их смеси считаются представленными в рамках объема данной формулы. Таким образом, любая приведенная в настоящем документе формула предназначена для обозначения рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм, одной или более атропизомерных форм и их смесей. Определенные структуры мо-

гут дополнительно существовать в виде геометрических изомеров (например, цис- и транс-изомеры), как таутомеры или как атропизомеры.

Кроме того, следует понимать, что соединения, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но различаются по характеру или последовательности присоединения их атомов или расположению этих атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые различаются по расположению своих атомов в пространстве, называются "".

Стереизомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга, называются "диастереомерами", а те из них, которые являются зеркальными отображениями, не совпадающими при наложении друг на друга, называются "энантиомерами". Например, если у соединения есть асимметрический центр, оно связано с четырьмя разными группами, и возможна пара энантиомеров. Можно характеризовать энантиомер абсолютной конфигурацией его асимметричного центра, и его описывают правилами R- и S-последовательности Кана и Прелога или по направлению, в котором молекула вращает плоскость поляризованного света, которое обозначают как правое вращение или левое вращение (т. е. как (+)- или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде самостоятельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные доли энантиомеров, называется "рацемической смесью".

Термин "таутомеры" относится к соединениям, которые представляют собой взаимозаменяемые формы структуры определенного соединения и различаются по смещению атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут находиться в равновесии за счет перемещения  $\pi$ -электронов и атома (как правило, атома Н). Например, енолы и кетоны являются таутомерами, поскольку они быстро превращаются друг в друга при обработке кислотой или основанием. Другим примером таутомерии являются кислото- и нитроформы фенилнитрометана, которые аналогичным образом образуются путем обработки кислотой или основанием.

Таутомерные формы могут иметь отношение к достижению оптимальной химической активности и биологической активности интересующего соединения.

Соединения данного изобретения могут иметь один или более асимметричных центров; таким образом, возможно получение таких соединений в качестве отдельных (R)-или (S)-изомеров или их смесей.

Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает в себя как отдельные энантиомеры, так и их смеси (рацемические или другие). Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области.

Некоторые примеры содержат химические структуры, которые изображены в виде абсолютного энантиомера, но они предназначены для указания энантиомерно чистого вещества неизвестной конфигурации. В этих случаях (R\*) или (S\*), применяемые в названии, указывают на то, что абсолютная стереохимия соответствующего стереоцентра неизвестна. Таким образом, соединение, обозначенное как (R\*), относится к энантиомерно чистому соединению с абсолютной конфигурацией либо (R), либо (S). Когда абсолютная стереохимия была подтверждена, структуры именуется с применением (R) и (S).

Символы  и  применяются для обозначения одинакового пространственного расположения в описанных в настоящем документе химических структурах. Аналогично символы  и  применяются для обозначения одинакового пространственного расположения в описанных в настоящем документе химических структурах.

Кроме того, каждая приведенная в настоящем документе формула помимо собственно соединений также включает их гидраты, сольваты и полиморфы, а также их смеси, даже если такие формы не указаны явным образом. Некоторые соединения формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) или фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) могут быть получены в виде сольватов. Сольваты включают в себя формы, образуемые в результате взаимодействия или комплексообразования соединений изобретения с одним или более растворителями либо в виде раствора, либо в виде твердой или кристаллической формы. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой воду, а сольваты являются гидратами. Кроме того, некоторые кристаллические формы соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) или фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) могут быть получены в виде сокристаллов. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) были получены в кристаллической форме. В других вариантах осуществления кристаллические формы соединений формулы (I) были кубическими по своей природе. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) были получены в кристаллической форме. В других вариантах осуществления соединения формулы (I) были получены в виде одной из нескольких полиморфных форм, в виде смеси кристаллических форм, в виде полиморфной формы или в аморфной форме. В других вариантах осуществления соединения формулы (I) в растворе осуществляют переход из одной кристаллической и/или полиморфной формы в другую и обратно.

Упоминание соединения в настоящем документе означает ссылку на любое из следующего: (а) буквально указанную форму такого соединения и (b) любую из форм такого соединения в той среде, где соединение находится на момент упоминания. Например, упоминание в настоящем документе такого соединения, как R-COОН, включает ссылку на любую из следующих форм, например R-COОН<sub>(тв.)</sub>, R-

$\text{COOH}_{(\text{раств.})}$  и  $\text{R-COO}^-_{(\text{раств.})}$ . В этом примере  $\text{R-COOH}_{(\text{тв.})}$  относится к твердому соединению и может, например, содержаться в таблетке или какой-либо другой твердой фармацевтической композиции или препарате;  $\text{R-COOH}_{(\text{раств.})}$  относится к недиссоциированной форме соединения в растворителе;  $\text{R-COO}^-_{(\text{раств.})}$  относится к диссоциированной форме соединения в растворителе, такой как диссоциированная форма соединения в водной среде, независимо от того, получена ли диссоциированная форма из  $\text{R-COOH}$ , его соли или любой другого вещества, которое дает  $\text{R-COO}^-$  после диссоциации в рассматриваемой среде. В другом примере такое выражение, как "действие вещества на соединение формулы  $\text{R-COOH}$ ", означает действие такого вещества на форму или формы соединения  $\text{R-COOH}$ , которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется такое воздействие. В еще одном примере такое выражение, как "реакция вещества с соединением формулы  $\text{R-COOH}$ ", относится к реакции: (а) такого вещества в соответствующей химической форме или формах, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется описываемая реакция; с (б) соответствующей химической формой или формами соединения  $\text{R-COOH}$ , которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется такая реакция. Таким образом, если такое вещество находится, например, в водной среде, подразумевается, что соединение  $\text{R-COOH}$  находится в той же среде и, следовательно, на такое вещество действуют такие формы, как  $\text{R-COOH}_{(\text{водн.})}$  и/или  $\text{R-COO}^-_{(\text{водн.})}$ , где нижний индекс "(водн.)" означает "водный" в соответствии с его общепринятым значением в химии и биохимии. В этих примерах номенклатуры выбрали функциональную группу карбоновой кислоты; однако этот выбор не является сознательным ограничением, а является всего лишь иллюстрацией. Подразумевается, что аналогичные примеры могут быть приведены и для иных функциональных групп, включая, без ограничений, такие группы, как гидроксильная группа, азотные основные группы, например, как в аминах, а также любые другие группы, которые известным образом взаимодействуют или перестраиваются в содержащей соединение среде. Такие взаимодействия и перестройки включают, без ограничений, диссоциацию, ассоциацию, таутомерию, сольволиз, включая гидролиз, сольватацию, включая гидратацию, протонирование и депротонирование. В настоящем документе не приводятся дальнейшие примеры в этой связи, поскольку эти взаимодействия и перестройки в каждой конкретной среде хорошо известны любому специалисту в данной области.

В другом примере цвиттерионное соединение в настоящем документе включено путем ссылки на соединение, которое может образовывать цвиттерион, даже если оно явно не упоминается в своей цвиттерионной форме. Такие термины, как "цвиттерион", "цвиттерионы", а также их синонимы "цвиттерионное (-ые) соединение (-я)", являются стандартными рекомендованными ИЮПАК терминами, которые хорошо известны и входят в стандартные наборы определенных научных названий. В этой связи термину "цвиттерион" присвоен уникальный идентификатор CHEBI:27369 в Словаре химических объектов биологического интереса (ChEBI). Как по существу хорошо известно, цвиттерион или цвиттерионное соединение представляет собой нейтральное соединение, имеющее формальные единичные заряды противоположных знаков. Иногда для этих соединений также применяется термин "внутренние соли". В других источниках эти соединения называются "диполярными ионами", хотя в некоторых источниках последний термин считается неправильным. В качестве конкретного примера аминоктановая кислота (аминокислота глицин) имеет формулу  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$  и в некоторых средах (в данном случае в нейтральной среде) существует в форме цвиттериона  $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$ . Цвиттерионы, цвиттерионные соединения, внутренние соли и диполярные ионы в известных и хорошо обоснованных значениях перечисленных терминов относятся к объему данного изобретения, как без труда определит специалист в данной области. Поскольку нет необходимости называть каждый отдельный вариант осуществления, который может представить себе специалист в данной области, в настоящем документе не приводятся явно структуры цвиттерионных соединений, родственных соединениям настоящего изобретения. Однако все такие структуры являются частью вариантов осуществления настоящего изобретения. В настоящем документе отсутствуют дополнительные примеры в этой связи, поскольку возможные взаимодействия и перестройки в каждой конкретной среде, приводящие к различным формам каждого конкретного соединения, хорошо известны специалисту в данной области.

Любая из приведенных в настоящем документе формул также представляет как немеченные, так и меченные изотопами формы соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, показанные представленными в настоящем документе формулами, при этом исключение заключается в замещении одного или более атомов атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. К изотопам, которые могут входить в состав рассматриваемых в изобретении соединений, относятся изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и иода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$  соответственно. Такие меченные изотопами соединения можно использовать в метаболических исследованиях (предпочтительно с  $\text{C}$ ), кинетических исследованиях реакций (например, с дейтерием (т.е.  $\text{D}$  или  $^2\text{H}$ ); или тритием (т.е.  $\text{T}$  или  $^3\text{H}$ )), способах обнаружения или визуализации [таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)], включая анализы распределения лекарств или субстратов в тканях, или при радиотерапии пациентов. В частности, соединения, меченные  $^{18}\text{F}$  или  $^{11}\text{C}$ , могут оказаться особенно предпочтительными для исследований способами ПЭТ или ОФЭКТ. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е.  $^2\text{H}$ ), может дополнительно обеспечивать определенные лечебные

преимущества вследствие большей метаболической стабильности соединений, например большего периода полужизни *in vivo* или сниженной необходимой дозировки. Соединения настоящего изобретения, меченные изотопами, и их пролекарства можно по существу получать путем проведения процедур, описанных ниже в схемах или в примерах и способах приготовления, которые описаны ниже, путем замещения легкодоступного реагента, не содержащего меченных изотопами атомов, реагентом с меченными изотопами атомами.

При описании любой приведенной в настоящем документе формулы выбор конкретной функциональной группы из списка возможных вариантов для указанной переменной не означает определение такого выбора варианта для переменной в других формулах. Иными словами, если какая-либо переменная присутствует в формуле более чем в одном месте, то выбор варианта из указанного списка в одном месте не зависит от выбора варианта для той же переменной в другом месте формулы, если не указано иное.

В соответствии с приведенными выше соображениями по обозначению заместителей и используемой номенклатуре подразумевается, что в настоящем документе явное упоминание некоторого набора возможностей означает, при наличии химического смысла и если не указано иное, независимую ссылку на все возможные варианты осуществления такого набора, а также ссылку на все и каждый возможный вариант осуществления подмножеств явно указанного набора возможных вариантов.

В качестве первого примера терминологии заместителей, если заместитель  $S^1_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_1$  и  $S_2$ , а заместитель  $S^2_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_3$  и  $S_4$ , эти обозначения относятся к вариантам осуществления данного изобретения, приведенным в соответствии с вариантами, где  $S^1_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_1$ , а  $S^2_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_3$ ;  $S^1_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_1$ , а  $S^2_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_4$ ;

$S^1_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_2$ , а  $S^2_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_3$ ;  $S^1_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_2$ , а  $S^2_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_4$ ; а также эквивалентам каждого из таких вариантов. Более краткую терминологию " $S^1_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_1$  и  $S_2$ , а  $S^2_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_3$  и  $S_4$ " соответственно применяют в настоящем документе для краткости, а не для ограничения. Приведенный выше первый пример по используемой для обозначения заместителей терминологии, данный в общих терминах, предназначен для иллюстрации различных вариантов обозначений заместителей, описанных в настоящем документе. Описанные выше в настоящем документе условные обозначения для заместителей относятся, где это применимо, к таким членам, как R, R<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, HAL, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, L, n, het и кольцу A и любому другому общему обозначению заместителя, используемому в настоящем документе.

Более того, если для любого элемента химической структуры или заместителя приводится более одного обозначения, варианты осуществления настоящего изобретения содержат различные, принимаемые независимо, сочетания вариантов из перечисленных обозначений, а также их эквиваленты. В качестве второго примера терминологии заместителей, если в данном документе описано, что если заместитель  $S_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_1$ ,  $S_2$  и  $S_3$ , то этот перечень относится к вариантам осуществления данного изобретения, для которых  $S_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_1$ ;  $S_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_2$ ;  $S_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_3$ ;  $S_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_1$  и  $S_2$ ;  $S_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_1$  и  $S_3$ ;  $S_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_2$  и  $S_3$ ;  $S_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_1$ ,  $S_2$  и  $S_3$ ; и  $S_{\text{пример}}$  представляет собой любой эквивалент каждого из этих вариантов. Для краткости изложения, но не с целью ограничения, в настоящем документе соответственно применяется сокращенная терминология: " $S_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_1$ ,  $S_2$  и  $S_3$ ". Приведенный выше второй пример по используемой для обозначения заместителей терминологии, данный в общих терминах, предназначен для иллюстрации различных вариантов обозначения заместителей, описанных в настоящем документе. Описанные выше в настоящем документе условные обозначения для заместителей относятся, где это применимо, к таким членам, как R, R<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, HAL, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, L, n, het и кольцу A и любому другому общему обозначению заместителя, используемому в настоящем документе.

Предполагается, что номенклатура  $C_{i,j}$ , где  $j > i$ , используемая в настоящем документе для обозначения класса заместителей, предназначена для указания вариантов осуществления настоящего изобретения, для которых индивидуально реализовано каждое и все возможные количества атомов углерода от  $i$  до  $j$ , включая  $i$  и  $j$ . В качестве примера термин  $C_{1-4}$  относится независимо к вариантам осуществления, в которых имеется один атом углерода ( $C_1$ ), вариантам осуществления, в которых имеются два атома углерода ( $C_2$ ), вариантам осуществления, в которых имеются три атома углерода ( $C_3$ ), и вариантам осуществления, в которых имеются четыре атома углерода ( $C_4$ ).

Термин  $C_{n-m}$  алкил относится к прямой или разветвленной алифатической цепи с общим числом атомов углерода  $N$  в цепи, удовлетворяющим условию  $n \leq N \leq m$ , где  $m > n$ . Любой двухвалентный заместитель, указанный в настоящем документе, включает различные возможные варианты присоединения, если допустимо более одного такого варианта. Например, упоминание двухвалентного заместителя -A-B-, где  $A \neq B$ , в настоящем документе относится к такому двухвалентному заместителю, где A присоединен к первому замещаемому элементу, а B присоединен ко второму замещаемому элементу, а так-

же к такому двухвалентному заместителю, где А присоединен ко второму замещаемому элементу, а фрагмент В присоединен к первому замещаемому элементу.

Изобретение включает также фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)), предпочтительно из тех, которые описаны выше, и из тех указанных соединений, примеры которых приведены в настоящей заявке, и способы лечения с применением таких солей.

Термин "фармацевтически приемлемый" означает утвержденный или одобренный регуляторным органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим органом в странах помимо Соединенных Штатов или приведенный в Фармакопее США или других общепризнанных фармакопеех с целью использования для животных и, что более конкретно, для человека.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль свободной кислоты или основания соединений, представленных формулой (I) (а также формул (IA) и (IB)), которые являются нетоксичными, биологически переносимыми или иным образом биологически приемлемыми для введения субъекту. Данное вещество должно обладать требуемой фармакологической активностью исходного соединения. В общем случае смотрите G.S. Paulekuhn, et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci., 1977, 66:1-19, and Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли, которые имеют фармакологический эффект и приемлемы для контакта с тканями пациентов без ненадлежащей раздражающей, токсической или аллергической реакции. Соединение формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) может иметь в достаточной степени кислую группу, в достаточной степени основную группу или оба типа функциональных групп, и, соответственно, вступать в реакцию с рядом неорганических или органических оснований, а также неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксibenзоаты, фталаты, сульфонаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, у-гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

Когда соединение формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) содержит азотистое основание, требуемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым соответствующим способом, доступным в данной области техники. Например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т.п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изэтионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловой кислотой, такой как глюкуроновая кислота или галактуронозная кислота, альфа-гидроксикислотой, такой как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислотой, такой как аспарагиновая кислота, глутаровая или глутаминовая кислота, ароматической кислотой, такой как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфонозой кислотой, такой как лаурилсульфонозная кислота, р-толуолсульфонозная кислота, метансульфонозная кислота, этансульфонозная кислота, любой совместимой смесью кислот, таких как приведенные в примерах настоящего документа, и любой другой кислотой или смесью кислот, которые рассматриваются как эквивалентные или приемлемые заменители в свете обычного уровня знаний в данной технологии.

Когда соединение формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) является кислотой, такой как карбоновая кислота или сульфонозная кислота, требуемую фармацевтически приемлемую соль можно получить по любому соответствующему способу, например, с помощью обработки свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла, гидроксид щелочноземельного металла, любая совместимая смесь оснований, таких как приведенные в настоящей заявке в примерах, и любого другого основания и их смеси, которые рассматриваются как эквивалентные или приемлемые заменители в свете обычного уровня знаний в данной технологии. Типичные примеры соответствующих солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как N-метил-D-глюкамин, лизин, холин, глицин и аргинин, аммониевые соли, карбонаты, бикарбонаты, соли первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как трометамин, бензиламини, пирролидины, пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли, производные натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Изобретение также относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) и способам лечения с применением таких фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин "пролекарство" означает предшественника обозначенного соединения, который после введения субъекту обеспечивает соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или под воздействием физиологических условий (например, пролекарство при приведении к физиологическому значению pH преобразуется в соединение формулы (I)). Термин "фармацевтически приемлемое пролекарство" означает пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически приемлемым для введения субъекту. Иллюстративные процедуры отбора и приготовления приемлемых производных пролекарств описаны, например, в публикации "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Примеры пролекарств включают в себя соединения, имеющие аминокислотный остаток, или полипептидную цепочку из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков, ковалентно связанных амидной или эфирной связью со свободной амина-, гидроксид- или карбоксигруппой соединения формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)). Примеры аминокислотных остатков включают в себя двадцать встречающихся в природных условиях аминокислот, которые обычно обозначают тремя буквами, а также 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионин-сульфон.

Дополнительные типы пролекарств могут быть получены, например, при использовании свободных карбоксильных групп структур формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) для получения амидных производных или алкил-содержащих сложноэфирных производных. Примеры амидов включают в себя те, что получены от аммония, первичные C<sub>1-6</sub>-алкиламины и вторичные ди(C<sub>1-6</sub>-алкил)амины. Вторичные амины включают в себя функциональные группы с 5- или 6-членным гетероциклоалкильным или гетероарильным кольцом. Примеры амидов включают в себя те, что являются производными аммония, C<sub>1-3</sub>-алкил первичные амины и ди(C<sub>1-2</sub>-алкил)амины. Примеры сложных эфиров изобретения включают в себя сложные эфиры C<sub>1-7</sub>-алкила, C<sub>5-7</sub>-дихлоалкила, фенила и фенил(C<sub>1-6</sub>-алкила). Предпочтительные сложные эфиры включают в себя сложные метиловые эфиры. Пролкарства можно также получать путем использования свободных гидроксигрупп для получения производных с применением групп, включая гемисукцинаты, сложные фосфатные эфиры, диметиламиноацетаты и фосфорилоксиметилоксикарбонилы, следуя процедурам, таким как описанные в публикации Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 79, 115-130. Можно также обеспечивать пролекарства за счет карбаматных производных гидроксид- и аминогрупп. Для получения пролекарств можно также использовать карбонатные производные, сложные сульфатные эфиры и сложные сульфатные эфиры гидроксигрупп. Кроме того, для создания пролекарств также используют получение производных гидроксигрупп в виде (алкокси)метил- и (ацилокси)этиловых сложных эфиров, причем ацильная группа может быть алкиловым сложным эфиром, необязательно замещенным одним или более эфирными, аминными или карбоксильными функциональными группами, или при этом ацильная группа представляет собой сложный эфир аминокислоты, как указано выше. Пролкарства этого типа можно получать в соответствии с описанием, приведенным в публикации Robinson et al., *J Med Chem.* 1996, 39 (1), 10-18. Свободные амины можно также получать в виде амидов, сульфонамидов или фосфонамидов. В структуру всех этих функциональных групп пролекарств могут входить дополнительные группы, включая простые эфирные, амина и карбоксильные функциональные группы.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически активным метаболитам соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)), которые также могут применяться в способах данного изобретения. Термин "фармацевтически активный метаболит" означает фармакологически активный продукт метаболизма в организме соединения формулы (I) (а также формул (IA) и (IB), если применимо) или его соли. Пролкарства и активные метаболиты соединения можно определять с помощью обычных методов, известных или доступных в данной области. См., например, публикации Bertolini, et al., *J Med Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J Pharm Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv Drug Res.* 1984, 13, 224-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); и Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Соединения формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые пролекарства и фармацевтически активные метаболиты по данному изобретению приемлемы в качестве модуляторов GluN2B-рецептора в способах данного изобретения. Будучи такими модуляторами, соединения могут функционировать как антагонисты, агонисты или обратные агонисты. Термин "модуляторы" включает в себя как ингибиторы, так и активаторы, при этом термин "ингибиторы" относится к соединениям, которые снижают, блокируют, деактивируют, десенсибилизируют или понижают уровень экспрессии или активности рецепторов GluN2B, а "активаторы" представляют собой соединения, которые увеличивают, активируют, облегчают, сенсibiliзируют или повышают уровень экспрессии или активность рецепторов GluN2B.

В настоящем документе термин "лечить" или "лечение" относится к назначению активного агента

или композиции изобретения субъекту с целью терапевтического или профилактического благоприятного влияния посредством модуляции активности рецептора GluN2B. Лечение включает в себя обращение течения, облегчение, ослабление, замедление прогрессирующего, уменьшение чувствительности или предотвращение заболевания, расстройства или состояния или одного или более симптомов такого заболевания, расстройства или состояния, обусловленных модуляцией активности рецептора GluN2B. Термин "пациент" относится к млекопитающему пациенту, требующему такого лечения, такому как человек.

Соответственно, изобретение относится к способам применения описанных в настоящем документе соединений для лечения субъектов, страдающих от или имеющих диагностированное заболевание, расстройство или состояние, обусловленное активностью рецептора GluN2B, такое как биполярное расстройство I типа депрессивной, гипоманиакальной, маниакальной и смешанной форм; биполярное расстройство II типа; депрессивные расстройства, такие как одиночный депрессивный эпизод или рецидивирующее большое депрессивное расстройство, малое депрессивное расстройство, резистентная к лечению депрессия, послеродовое депрессивное расстройство, деструктивное расстройство дисрегуляции настроения, депрессивные расстройства с психотическими симптомами; устойчивые расстройства настроения, такие как циклотимия, дистимия, эутимия; и предменструальное дисфорическое расстройство; тревожные расстройства, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство с агорафобией или без нее, специфическая фобия, социальное тревожное расстройство, хронические тревожные расстройства; обсессивно-компульсивное расстройство; реакцию на тяжелый стресс и расстройства адаптации, такие как посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР); другие невротические расстройства, такие как синдром деперсонализации-дереализации; первазивные расстройства развития, включая, без ограничений, синдром Аспергера и синдром Ретта, аутические расстройства, детский аутизм и гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями, специфическое расстройство развития моторной функции, специфические расстройства развития учебных навыков; постнатальная (послеродовая) и предродовая депрессия; расстройства приема пищи, включая, без ограничений, нервную анорексию, нервную булимию, извращение вкуса и психогенное переедание; болезнь Паркинсона; вторичный паркинсонизм, такой как постэнцефалитный паркинсонизм; другие расстройства с синдромом паркинсонизма; деменцию с тельцами Леви; дегенеративные заболевания базальных ганглиев; другие экстрапирамидальные и двигательные расстройства, включая, без ограничений, тремор, эссенциальный тремор и лекарственный тремор, миоклонус, хорею и лекарственную хорею, лекарственные тики и тики органического происхождения, лекарственную острую дистонию, лекарственную позднюю дискинезию, L-ДОФА-индуцированную дискинезию; индуцированные нейролептиками двигательные расстройства, включая, без ограничений, злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), индуцированный нейролептиками паркинсонизм, индуцированную нейролептиками дискинезию с ранним началом или острую дискинезию, индуцированную нейролептиками острую дистонию, индуцированную нейролептиками острую акатизию, индуцированную нейролептиками позднюю дискинезию, индуцированный нейролептиками тремор; синдром беспокойных ног, синдром мышечной скованности; дистония, включая, без ограничений, фокальную дистонию, мультифокальную дистонию или сегментарную дистонию, торсионную дистонию, межполушарную, генерализованную и позднюю дистонию (индуцированную психофармакологическими лекарственными средствами). Фокальная дистония включает цервикальную дистонию (кривошею), блефароспазм (смыкание века), дистонию конечностей (спазмы в конечностях, например писчий спазм), оромандибулярную дистонию и спазматическую дисфонию (спазм голосовой связки); эпилепсию, включая локализованную (фокальную) (парциальную) идиопатическую эпилепсию и эпилептические синдромы с судорожными припадками с локализованным началом, локализованную (фокальную) (парциальную) симптоматическую эпилепсию и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками, локализованную (фокальную) (парциальную) симптоматическую эпилепсию и эпилептические синдромы с комплексными парциальными припадками, генерализованную идиопатическую эпилепсию и эпилептические синдромы, включая, без ограничений, миоклоническую эпилепсию раннего детского возраста, неонатальные судороги (семейные), детские эпилептические абсансы (пикнолепсию), эпилепсию с большими судорожными припадками при пробуждении, абсанс-эпилепсию, миоклоническую эпилепсию (импульсивный малый припадок) и неспецифические атонические, клонические, миоклонические, тонические, тонико-клонические эпилептические припадки; эпилепсию с миоклоническими абсансами, миоклонически-астатическими припадками, детские спазмы, синдром Леннокса - Гасто, Салаамов тик, симптоматическую раннюю миоклоническую энцефалопатию, синдром Уэста, малые и большие судорожные припадки; эпилептический статус; устойчивые соматоформные расстройства; острую, хроническую и хроническую неустранимую боль, головную боль; острую и хроническую боль, связанную с психологическими процессами и физическими расстройствами, включая, без ограничений, боль в спине, зубную боль, боль в животе, боль в пояснице, боль в суставах; острую и хроническую боль, которая связана с заболеваниями скелетно-мышечной системы и соединительной ткани, включая, без ограничений, ревматизм, миалгию, невралгию и фибромиалгию; острую и хроническую боль, которая связана с расстройствами нервов, нервных корешков и сплетений, такими как тригеминальная невралгия, постгерпетическая невралгия, синдром фантомной конечности с болью, кистевой туннельный синдром, поражение седалищного нерва, диабетическая мононейропатия;

острую и хроническую боль, которая связана с полинейропатиями и другими расстройствами периферической нервной системы, такими как врожденная и идиопатическая нейропатия, воспалительная полинейропатия, лекарственная, алкогольная или токсическая полинейропатия, полинейропатия при неопластическом заболевании, диабетическая полинейропатия; и острую нейродегенерацию, такую как внутричерепные повреждения головного мозга, такие как инсульт, диффузные и локальные повреждения головного мозга, эпидуральное, субдуральное и субарахноидальное кровоизлияние и хроническая нейродегенерация, такая как болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз и БАС; субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое кровоизлияние и другие нетравматические внутричерепные кровоизлияния, инфаркт мозга, инсульт, окклюзия и стеноз прецеребральной и церебральной артерий, не приводящие к инфаркту мозга, рассечение церебральных артерий, аневризм сосудов головного мозга, церебральный атеросклероз, прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия, гипертензивная энцефалопатия, непиогенный тромбоз внутричерепных венозных сосудов, церебральный артериит, церебральная амилоидная ангиопатия и осложнения цереброваскулярных заболеваний; глаукому и другие нейропатии; деменции, сосудистую деменцию, деменцию с тельцами Леви, лобно-височную деменцию и деменцию при болезни, вызванной ВИЧ; головокружение и нистагм; звон в ушах; невропсихиатрическую системную красную волчанку; деструктивное расстройство дисрегуляции настроения; расстройство шизофренического спектра; и расстройства сна/пробуждения.

В способах лечения в соответствии с изобретением эффективное количество фармацевтического агента в соответствии с изобретением назначается субъекту, страдающему от заболевания, расстройства или состояния или имеющему их. Термин "эффективное количество" означает количество или дозировку, которые достаточны для достижения по существу желательного терапевтического или профилактического эффекта для пациентов, которым необходимо такое лечение при указанном заболевании, расстройстве или состоянии. Эффективные количества или дозы соединений настоящего изобретения можно устанавливать обычными способами, такими как моделирование, исследования с повышением дозы или клинические испытания, а также с учетом обычных факторов, например, таких как режим или способ применения или доставки лекарственного средства, фармакокинетика соединения, степень тяжести и течение заболевания, расстройства или состояния, предыдущее или текущее лечение субъекта, состояние здоровья и ответная реакция организма субъекта на лекарственное средство, а также оценка лечащего врача. Пример дозы находится в диапазоне от около 0,001 до около 200 мг соединения на кг массы тела субъекта в сутки, предпочтительно от около 0,05 до 100 мг/кг/сутки или от около 1 до 35 мг/кг/сутки в единичной или разделенной дозах (например, два раза/сут., три раза/сут., четыре раза/сут.). Для человека с массой тела 70 кг иллюстративный диапазон допустимой дозы составляет от около 0,05 до около 7 г/сут. или от около 0,2 до около 2,5 г/сут.

После улучшения состояния пациента, облегчения симптомов заболевания или расстройства можно корректировать дозу для профилактического или поддерживающего лечения. Например, дозировка, или частота введения, или и то и другое могут быть снижены в зависимости от симптомов до уровня, при котором поддерживается требуемый терапевтический или профилактический эффект. Разумеется, если проявления симптомов ослаблены до приемлемого уровня, лечение можно прекратить. Однако при рецидиве симптомов пациенту может потребоваться долговременное периодическое лечение.

Кроме того, активные агенты настоящего изобретения можно применять в комбинации с дополнительными активными компонентами для лечения перечисленных выше состояний. Дополнительные действующие вещества могут вводиться совместно с активным агентом соединений из таблицы 1 или входить в состав фармацевтической композиции с таким агентом в соответствии с изобретением. В одном примере осуществления упомянутые дополнительные активные компоненты представляют собой компоненты, для которых известна либо обнаружена эффективность в лечении состояний, расстройств или заболеваний, опосредуемых активностью GluN2B, такие как другой модулятор GluN2B или соединение с активностью против другой мишени, связанной с данным конкретным состоянием, расстройством или заболеванием. Комбинацию можно использовать для повышения эффективности (например, путем включения в комбинацию соединения, усиливающего действие или эффективность активного агента в соответствии с изобретением), снижения одного или более побочных эффектов или требуемой дозы активного агента в соответствии с изобретением.

Активные агенты настоящего изобретения используют самостоятельно или в комбинации с одним или более дополнительными активными компонентами для приготовления фармацевтических композиций настоящего изобретения. Фармацевтическая композиция изобретения содержит: (а) эффективное количество по меньшей мере одного активного агента в соответствии с настоящим изобретением; и (б) фармацевтически приемлемый эксципиент.

"Фармацевтически приемлемый эксципиент" означает вещество, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически приемлемым для введения субъекту, такое как инертное вещество, добавленное в фармакологическую композицию или иным образом использованное в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента и совместимое с ним. Примеры эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Формы доставки фармацевтических композиций, содержащих одну или более единиц дозирования активных агентов, можно получать с применением приемлемых фармацевтических эксципиентов и методик составления композиций, известных в настоящее время или доступных специалистам в данной области в будущем. Композиции можно вводить с применением способов, обладающих признаками изобретения, приемлемым путем доставки, например, перорально, парентерально, ректально, местно, через глаза или путем ингаляции.

Препарат может быть представлен в форме таблеток, капсул, саше, драже, порошков, гранул, пастилок, порошков для восстановления, жидких препаратов или суппозиториев. Композиции предпочтительно приготовлены для внутривенной инфузии, местного введения или перорального введения.

Для перорального введения соединения изобретения могут быть обеспечены в форме таблеток или капсул или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для получения композиций для перорального применения соединения можно вводить в состав с получением дозы, например, от около 0,05 до около 100 мг/кг в сутки, или от около 0,05 до около 35 мг/кг в сутки, или от около 0,1 до около 10 мг/кг в сутки. Например, суммарную суточную дозу от около 5 мг до 5 г в сутки можно получать путем введения дозы один, два, три или четыре раза в сутки.

Таблетки для перорального применения могут включать в себя соединение в соответствии с изобретением в смеси с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как инертные разбавители, агентов для улучшения распадаемости таблеток, связывающие агенты, смазывающие агенты, подслащающие агенты, ароматизирующие агенты, красящие агенты и консервирующие агенты. Приемлемые инертные наполнители включают в себя карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т.п. Примеры жидких эксципиентов для перорального применения включают в себя этанол, глицерин, воду и т.п. Приемлемыми разрыхляющими агентами являются крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), крахмалгликолят натрия, микрокристаллическая целлюлоза и альгиновая кислота. Связывающие агенты могут включать в себя крахмал и желатин. Смазывающий агент, при его наличии, может представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При необходимости таблетки могут быть покрыты таким материалом, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для отсрочки всасывания в желудочно-кишечном тракте, или они могут иметь кишечнорастворимое покрытие.

Капсулы для перорального введения включают в себя твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для получения твердых желатиновых капсул соединения изобретения можно смешивать с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы можно получать путем смешивания соединения изобретения с водой, маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, с жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов жирных кислот с короткой цепью, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Жидкости для перорального введения могут быть представлены в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или они могут быть лиофилизованы или представлены в сухом виде для восстановления водой или другой приемлемой несущей средой перед применением. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлозу, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель алюминия стеарата и т.п.); неводные несущие среды, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоат или сорбиновую кислоту); смазывающие агенты, такие как лецитин; и, при необходимости, ароматизирующие или красящие агенты.

Активные агенты данного изобретения также можно вводить непероральным образом. Например, можно составлять композиции для ректального введения в виде суппозитория. Для парентерального применения, включая внутривенное, внутримышечное, внутривнутрибрюшинное или подкожное, соединения изобретения могут быть представлены в виде стерильных водных растворов или суспензий, буферизованных до соответствующих рН и изотоничности, или в парентерально приемлемом масле. Приемлемые водные несущие среды включают в себя раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Такие формы будут представлены в форме стандартной однократной дозы, такой как ампулы или одноразовые устройства для инъекций, в многодозовой форме, такой как флаконы, из которых можно втягивать соответствующую дозу, или в твердой форме, или в форме предконцентрата, который можно использовать для получения составов для инъекций. Иллюстративные дозы для инфузии могут находиться в диапазоне от около 1 до 1000 мкг/кг/мин соединения, перемешанного с фармацевтическим носителем за время от нескольких минут до нескольких суток.

Для местного применения соединения можно смешивать с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,1% до около 10% лекарственного средства в несущей среде. В другом способе введения можно применять соединения изобретения в виде пластыря с составом для трансдермальной доставки.

В способах данного изобретения соединения изобретения можно альтернативно вводить путем ингаляции через нос или рот, например с помощью спрея с составом, также содержащем приемлемый носитель.

Ниже описаны примеры соединений, используемые в способах изобретения, путем ссылки на при-

веденные ниже иллюстративные схемы синтеза для их общего получения и последующие конкретные примеры. Как будет очевидно специалистам в данной области, для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы можно выбирать приемлемым образом так, чтобы требуемые заместители можно было проводить через схему реакции с защитой или без нее, в зависимости от ситуации, и получать требуемый продукт. Альтернативно может быть необходимо или желательно вместо желаемого заместителя вводить приемлемую группу, которую можно проводить через схему реакции, а затем при необходимости заменять на требуемый заместитель. Если не указано иное, все химические переменные определены, как указано выше со ссылкой на формулу (I). Реакции могут проводиться в промежутке между температурой плавления и температурой кипения растворителя с обратным холодильником и предпочтительно между 0°C и температурой кипения растворителя с обратным холодильником. Реакционные смеси можно нагревать традиционным способом или в микроволновой печи. Реакции можно также проводить в герметичных сосудах под давлением при температуре, которая выше обычной температуры кипения с обратным холодильником растворителя.

В настоящем документе используются представленные ниже аббревиатуры и сокращения.

Таблица 2

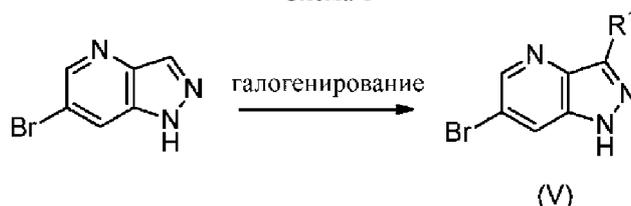
Термин	Сокращение
Водный	водн.
Атмосфера	атм
трет-Бутилкарбамоил	Вос
Уширенный	уш.
Диатомитовая земля	Celite <sup>®</sup>
Ионизация электрораспылением	ИЭР
Нормально-фазная хроматография на силикагеле	КФХ
GluNR2B *	GluN <sub>2B</sub> , NMDA-R2B, NR2B, hNR3
Граммы	г
Часы	ч
Высокоэффективная жидкостная хроматография	ВЭЖХ
Герц	Гц
Изопропиловый спирт	iPrOH, IPA
Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией	ЖХМС
Молярный	М
Отношение массы к заряду	m/z
Миллиграммы	мг
Минута	мин
Миллилитр	мл
Микролитр	мкл
Миллимоли	ммоль
Масс-спектрометрия	МС:
Нормальный	N
Ядерный магнитный резонанс	ЯМР
Частей на миллион	ч/млн
Осадок	ppt
Политетрафторэтилен	ПТФЭ
Время удерживания	R <sub>t</sub>
Комнатная температура	к. т.
Насыщенный	насыщ.
Сверхкритическая флюидная хроматография	СФХ
Температура	T
Тонкослойная хроматография	ТСХ
Объем в миллиметрах растворителя на грамм субстрата	V или объемы

\* (Collingridge, G.L., et al., Neuropharmacology, 2009, 56, 2-5).

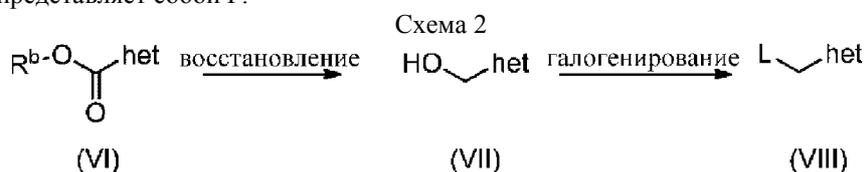
### Примеры получения

Ниже описаны примеры соединений, используемых в способах изобретения, путем ссылки на иллюстративные схемы синтеза для их общего получения, а также последующие конкретные примеры.

Схема 1



В соответствии со схемой 1 доступный в продаже или полученный синтетически 6-бром-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин галогенируют в условиях, которые известны специалисту в данной области, с образованием соединения формулы (V). Например, 6-бром-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин фторируют с использованием источника электрофильного фтора, такого как N-фторбензолсульфонимид (NFSI), N-фтор-*o*-бензолдисульфониимид (NFOBS) или 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабисцикло[2.2.2]октан бис-(тетрафторборат) (Selectfluor®), предпочтительно Selectfluor®; в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил (ACN) и т.п.; при температурах в диапазоне от 0 до 100°C; с образованием соединения формулы (V), где R<sup>1</sup> представляет собой F.



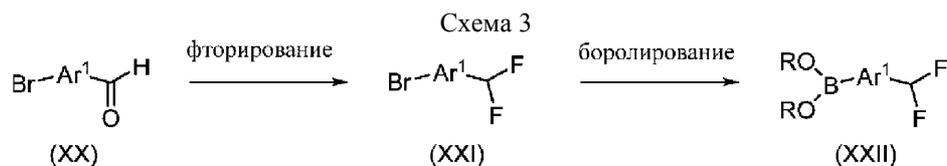
В соответствии со схемой 2 гетероциклическое метанольное соединение формулы (VII) получают путем восстановления доступного в продаже или полученного синтетическим путем гетероциклического производного карбоксилата, такого как сложный эфир формулы (VI), где het представляет собой необязательно замещенное пяти- или шестичленное гетероароматическое кольцо, содержащее один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; и R<sup>b</sup> представляет собой C<sub>1-2</sub> алкил. Например, соединение формулы (VI) взаимодействует с восстановителем, таким как боргидрид натрия, алюмогидрид лития, гидрид диизобутилалюминия и т.п.; в приемлемом растворителе, таком как этанол, THF, DCM и т.п.; для получения гетероциклического метанольного соединения формулы (VII).

Соединение формулы (VI), где het представляет собой пиридин, замещенный OH, дериватизируют до восстановления спиртового соединения формулы (VII). Например, этил 6-метилпиридазин-3-карбоксилат алкилируют хлордифторацетатом натрия, основанием, таким как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в подходящем растворителе, таком как DMF, при температуре около 100°C, чтобы получить метил-5-(дифторметокси)пиридин-3-карбоксилат. Соединение формулы (VI), где het представляет собой пиридин, замещенный (C=O)H, сначала дериватизируют, а затем восстанавливают до спирта. Например, метил-5-формилникотинат взаимодействует с трифторидом диэтиламиносеры в приемлемом растворителе, таком как ДХМ, с образованием метил-5-(дифторметил)пиридин-3-карбоксилата.

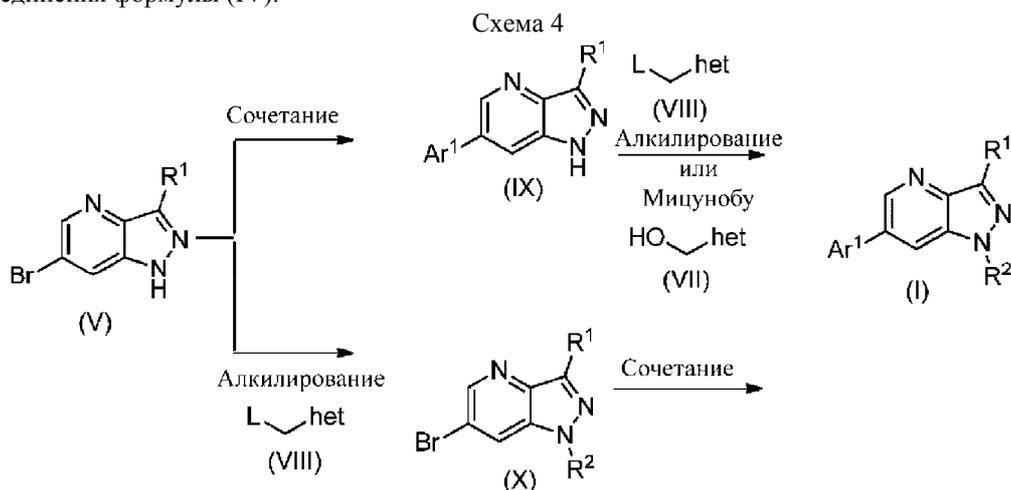
Доступное в продаже или получаемое синтетическим путем гетероциклическое метанольное соединение формулы (VII); где het представляет собой необязательно замещенное пяти- или шестичленное гетероароматическое кольцо, содержащее один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; галогенируют с использованием способов, известных специалисту в данной области, с получением соединения формулы (VIII), где L представляет собой Cl или Br. Например, соединение формулы (VII) хлорируют хлорирующим реагентом, таким как тионилхлорид; без примесей, в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан (DCM) и т.п.; при температурах в диапазоне от 0 до 75°C; с получением соединения формулы (VIII), где L представляет собой Cl.

В дополнительном примере соединение формулы (VII) преобразуется в псевдогалогенид, такой как мезилат, трифлат или пара-толуолсульфонат, в условиях, известных специалисту в данной области. Например, соединение формулы (VII) взаимодействует с метансульфонилхлоридом; в подходящем растворителе, таком как дихлорметан и т.п.; основание третичного амина, такого как триэтиламин и т.п.; при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной; с получением соединения формулы (VIII), где L представляет собой OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Соединения формулы (VIII), где L представляет собой Cl, и het представляет собой необязательно замещенное пяти- или шестичленное гетероароматическое кольцо, содержащее один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; защита осуществляется с использованием установленных методологий. Например, 3-(хлорметил)пиразола гидрохлорид взаимодействует с 3,4-дигидро-2H-пираном в подходящем растворителе, таком как DMF, с образованием 4-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола, где защитная группа представляет собой тетрагидро-2H-пиран-2-ил.



Дифторирование соединения формулы (XX) осуществляют с применением трифторида диэтиламиносеры (DAST) и т.п. в приемлемом растворителе, таком как DCM, с получением соединения формулы (XXI), где R<sup>4a</sup> представляет собой CF<sub>2</sub>H. Соединение формулы (XX), где Ar<sup>1</sup>, замещенный OH, дериватируют посредством диформетилирования с использованием 2-хлор-2,2-дифторацетата натрия в присутствии приемлемого основания, такого как NaH, в растворителе, таком как DMF и т.п., с получением соединения формулы (XXII), в котором R<sup>4a</sup> представляет собой OCF<sub>2</sub>H. Например, 5-бромтиофен-2-карбальдегид дифторируют трифторидом диэтиламиносеры (DAST) в приемлемом растворителе, таком как DCM, при температуре от около 0°C до комнатной температуры окружающей среды с образованием 2-бром-5-(диформетил)тиофена. Соединение формулы (XXI) боролируют способами, известными специалисту в данной области. Соединение формулы (XXI) можно обработать катализатором на основе переходного металла, PdCl<sub>2</sub>dppf, например, в растворителе, таком как ДМСО или 1,4-диоксан, и основанием, таким как KOAc с бис-(пинаколато)дибором, с получением соединения формулы (XXII). Дополнительно соединение формулы (XXI) боролируют посредством реакции обмена галоген-металл между бромидом и литийорганическими или магнийорганическими реагентами, в присутствии или в отсутствие хлорида лития при температуре приблизительно -78°C в растворителе, таком как простой эфир или THF и т.п., с последующей обработкой 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом с образованием соединения формулы (IV).



В соответствии со схемой 4, соединение формулы (V), где R<sup>1</sup> представляет собой H, F или CH<sub>3</sub>; алкилируют соединением формулы (VIII), где L представляет собой Cl, Br или OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; и het представляет собой необязательно замещенное пяти- или шестичленное гетероароматическое кольцо, содержащее один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; с использованием основания, такого как NaH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.п.; в приемлемом растворителе, таком как диметилформамид (DMF), тетрагидрофуран (THF), дихлорметан (DCM) и т.п.; с получением соединения формулы (X).

Соединение формулы (X) реагирует в опосредованной металлом реакции перекрестного сочетания; с арильной или гетероарильной бороновой кислотой, замещенной приемлемым образом, сложным эфиром бороновой кислоты и т.п.; в условиях Сузуки, известных специалисту в данной области; с образованием соединения формулы (I). Например, соединение формулы (X), где R<sup>1</sup> представляет собой H, F или CH<sub>3</sub>; взаимодействует с доступной в продаже или синтезированной замещенной приемлемым образом арильной или гетероарильной бороновой кислотой, сложным эфиром бороновой кислоты и т.п.; в присутствии палладиевого катализатора, такого как (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)палладия(II) метансульфонат (RuPhos-Pd-G3), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (PdCl<sub>2</sub>(dppf)), тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) и т.п.; основание, такое как K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.п.; фторид калия; в приемлемом растворителе, таком как 1,4-диоксан, DMF, этанол, вода или их смесь; при температурах в диапазоне от 60 до 150°C; с использованием традиционного или микроволнового нагрева; для получения соединения формулы (I). Соединение формулы (V) вступает в реакцию перекрестного сочетания в присутствии металла, как описано ранее, с замещенной приемлемым образом арильной или гетероарильной бороновой кислоты, сложным эфиром бороновой кислоты; с получением соединения формулы (IX).

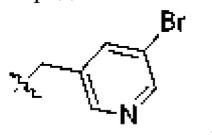
Соединение формулы (IX), где R<sup>1</sup> представляет собой H, F или CH<sub>3</sub>; алкилируют с использованием ранее описанных условий соединением формулы (VIII), где L представляет собой Cl, Br или OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; и

het представляет собой необязательно замещенное пяти- или шестичленное гетероароматическое кольцо, содержащее один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; с образованием соединения формулы (I).

Соединение формулы (IX) взаимодействует с соединением формулы (VII), где het представляет собой необязательно замещенное пяти- или шестичленное гетероароматическое кольцо, содержащее один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранных из N, S и O; в условиях реакции Мицунобу с образованием соединения формулы (I). Например, с применением трифенилфосфина, связанного с полимером трифенилфосфина и т.п.; основание, такое как ди-трет-бутил азодикарбоксилат (DBAD), ди-трет-бутил азодикарбоксилат (DIAD) и диэтилазодикарбоксилат (DEAD) и т.п.; в приемлемом растворителе, таком как ТГФ, АСN, диоксан или их смесь; при температуре в диапазоне от 25 до 110°C; с образованием соединения формулы (I).

Причем если (VIII) имеет защитную группу, снятие защиты с использованием условий, известных специалисту в данной области, приводит к получению соединения формулы (I). Например, 6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(1H-пиразол-4-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин, а защитная группа представляет собой тетрагидропиридил. Удаление защитных групп достигается с применением подходящей кислоты, такой как HCl, в диоксане.

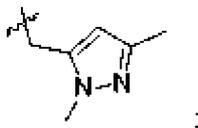
Соединение формулы (I), в котором R<sup>2</sup> представляет собой H



вступает в реакцию сочетания, описанную ранее, с цианидом цинка, [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II), комплексом с дихлорметаном, в приемлемом растворителе, таком как DMF, DMA и т.п.; при температурах в диапазоне от комн. темп. до 150°C; под микроволновым излучением; приводит к получению соединения формулы (I), где R<sup>2</sup> представляет собой



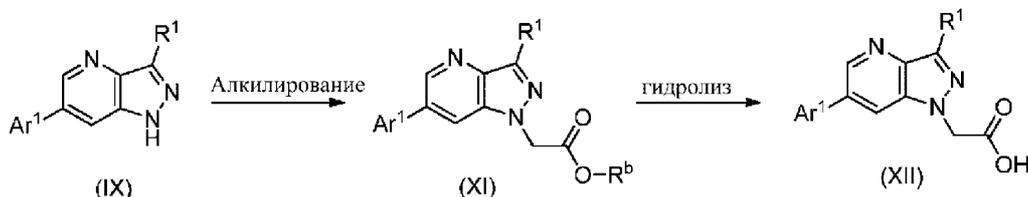
Соединение формулы (I), в котором R<sup>2</sup> представляет собой H



проводят классическое деметилирование пиридиния гидрохлорида (Pur, HCl) в расплаве при температуре около 190°C в течение периода около 24 ч с образованием соединения формулы (I), где R<sup>2</sup> представляет собой

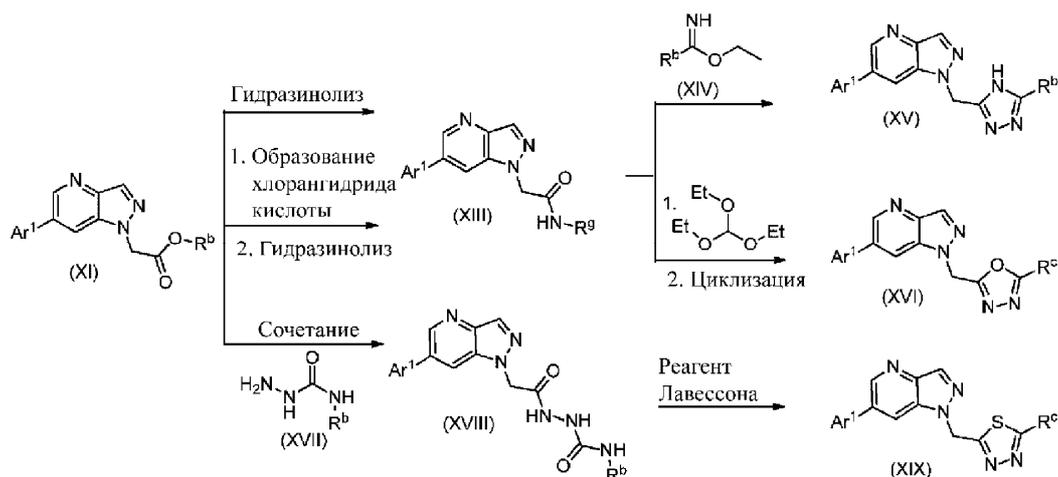


Схема 5



В соответствии со схемой 5, соединение формулы (V), где R<sup>1</sup> представляет собой H, F или CH<sub>3</sub>, и Ar<sub>1</sub> определен как указано в п.1; взаимодействует с алкилирующим агентом, таким как этилбромацетат, этилхлорацетат и т.п.; в подходящем растворителе, таком как DMF и т.п.; в присутствии основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.п.; при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной, с получением соединения формулы (XI), где R<sup>b</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. Соединение формулы (XI) гидролизуют до кислотного соединения формулы (XII) с использованием приемлемого основания, такого как NaOH, LiOH, KOH и т.п.; в приемлемом растворителе, таком как MeOH, EtOH, THF, 1,4-диоксан, MeCN, H<sub>2</sub>O или их смесь.

Схема 6



Соединение формулы (XI), где R<sup>b</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, вводят в реакцию в условиях гидразинолиза с получением соединения формулы (XIII), где R<sup>g</sup> представляет собой NH<sub>2</sub>. Например, реакция соединения формулы (XI), где R<sup>b</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, а Ar<sup>1</sup> определен как указано в п.1; с гидратом гидразина; в приемлемом растворителе, таком как EtOH и т.п.; при температурах в диапазоне от комн. темп. до 70°C в течение периода 24-72 ч; с получением соединения формулы (XIII), где R<sup>g</sup> представляет собой NH<sub>2</sub>. 1,2,4-тризольное соединение формулы (XV), где R<sup>b</sup> представляет собой CH<sub>3</sub> и Ar<sup>1</sup> соответствует описанию в п.1; получают посредством реакции гидразидного соединения формулы (XIII); с имидатным соединением формулы (XIV), где R<sup>b</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>; основание, такое как триэтиламин (TEA); в приемлемом растворителе, таком как EtOH и т.п.; при температурах примерно 70-90°C.

Гидразидное соединение формулы (XIII), где R<sup>g</sup> представляет собой NH<sub>2</sub>, получают в две стадии из соединения формулы (XI), где R<sup>b</sup> представляет собой H. На первой стадии соединение формулы (XI), где R<sup>b</sup> представляет собой H; преобразуют в соответствующий хлорангидрид с помощью реагента, такого как тионилхлорид, оксалилхлорид и т.п.; в приемлемом растворителе, таком как THF, DMF или ACN. На второй стадии гидразинолиз промежуточного соединения хлорангидрида достигают с использованием ранее описанных условий с получением гидразидного соединения формулы (XIII). Соединение формулы (XVI), где R<sup>c</sup> представляет собой H и Ar<sup>1</sup> соответствует описанию в п.1; получают в две стадии из гидразидного соединения формулы (XIII). На первой стадии соединение формулы (XIII), где R<sup>g</sup> представляет собой NH<sub>2</sub>, взаимодействует с триэтилортоформиадом; при температуре около 140°C; в течение около 24 ч; для получения формильного промежуточного соединения, которое непосредственно использовали на следующей стадии. Циклодегидратация формильного промежуточного соединения с использованием кислоты, такой как моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (TsOH), уксусная кислота (AcOH) и т.п., предпочтительно TsOH; дает соответствующее 1,3,4-оксадиазольное соединение формулы (XVI), где R<sup>c</sup> представляет собой H.

Соединение формулы (XI) превращается в соединение формулы (XVIII) с использованием традиционных методов образования амидной связи, таких как реакции сочетания, которые хорошо известны специалистам в данной области. Например, реакция соединения формулы (XX), где R<sup>b</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub>; с кислотным соединением формулы (XI), где R<sup>b</sup> представляет собой H; где кислоту активируют соответствующим активирующим реагентом, например карбодиимидом, таким как *N,N'*-дихлорогексилкарбодиимид (DCC) или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC, EDAC или EDCI), необязательно в присутствии гидроксibenзотриазола (HOBT) и/или катализатора, такого как 4-диметиламинопиридин (DMAP); галогентрисаминофосфониевой соли, такой как (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (BOP) или бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBroP®); приемлемой соли пиридиния, такой как 2-хлор-1-метилпиридиния хлорид; или другим приемлемым связующим агентом, таким как *N,N,N'*-тетраметил-*O*-(1*H*-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (HBTU), 1-[бис-(диметиламино)метил]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (HATU), 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (T3P®) и т.п., дает соединение формулы (XVIII). Реакции сочетания выполняют в приемлемом растворителе, таком как DCM, THF, DMF и т.п., необязательно в присутствии третичного амина, такого как *N*-метилморфолин, *N*-этилдиизопропиламин (DIEA, DIPEA) или триэтиламин (TEA), при температуре в диапазоне от 0°C до к.т. с получением соединения формулы (XX).

Тионирование с последующим спонтанным замыканием кольца посредством дегидросульфуризации соединения формулы (XVIII), где R<sup>b</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub>, с 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,2,3,4-дитиадиафосфетаном (реагент Лавессона) в подходящем растворителе, таком как толуол и т.п.; при температуре примерно 105°C; в течение примерно 24 ч; дает тиadiaзольное соединение формулы (XIX), где R<sup>c</sup> представляет собой NH<sub>2</sub> или NHCH<sub>3</sub>. Тиadiaзольное соединение формулы (XIX), где R<sup>c</sup>

представляет собой  $\text{NH}_2$  ацилируют с использованием ацилирующего реагента, выбранного из производного ацила, ацилгалогенида, такого как ацетилхлорид и т.п., и кислотного ангидрида, такого как уксусный ангидрид, пропионовый ангидрид и т.п.; в приемлемом растворителе, таком как толуол и т.п.; с получением тиadiaзольного соединения формулы (XIX), где  $\text{R}^f$  представляет собой  $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ .

Соединения формулы (I) могут быть преобразованы в соответствующие соли с применением способов, известных специалисту в данной области. Например, обработка амина формулы (I) трифторуксусной кислотой,  $\text{HCl}$  или лимонной кислотой в таком растворителе, как  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF, MeOH, хлороформ или изопропанол, позволяет получать соответствующую солевую форму. В альтернативном варианте осуществления соли трифторуксусной или муравьиной кислоты получают в результате очистки соединений в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ. Кристаллические формы фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) можно получить в кристаллической форме путем перекристаллизации из полярных растворителей (включая смеси полярных растворителей и водные смеси полярных растворителей) или из неполярных растворителей (включая смеси неполярных растворителей).

Если соединения в соответствии с настоящим изобретением имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут соответственно существовать в виде энантиомеров. Если соединения имеют два или более хиральных центров, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, можно получать в виде отдельных форм, например отдельных энантиомеров, путем формоспецифического синтеза или путем разделения. Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, в альтернативном варианте осуществления можно получать в виде смесей разных форм, таких как рацемические (1:1) или нерацемические (не 1:1) смеси. При получении рацемических и нерацемических смесей энантиомеров отдельные энантиомеры могут быть выделены с помощью традиционных способов разделения, известных специалистам в данной области, таких как хиральная хроматография, перекристаллизация, образование диастереомерной соли, превращение в диастереомерные аддукты, биотрансформация или ферментная трансформация. При получении региоизомерных или диастереомерных смесей в случае необходимости отдельные изомеры можно получать традиционными способами, такими как хроматография или кристаллизация.

Приведенные ниже конкретные примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение и различные предпочтительные варианты осуществления.

#### Примеры

Если не указано иное, для получения описанных в приведенных ниже примерах соединений и соответствующих аналитических данных использовали следующие экспериментальные и аналитические протоколы.

Если не оговорено иное, реакционные смеси перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре (комн. темп.) в атмосфере азота. Если растворы были "осушены", для этого по существу использовали осушающий агент, такой как  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  или  $\text{MgSO}_4$ . Если смеси, растворы и экстракты были "сконцентрированы", то их, как правило, концентрировали на роторном испарителе под пониженным давлением. Реакции в условиях микроволнового излучения проводили в инициаторе Biotage или приборе СЕМ (микроволновый реактор) Discover.

В случае реакций, проведенных в условиях непрерывного потока, термин "протекающий через миксер LTF-VS" означает применение шприцевого насоса Chemyx Fusion 100 Touch, соединенного в линию посредством трубок 1/16 дюйма из PTFE с миксером LTF-VS (Little Things Factory GmbH (<http://www.ltf-gmbh.com>)), если не указано иное.

Нормально-фазовую хроматографию на силикагеле (НФХ) выполняли на силикагеле ( $\text{SiO}_2$ ) с использованием предварительно заправленных картриджей.

Препаративную обращенно-фазовую высокоэффективную жидкостную хроматографию (ОФ-ВЭЖХ) выполняли с одним вариантом из:

способа А - системы для ВЭЖХ Agilent с колонкой Xterra Prep RP18 (5 мкМ, 30×100 или 50×150 мм) или колонки XBridge C18 OBD (5 мкМ, 30×100 или 50×150 мм); подвижная фаза 5% ACN в 20 мМ  $\text{NH}_4\text{OH}$ , выдерживание в течение 2 мин с последующим градиентом 5-99% ACN в течение 15 мин, впоследствии выдерживание при 99% ACN в течение 5 мин; скорость потока 40 или 80 мл/мин; или

способа В - системы ВЭЖХ Shimadzu серии LC-8А с колонкой Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 30×100 мм,  $T=45^\circ\text{C}$ ), подвижная фаза 5% ACN в  $\text{H}_2\text{O}$  (оба с 0,05% TFA), выдерживание в течение 1 мин с последующим градиентом 5-99% ACN в течение 6 мин, впоследствии выдерживание при 99% ACN в течение 3 мин; скорость потока 80 мл/мин; или

способа С системы ВЭЖХ Shimadzu серии LC-8А с колонкой XBridge C18 OBD (5 мкМ, 50×100 мм), подвижную фазу 5% ACN в  $\text{H}_2\text{O}$  (обе с 0,05% TFA) выдерживали в течение 1 мин с последующим градиентом 5-99% ACN в течение 14 мин, впоследствии выдерживали при 99% ACN в течение 10 мин со скоростью потока 80 мл/мин; или

способа D - системы ВЭЖХ Gilson с колонкой XBridge C18 (5 мкМ, 100×50 мм), подвижная фаза 5-

99% ACN в 20 mM NH<sub>4</sub>OH в течение 10 мин, впоследствии выдерживание при 99% ACN в течение 2 мин, скорость потока 80 мл/мин; или

способа E - Wufeng LC100, оснащенный ручным пробоотборником Rheodyne 3725i с колонкой Gemini-NX C18 (5 мкм, 30×100 мм) и подвижной фазой 0-90% MeCN: 8 mM (NH<sub>4</sub>)HCO<sub>3</sub> (9:1) в 10 mM водном растворе (NH<sub>4</sub>)HCO<sub>3</sub> в течение 8 мин или 21 мин со скоростью потока 40 мл/мин; или

способа D - система ВЭЖХ AccuPrep с колонкой XBridge C18 (5 мкм, 100×50 мм), подвижная фаза 5-99% ACN в 20 mM NH<sub>4</sub>OH в течение 18 мин, впоследствии выдерживание при 99% ACN в течение 2 мин, скорость потока 80 мл/мин; или

способа G - система ВЭЖХ AccuPrep с колонкой XBridge C18 (5 мкм, 100×50 мм), подвижную фазу 5% ACN в H<sub>2</sub>O (обе с 0,05% TFA) выдерживали в течение 1 мин с последующим градиентом 5-99% ACN в течение 18 мин, впоследствии выдерживали при 99% ACN в течение 2 мин со скоростью потока 80 мл/мин.

Подготовительную сверхкритическую высокоэффективную флюидную хроматографию (СФХ) выполняли либо на подготовительной системе для СФХ Jasco на системе APS 1010 от Berger instalments, либо на системе SFC-PICLAB-PREP 200 (PIC SOLUTION, г. Авиньон, Франция). Разделение проводили при 100-150 бар со скоростью потока в диапазоне 40-60 мл/мин. Колонку нагревали до температуры от 35 до 40°C.

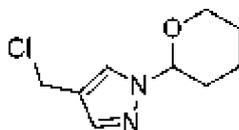
Если не указано иное, масс-спектры (МС) получали на анализаторе Agilent серии 1100 MSD с использованием ионизации электрораспылением (ИЭР) в позитивном режиме. Рассчитанная (рассч.) масса соответствует точной массе.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены на спектрометрах Bruker модели DRX. Для мультиплетности используют следующие обозначения: с=синглет, д=дублет, т=триплет, к=квартет, м=мультиплет, уш.=уширенный. Следует понимать, что для соединений, содержащих способный к обмену протон, указанный протон может быть виден или не виден на спектре ЯМР в зависимости от выбора растворителя, используемого для построения ЯМР-спектра, и концентрации соединения в растворе.

Химические названия были образованы с помощью программ ChemDraw Ultra 17.1 (CambridgeSoft Corp., Кембридж, Массачусетс, США) или OEMetaChem V1.4.0.4 (Open Eye).

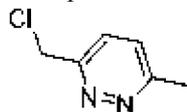
Соединения, обозначенные R\* или S\*, представляют собой энантиомерные соединения, для которых абсолютная конфигурация не определялась.

Промежуточное соединение 1: (рацемический) 4-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол.



К раствору гидрохлорида 3-(хлорметил)пиразола (875 мг, 5,72 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (17 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (1,8 мл, 19,7 ммоль, 0,922 г/мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с использованием диэтилового эфира (Et<sub>2</sub>O) (3 ×50 мл). Объединенные органические соединения промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и выпарили. Очистка (FCC, SiO<sub>2</sub>, 0-25% н-гептана/EtOHAc) позволяла получить указанное в заголовке соединение (760 мг, 3,79 ммоль, 66%) в виде бледно-желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O; 200,1, полученное m/z, - 201,1 [M+H]<sup>+</sup>.

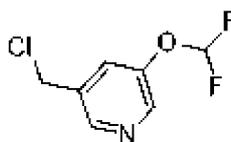
Промежуточное соединение 2: хлористоводородная соль 3-(хлорметил)-6-метилпиридазина.



Стадия А. (6-Метилпиридазин-3-ил)метанол. К раствору этил-6-метилпиридазин-3-карбоксилата (200 мг, 1,2 ммоль) в метаноле (MeOH) (3 мл) и тетрагидрофуране (THF) (1,5 мл) добавляли боргидрид натрия (46 мг, 1,22 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем позволяли прогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли 1 M HCl (pH~8), и смесь концентрировали. Очистка остатка (FCC, SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH в DCM) позволяла получить указанное в заголовке соединение (97 мг, 0,781 ммоль, 65%) в виде желтого кристаллического твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O; 124,1, полученное m/z, - 125,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. 3-(Хлорметил)-6-метилпиридазина гидрохлорид. К (6-метилпиридазин-3-ил)метанолу (89 мг, 0,717 ммоль) добавляли тионилхлорид (273 мкл, 3,76 ммоль, 1,64 г/мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в толуоле (3 мл), затем снова концентрировали с получением указанного в названии соединения (127 мг, 0,709 ммоль, 98%) в виде коричневого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>; 142,0, полученное m/z, - 143,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 3: хлористоводородная соль 3-(хлорметил)-5-(дифторметокси)пиридина.

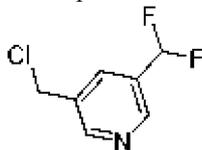


Стадия А. Метил-5-(дифторметокси)пиридин-3-карбоксилат. Смесь метил-5-гидроксинокотината (1,00 г, 6,53 ммоль), хлордифторацетата натрия (2,2 г, 14,4 ммоль) и карбоната цезия ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) (6,40 г, 19,6 ммоль) в безводном DMF (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (80 мл) и разбавляли EtOHAc (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOHAc (2×80 мл). Комбинированные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очистка (FCC,  $\text{SiO}_2$ , 0-30% н-гептана/EtOHAc) позволяла получить указанное в заголовке соединение (357 мг, 1,76 ммоль, 27%) в виде бледно-желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_3$ ; 203,0, полученное m/z, - 204,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. [5-(Дифторметокси)-3-пиридил]метанол. К раствору метил-5-(дифторметокси)пиридин-3-карбоксилата (265 мг, 1,30 ммоль) в MeOH (5,3 мл) и THF (2,7 мл) добавляли боргидрид натрия (99 мг, 2,62 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество боргидрида натрия (99 мг, 2,62 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли еще боргидрид натрия (50 мг, 1,32 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 1 М HCl (pH~ 8), и смесь концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (15 мл), затем фильтровали и концентрировали. Очистка (FCC,  $\text{SiO}_2$ , 0-5% DCM/MeOH) позволяла получить указанное в заголовке соединение (128 мг, 0,731 ммоль, 56%) в виде бледно-желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_2\text{NO}_2$ ; 174,0, полученное m/z, - 175,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия С. 3-(Хлорметил)-5-(дифторметокси)пиридина гидрохлорид. К [5-(дифторметокси)-3-пиридил]метанолу (118 мг, 0,674 ммоль) добавляли тионилхлорид (257 мкл, 3,54 ммоль, 1,64 г/мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в толуоле (3 мл) и снова концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (133 мг, 0,578 ммоль, 86%) в виде грязно-белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClF}_2\text{NO}_2$ ; 193,0, полученное m/z, - 194,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 4: хлористоводородная соль 3-(хлорметил)-5-(дифторметил)пиридина.

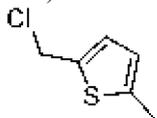


Стадия А. Метил-5-(дифторметил)пиридин-3-карбоксилат. К раствору метил-5-формилникотината (500 мг, 3,03 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (520 мкл, 3,94 ммоль, 1,22 г/мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли достичь комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Комбинированные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (467 мг, 2,49 ммоль, 82%) в виде желтого кристаллического твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_2$ ; 187,0, полученное m/z, - 188,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. (5-(Дифторметил)пиридин-3-ил)метанол. К раствору метил-5-(дифторметил)пиридин-3-карбоксилата (160 мг, 0,855 ммоль) в DCM (3,2 мл), охлажденному до 0°C, добавляли гидрид диизобутилалюминия (1,0 М в DCM, 1,8 мл, 1,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере аргона, затем добавляли дополнительное количество гидроксида диизобутилалюминия (1,0 М в DCM, 769 мкл, 0,769 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 1 ч, затем гасили MeOH (5 мл), фильтровали и концентрировали. Очистка (FCC,  $\text{SiO}_2$ , 0-5% DCM/MeOH) позволяла получить указанное в заголовке соединение (40 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_7\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}$ ; 159,0, полученное m/z, -160,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,70-8,67 (м, 1H), 8,67-8,63 (м, 1H), 7,96-7,90 (м, 1H), 7,16 (т, J=55,3 Гц, 1H), 5,45 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,61 (д, J=5,7 Гц, 2H).

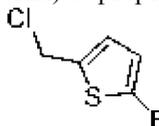
Стадия С. 3-(Хлорметил)-5-(дифторметил)пиридина гидрохлорид. К [5-(дифторметил)-3-пиридил]метанолу (37 мг) добавляли тионилхлорид (89 мкл, 1,23 ммоль, 1,64 г/мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в DCM (2 мл) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 0,206 ммоль, 88%) в виде порошка грязно-белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClF}_2\text{N}$ ; 177,0, полученное m/z, - 178,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 5: 2-(хлорметил)-5-метилтиофен.



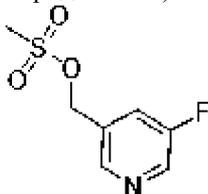
К раствору (5-метилтиофен-2-ил)метанола (100 мг, 0,78 ммоль) в DCM (1,4 мл) добавляли тионилхлорид (170 мкл, 2,34 ммоль, 1,64 г/мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (108 мг, 0,737 ммоль, 94%) в виде темно-коричневого масла. Неочищенное указанное в заголовке соединение использовали без дополнительной очистки. При МС масс-ионы не обнаружены.

Промежуточное соединение 6: 2-(хлорметил)-5-фтортиофен.



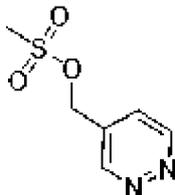
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным промежуточному соединению 5, используя (5-фтортиофен-2-ил)метанол. Неочищенное указанное в заголовке соединение использовали без дополнительной очистки. При МС масс-ионы не обнаружены.

Промежуточное соединение 7: (5-фторпиридин-3-ил)метилметансульфонат.



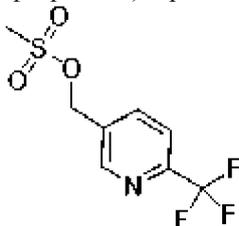
Метансульфонилхлорид (0,04 мл, 0,5 ммоль) добавляли к раствору (5-фторпиридин-3-ил)метанола (50,0 мг, 0,4 ммоль) и триэтиламина (ТЕА) (0,8 мл, 0,6 ммоль) в DCM (1,7 мл) при 0°C в атмосфере азота. Через 45 мин реакционную смесь гасили водой (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Слои разделили, а водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2×35 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и сконцентрировали с получением указанного в заголовке соединения. Неочищенное указанное в заголовке соединение использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 8: пиридазин-4-илметилметансульфонат.



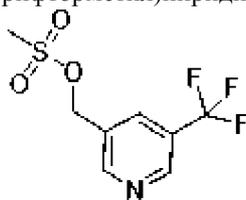
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 7, используя пиридазин-4-илметанол. Неочищенное указанное в заголовке соединение использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 9: (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метилметансульфонат.



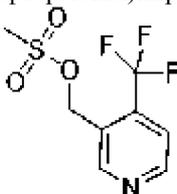
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 7, используя (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанол. Неочищенное указанное в заголовке соединение использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 10: (5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метилметансульфонат.



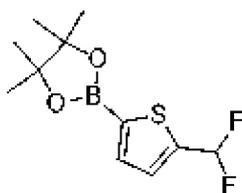
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 7, используя (5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанол. Неочищенное указанное в заголовке соединение использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 11: (4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метилметансульфонат.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 7, используя (4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанол. Неочищенное указанное в заголовке соединение использовали без дополнительной очистки.

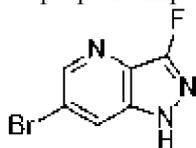
Промежуточное соединение 12: 2-(5-(дифторметил)тиофен-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.



Стадия А. 2-Бром-5-(дифторметил)тиофен. К трифториду диметиламиносеры (5,6 мл, 42,4 ммоль, 1,22 г/мл) по каплям добавляли 5-бромтиофен-2-карбальдегид (2,00 г, 10,5 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили путем добавления по каплям 2-М гидроксида натрия (NaOH) (10 мл) при 0°C. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические соединения высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очистка (FCC, SiO<sub>2</sub>, n-гептан) позволяла получить указанное в заголовке соединение (1,07 г, 5,03 ммоль, 48%) в виде бесцветной жидкости. При МС масс-ионы не обнаружены.

Стадия В. 2-(5-(Дифторметил)тиофен-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К раствору 2-бром-5-(дифторметил)тиофена (930 мг, 4,37 ммоль) в THF (17 мл) по каплям добавляли n-бутиллитий (1,6 М в гексанах, 3 мл, 4,8 ммоль) при -78°C в атмосфере аргона и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли раствор 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (980 мкл, 4,8 ммоль, 0,912 г/мл) в THF (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и этилацетатом (EtOAc) (40 мл). Слои разделяли и экстрагировали водный слой с помощью EtOAc (1×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с образованием указанного в заголовке соединения (1,00 г) в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

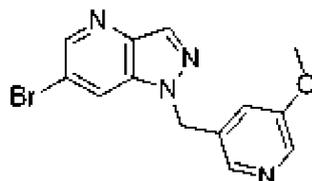
Промежуточное соединение 13: 6-бром-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



К раствору 6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (2,5 г, 12,6 ммоль) в ацетонитриле (62,5 мл) добавляли 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazобисцикло[2.2.2]октанбис-(тетрафторборат) (Selectflor®) (6,7 г, 18,9 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду (120 мл) и разбавляли EtOAc (80 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×60 мл). Комбинированные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью щелочной обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ

(СПОСОБ Е) с образованием указанного в заголовке соединения (641 мг, 2,97 ммоль, 23%) в виде порошка коричневого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_6H_3BrFN_3$ ; 214,9, полученное  $m/z$ , - 216,0  $[M+H]^+$ .

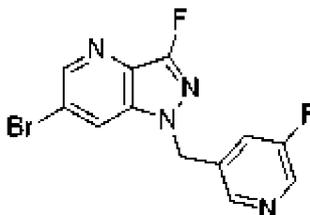
Промежуточное соединение 14: 6-бром-1-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



Смесь 6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (538 мг, 2,72 ммоль), 3-(хлорметил)-5-метоксипиридина гидрохлорида (580 мг, 2,99 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (2,21 г, 6,78 ммоль) в безводном DMF (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и разбавляли EtOHAc (15 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOHAc (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очистка (FCC,  $SiO_2$ , 50-80% н-гептана/EtOHAc) позволяла получить указанное в заголовке соединение (508 мг, 1,59 ммоль, 59%) в виде бледно-желтого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{11}BrN_4O$ , - 318,0; полученное  $m/z$ , - 319,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,77 (с, 1H), 8,64-8,58 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,25-8,20 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,33-7,26 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).

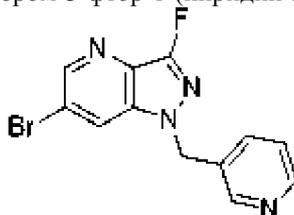
В результате реакции также получали 6-бром-2-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразол[4,3-b]пиридин (232 мг, 0,727 ммоль, 27%) в виде порошка бледно-желтого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{11}BrN_4O$ , - 318,0; полученное  $m/z$ , - 319,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 15: 6-бром-3-фтор-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



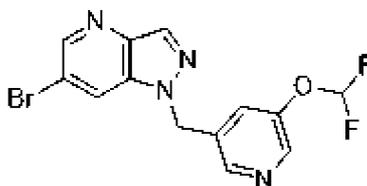
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 14, с использованием 6-бром-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (промежуточное соединение 13) вместо 6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина и с использованием 3-(хлорметил)-5-фторпиридина вместо 3-(хлорметил)-5-метоксипиридина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_7BrF_2N_4$ , - 323,9; полученное  $m/z$ , - 325,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 16: 6-бром-3-фтор-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 14, с использованием 6-бром-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (промежуточное соединение 13) вместо 6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина и с использованием 3-(хлорметил)пиридина вместо 3-(хлорметил)-5-метоксипиридина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_7BrF_2N_4$ , - 305,9; полученное  $m/z$ , - 307,1  $[M+H]^+$ .

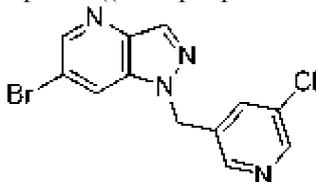
Промежуточное соединение 17: 6-бром-1-((5-(диформетокси)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 14, с использованием 3-(хлорметил)-5-(диформетокси)пиридина вместо 3-(хлорметил)-5-

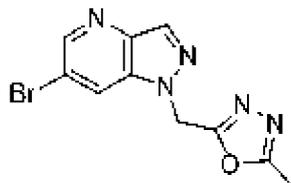
метоксипиридина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_9BrF_2N_4O$ , - 353,9; полученное  $m/z$ , - 355,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 18: 6-бром-1-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



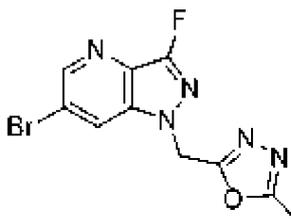
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 14, с использованием 3-хлор-5-(хлорметил)пиридина вместо 3-(хлорметил)-5-метоксипиридина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_8BrClN_4$ , - 321,9; полученное  $m/z$ , - 323,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 19: 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



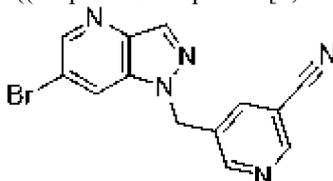
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 14, с использованием 2-(хлорметил)-5-1,3,4-оксадиазола вместо 3-(хлорметил)-5-метоксипиридина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_8BrN_5O$ , - 292,9; полученное  $m/z$ , - 294,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 20: 2-((6-бром-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



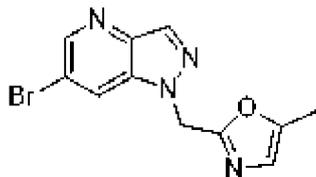
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 14, с использованием 6-бром-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (промежуточное соединение 13) вместо 6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина и с использованием 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола вместо 3-(хлорметил)-5-метоксипиридина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_7BrFN_5O$ , - 310,9; полученное  $m/z$ , - 312,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 21: 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)никотинитрил).



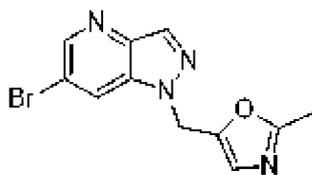
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 14, с использованием 5-(хлорметил)-никотинитрила вместо 3-(хлорметил)-5-метоксипиридина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_8BrN_5$ , 313,0; полученное  $m/z$ , - 314,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 22: 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метилоксазол.



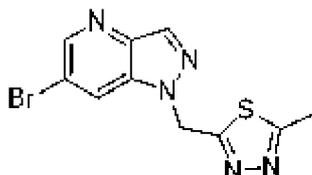
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 14, с использованием 2-(хлорметил)-5-метилоксазола вместо 3-(хлорметил)-5-метоксипиридина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{11}H_9BrN_4O$ , -292,0; полученное  $m/z$ , - 293,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 23: 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-2-метилоксазол.



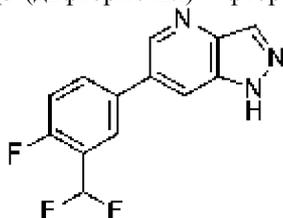
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 14, с использованием 5-(хлорметил)-2-метилоксазола вместо 3-(хлорметил)-5-метоксипиридина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{11}H_9BrN_4O$ , -292,0; полученное  $m/z$ , - 293,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 24: 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол.



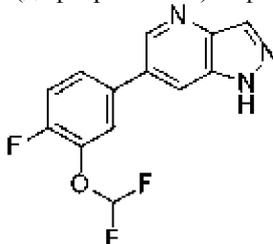
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 14, с использованием 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-тиадиазола вместо 3-(хлорметил)-5-метоксипиридина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_8BrN_5S$ , - 309,0; полученное  $m/z$ , - 309,9  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 25: 6-(3-(диформетил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



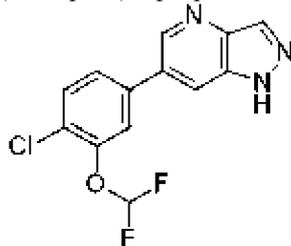
Смесь 6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (1,40 г, 7,07 ммоль), 2-[3-(диформетил)-4-фторфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,31 г, 8,49 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0,673 г, 0,92 ммоль) и  $Na_2CO_3$  (2,25 г, 21,2 ммоль) в дегазированном ацетонитриле (ACN) (24,4 мл) и воде (3,76 мл) перемешивали при 120°C в течение 4 ч под микроволновым излучением. Реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью  $EtOHAc$  (3×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очистка (FCC,  $SiO_2$ , 10-50% н-гептана/ $EtOHAc$ ) позволяла получить твердое вещество, которое растирали с  $Et_2O$  (4 мл) с образованием указанного в заголовке соединения (1,41 г, 5,36 ммоль, 76%) в виде сероватобелого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_8F_3N_3$ , - 263,1; полученное  $m/z$ , - 264,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13,48 (уш. с 1H), 8,84 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,41-8,30 (м, 1H), 8,30-8,20 (м, 1H), 8,13-7,99 (м, 2H), 7,60-7,49 (м, 1H), 7,27 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H).

Промежуточное соединение 26: 6-(3-(диформетокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



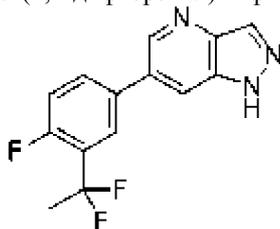
Указанное в заголовке соединение аналогично промежуточному соединению 25 с использованием 2-(3-(диформетокси)-4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо 2-[3-(диформетил)-4-фторфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_8F_3N_3O$ , - 279,0; полученное  $m/z$ , - 280,2  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 27: 6-(4-хлор-3-(дифторметокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



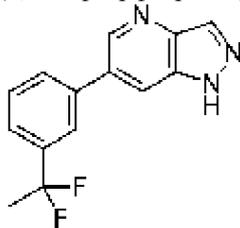
Указанное в заголовке соединение аналогично промежуточному соединению 25 с использованием 2-(3-(дифторметокси)-4-хлорфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо 2-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. МС (ИЭР) масса, рассчитанная для  $C_{13}H_8ClF_2N_3O$ , - 295,0; полученное  $m/z$ , - 296,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 28: 6-(3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



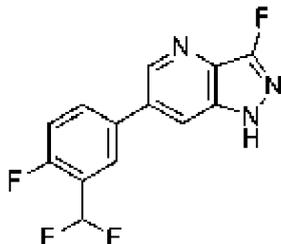
Указанное в заголовке соединение аналогично промежуточному соединению 25 с использованием 2-(3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо 2-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_{10}F_3N_3$ , - 277,1; полученное  $m/z$ , - 278,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 29: 6-(3-(1,1-дифторфторэтил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



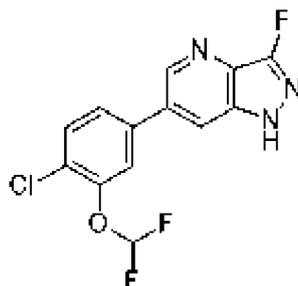
Указанное в заголовке соединение аналогично промежуточному соединению 25 с использованием 2-(3-(1,1-дифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо 2-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_{11}F_2N_3$ , - 259,1; полученное  $m/z$ , - 260,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 30: 6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



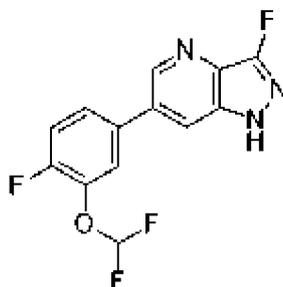
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 25 с использованием 6-бром-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (промежуточное соединение 13) вместо 6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_7F_4N_3$ , - 281,1; полученное  $m/z$ , - 280,2  $[M-H]^-$ .

Промежуточное соединение 31: 6-(4-хлор-3-(дифторметокси)фенил)-3-фтор-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



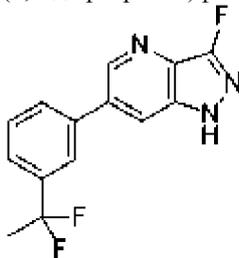
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 6-бром-3-фтор-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (промежуточное соединение 13) вместо 6-бром-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина и 2-(3-(дифторметокси)-4-хлорфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо 2-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_7ClF_3N_3O$ , - 313,0; полученное  $m/z$ , - 314,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 32: 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-3-фтор-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



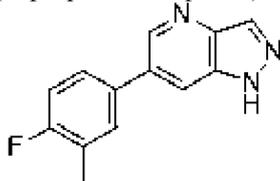
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 6-бром-3-фтор-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (промежуточное соединение 13) вместо 6-бром-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина и 2-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо 2-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_7F_4N_3O$ , - 297,1. полученное  $m/z$ , - 298,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 33: 6-(3-(1,1-дифторэтил)фенил)-3-фтор-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



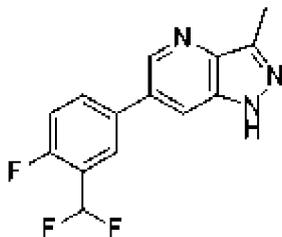
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 6-бром-3-фтор-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (промежуточное соединение 13) вместо 6-бром-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина и 2-(3-(1,1-дифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо 2-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_{10}F_3N_3$ , - 277,1; полученное  $m/z$ , - 278,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 34: 6-(4-фтор-3-метилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



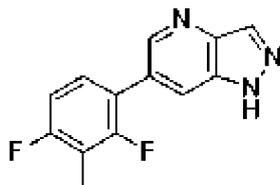
Указанное в заголовке соединение аналогично промежуточному соединению 25 с использованием (4-фтор-3-метилфенил)бороновой кислоты вместо 2-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{10}FN_3$ , - 227,1; полученное  $m/z$ , - 228,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 35: 6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-3-метил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



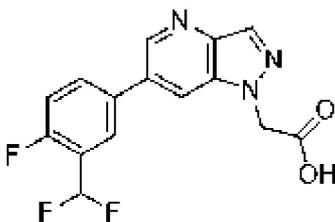
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 25 с использованием 6-бром-3-метил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина вместо 6-бром-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_{10}F_3N_3$ , -277,1; полученное  $m/z$ , - 278,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 36: 6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



Указанное в заголовке соединение аналогично промежуточному соединению 25 с использованием (2,4-дифтор-3-метилфенил)бороновой кислоты вместо 2-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_9F_2N_3$ , - 245,1; полученное  $m/z$ , - 246,1  $[M+H]^+$ .

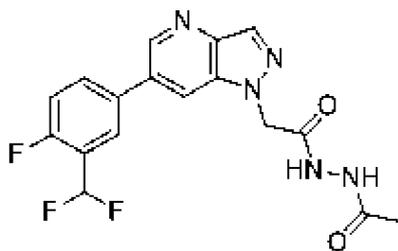
Промежуточное соединение 37: 2-(6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)уксусная кислота.



Стадия А. Этил-2-(6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)пиразоло(4,3-*b*)пиридин-1-ил)ацетат. К раствору 6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1Н-пиразоло(4,3-*b*)пиридина (промежуточное соединение 25, 2,00 г, 7,6 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли  $CS_2CO_3$  (2,72 г, 8,35 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли этилхлорацетат (895 мкл, 8,36 ммоль, 1,14 г/мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOHAc (3×75 мл). Органические слои объединяли и концентрировали. Очистка (FCC,  $SiO_2$ , 0-75% н-гептана/EtOHAc) позволяла получить указанное в заголовке соединение (1,60 г, 4,580 ммоль, 60%) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ , - 349,1; полученное  $m/z$ , - 350,1  $[M+H]^+$ .

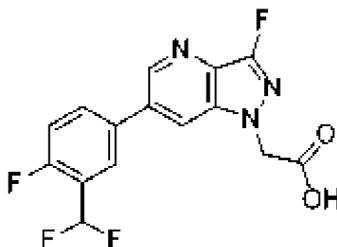
Стадия В. 2-(6-(3-Дифторметил)-4-фторфенил)-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)уксусная кислота. К раствору этил-2-(6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)пиразоло(4,3-*b*)пиридин-1-ил)ацетата (1,60 г, 4,58 ммоль) в 1,4-диоксане (14 мл) и воде (9 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (385 мг, 9,17 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали до ~9 мл и разбавляли водой (75 мл). Смесь подкисляли 1-М HCl до достижения pH 4. Осадок собирали и промывали водой (2×10 мл) и  $Et_2O$  (3×10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (1,74 г) в виде белого порошка, который использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ , - 321,1; полученное  $m/z$ , - 322,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 38: N'-ацетил-2-[6-(3-(диформетил)-4-фторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]ацетогидразид.



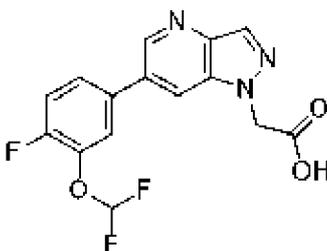
Смесь 2-(6-(3-(диформетил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (промежуточное соединение 37, 71,7 мг, 0,223 ммоль), ацетгидразида (39,2 мг, 0,529 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (основание Хюнига) (0,12 мл, 0,696 ммоль), N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI) (68,2 мг, 0,356 ммоль) и гидроксibenзотриазол (HOBT) (48,5 мг, 0,359 ммоль) растворяли в DMF (1,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разбавляли EtOHAc и водой, после чего разделяли слои и экстрагировали водный слой с помощью EtOHAc (×3). Объединенные органические слои промывали водой (×2) и соевым раствором (×1), затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Очистка (FCC, SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH в DCM) позволяла получить заявленное соединение в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета (58,6 мг, 70%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, - 377,1; полученное m/z, - 378,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=1,8, 1,0 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=16,5, 7,4 Гц, 2H), 7,41 (дд, J=9,9, 8,7 Гц, 1H), 7,08 (т, J=54,6 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 1,99 (с, 3H).

Промежуточное соединение 39: 2-(6-(3-(диформетил)-4-фторфенил)-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)уксусная кислота.



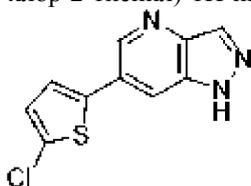
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 37, используя, используя промежуточное соединение 30: 6-(3-(диформетил)-4-фторфенил)-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин вместо 6-(3-(диформетил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, - 339,1; полученное m/z, - 340,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 40: 2-(6-(3-(диформетокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)уксусная кислота.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 37 с использованием 6-(3-(диформетокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (промежуточное соединение 26) вместо 6-(3-(диформетил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, - 337,1; полученное m/z, - 338,1 [M+H]<sup>+</sup>.

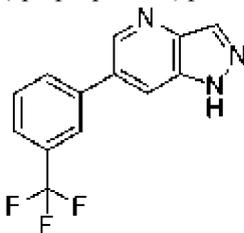
Промежуточное соединение 41: 6-(5-хлор-2-тиенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



К раствору 6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (500 мг, 2,52 ммоль) в смеси дегазированного 1,4-диоксана (39,4 мл) и воды (9,55 мл) добавляли 5-хлортиофен-2-бороновую кислоту (431 мг, 2,654 ммоль),

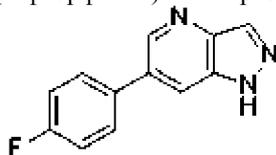
фторид калия (440 мг, 7,57 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (205 мг, 0,177 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере аргона. Дополнительно добавляли 5-хлортиофен-2-бороновую кислоту (123 мг, 0,757 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (87 мг, 0,075 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и DCM (30 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×40 мл). Объединенные органические соединения высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очистка (FCC, SiO<sub>2</sub>, 25-100% н-гептана/EtOHAc) позволяла получить указанное в заголовке соединение (419 мг, 1,78 ммоль, 70%) в виде желтого порошка после растирания с диэтиловым сложным эфиром (7 мл). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>OS, - 235,0; полученное m/z, - 236,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,42 (с, 1H), 8,82 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,35-8,29 (м, 1H), 8,17-8,09 (м, 1H), 7,64 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=4,0 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 42: 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



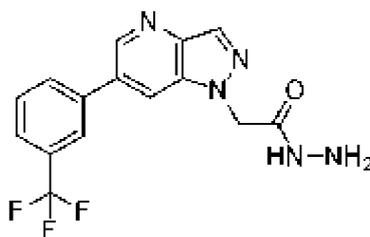
Суспензию 6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (5,0 г, 25,3 ммоль), 3-(трифторметил)фенилбороновой кислоты (5,8 г, 30,3 ммоль) и палладий-тетраakis(трифенилфосфина) (1,5 г, 1,3 ммоль) в водном растворе Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 М, 32,5 мл, 64,9 ммоль) и 1,4-диоксана (96,9 мл) перемешивали при 120°C в атмосфере азота. Через 48 ч реакционную смесь охладили и разбавляли EtOHAc. Смесь промывали водой (2x), и затем органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали (FCC, SiO<sub>2</sub>, 0-50% н-гептана/EtOHAc) с получением желтоватого твердого вещества. Твердое вещество растирали с Et<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 8,0 ммоль, 31,6%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>, -263,1; полученное m/z, - 264,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 43: 6-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 42, используя (4-фторфенил)бороновую кислоту вместо 3-(трифторметил)фенилбороновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>, -213,1; полученное m/z, - 214,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 44: 2-(6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)ацетогидразид.



Стадия А. 2-(6-(3-(Трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)уксусная кислота.

Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 387,5 мг, 9,7 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (промежуточное соединение 42, 850 мг, 3,2 ммоль) в DMF (20 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Впоследствии добавляли этилбромацетат (0,54 мл, 4,8 ммоль), давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли водный раствор гидроксида калия (1 М, 16,1 мл, 16,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и остаток переносили в воду и промывали с помощью EtOHAc. Водный слой подкисляли 1 м HCl и осаждали в форме осадка. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой, а затем высушивали. Растирание твердого вещества с Et<sub>2</sub>O позволило получить указанное в заголовке соединение (630 мг, 2,0 ммоль, 60,7%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, - 321,1; полученное m/z, - 322,2 [M+H]<sup>+</sup>.

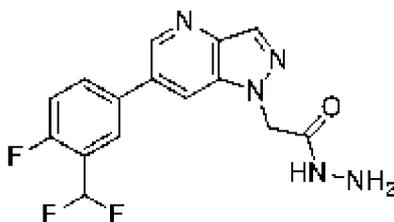
Стадия В. 2-(6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)ацетилхлорид. Смесь 2-(6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (235 мг, 0,7 ммоль) и

тионилхлорида (5 мл, 68,9 ммоль) перемешивали при 75°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (134 мг, 0,4 ммоль, 53,9%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия С. 2-(6-(3-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)ацетогидразид.

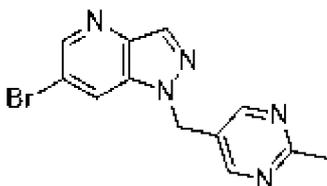
Раствор 2-(6-(3-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)ацетилхлорида (промежуточное соединение 5, 134 мг, 0,4 ммоль) в гидрате гидразина (5 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Затем реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без очистки. (138 мг, 0,4 ммоль). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{15}H_{12}F_3N_5O$ , - 335,1; полученное  $m/z$ , - 336,3  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 45: 2-[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]ацетогидразид.



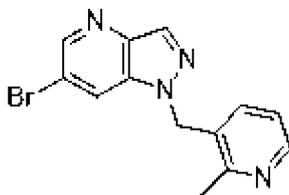
К этил-2-(6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)ацетату (стадия А, промежуточное соединение 37, 217,3 мг, 0,622 ммоль), перемешиваемому в EtOH (3 мл), добавляли гидрат гидразина (0,36 мл, 7,263 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C до полного растворения твердого вещества, затем удаляли из нагрева, удаляли магнитный мешальник и смесь оставляли охлаждаться до комн. темп. Полученную суспензию фильтровали после выдерживания в течение 3 дней при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (140 мг, 66%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{15}H_{12}F_3N_5O$ , - 335,1; полученное  $m/z$ , - 336,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,80 (с, 1H), 8,38-8,32 (м, 1H), 8,26 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,04-7,87 (м, 2H), 7,47-7,32 (м, 1H), 7,25-6,87 (м, 1H), 5,21 (с, 2H).

Промежуточное соединение 46: 6-бром-1-((2-хлорпиримидин-5-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин.



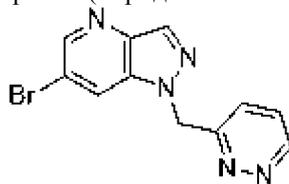
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 44, стадия А, используя 6-бром-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин и 5-(хлорметил)-2-метилпиримидингидрохлорид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{11}H_8BrFN_5$ , - 289,0; полученное  $m/z$ , - 290,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,19-9,15 (м, 1H), 8,73-8,70 (м, 1H), 8,65-8,62 (м, 1H), 8,42-8,39 (м, 1H), 7,70-7,65 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 6,02 (с, 2H).

Промежуточное соединение 47: 6-бром-1-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин.



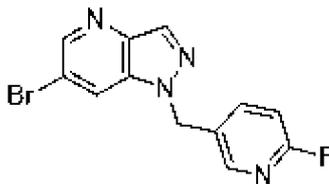
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 44, стадия А, используя 6-бром-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин и 3-(хлорметил)-2-метилпиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{11}BrN_4$ , - 302,0; полученное  $m/z$ , - 303,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,70-8,68 (м, 1H), 8,64-8,62 (м, 1H), 8,42-8,41 (м, 1H), 8,37-8,34 (м, 1H), 7,16-7,12 (м, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H), 5,73 (с, 2H), 2,52 (с, 3H).

Промежуточное соединение 48: 6-бром-1-(пиридазин-3-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин.



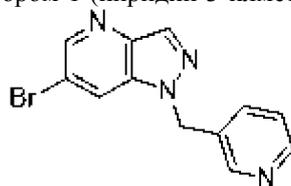
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 44, стадия А, используя 6-бром-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин и 3-(хлорметил)пиридазина гидрохлорид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{11}H_8BrFN_5$ , -289,0; полученное  $m/z$ , - 290,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,19-9,15 (м, 1H), 8,73-8,70 (м, 1H), 8,65-8,62 (м, 1H), 8,42-8,39 (м, 1H), 7,70-7,65 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 6,02 (с, 2H).

Промежуточное соединение 49: 6-бром-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин.



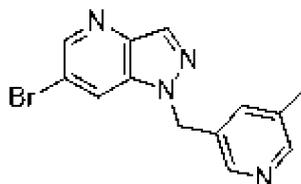
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 44, стадия А, используя 6-бром-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин и 5-(хлорметил)-2-фторпиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_8BrFN_4$ , - 306,0; полученное  $m/z$ , - 306,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,80 - 8,78 (м, 1H), 8,62-8,61 (м, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 8,31-8,28 (м, 1H), 7,89 (тд, J=8,2, 2,6 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,5, 2,8 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H).

Промежуточное соединение 50: 6-бром-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин.



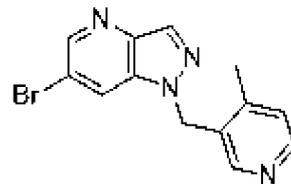
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 44, стадия А, используя 6-бром-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин и 3-(хлорметил)пиридина гидрохлорид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_9BrN_4$ , -288,0; полученное  $m/z$ , - 289,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 51: 6-бром-1-((5-метилпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин.



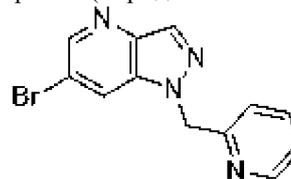
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 44, стадия А, используя 6-бром-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин и 3-(хлорметил)-5-метилпиридина гидрохлорид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{11}BrN_4$ , - 302,0; полученное  $m/z$ , - 303,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 52: 6-бром-1-((4-метилпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин.



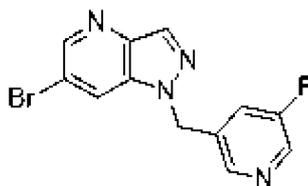
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 44, стадия А, используя 6-бром-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин и 3-(хлорметил)-4-метилпиридина гидрохлорид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{11}BrN_4$ , - 302,0; полученное  $m/z$ , - 303,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 53: 6-бром-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин.



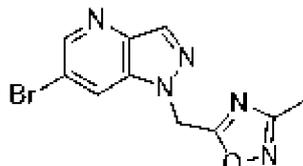
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 44, стадия А, используя 6-бром-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин и 2-(хлорметил)пиридина гидрохлорид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_9BrFN_4$ , -288,0; полученное  $m/z$ , - 288,9  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 54: 6-бром-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



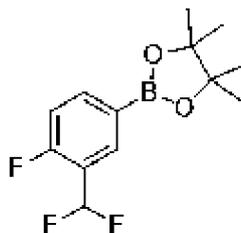
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 44, стадия А, используя 6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин и 3-(хлорметил)-5-фторпиридина гидрохлорид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_8BrFN_4$ , - 306,0; полученное  $m/z$ , - 307,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 55: 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол.



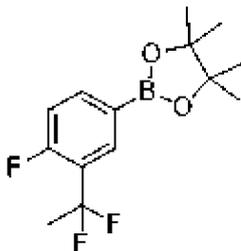
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 44, стадия А, используя 6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин и 5-(хлорметил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_8BrN_5O$ , - 292,9; полученное  $m/z$ , - 294,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 56: 2-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.



Раствор 4-бром-2-(дифторметил)-1-фторбензола (20 г, 88,9 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (24,8 г, 97,8 ммоль), ацетата калия (26,2 г, 267 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) (3,12 г, 4,44 ммоль) в 1,4-диоксане (400 мл) продували  $N_2$  и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite® и промывали EtOHAc. Фильтрат промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением прозрачного масла (22,1 г, 81,0 ммоль, 91%), которое затвердевало при отстаивании.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,12-8,00 (м, 1H), 7,96-7,85 (м, 1H), 7,17-7,06 (м, 1H), 6,88 (т,  $J=54,9$  Гц, 1H), 1,35 (с, 12H). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{16}BF_3O_2$ , - 272,1; полученное  $m/z$ , - 273,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 57: 2-(3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

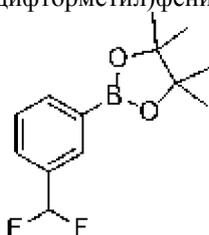


Стадия А. 4-Бром-2-(1,1-дифторэтил)-1-фторбензен. В круглодонной колбе смесь 1-(5-бром-2-фторфенил)-1-этанона (2,5 г, 11,5 ммоль) и DAST (1,9 мл, 14,4 ммоль) нагревали при 60°C в течение 16 ч. Впоследствии медленно добавляли насыщенный водный раствор  $NaHCO_3$  при 0°C и экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли, высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и частично концентрировали (продукт характеризовался летучестью). Очистка (FCC,  $SiO_2$ , 100% DCM) позволяла получить указанное в заголовке соединение (3 г, 7,5 ммоль, чистота 60%, 65%) в виде коричневого масла.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,73-7,61 (м, 1H), 7,60-7,48 (м, 1H), 7,02 (т,  $J=9,4$  Гц, 1H), 1,98(т,  $J=18,6$  Гц, 3H).

Стадия В. 2-(3-(1,1-Дифторэтил)-4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. В круглодонной колбе бис-(пинаколато)дибор (2,87 г, 11,3 ммоль, 1,5 экв.), ацетат калия (2,22 г, 22,6 ммоль, 3

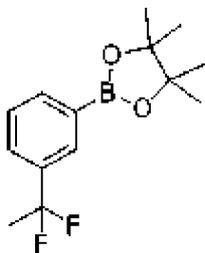
экв.) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) (615 мг, 0,75 ммоль, 0,1 экв.) добавляли к раствору 4-бром-2-(1,1-дифторэтил)-1-фторбензола (3 г, 7,5 ммоль, 1 экв.) в безводном 1,4-диоксане (40 мл). Смесь продували азотом и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла (2,15 г, 7,53 ммоль), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, - 286,1; полученное m/z, - 287,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 58: 2-(3-(дифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.



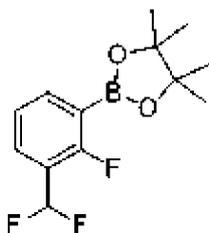
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 56 с использованием 1-бром-3-(дифторметил)бензола вместо 4-бром-2-(дифторметил)-1-фторбензола. Масса не обнаруживалась.

Промежуточное соединение 59: 2-(3-(1,1-дифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.



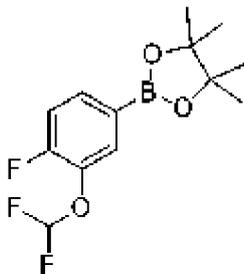
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 56 с использованием 1-бром-3-(1,1-дифторэтил)бензола вместо 4-бром-2-(дифторметил)-1-фторбензола. Масса не обнаруживалась.

Промежуточное соединение 60: 2-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.



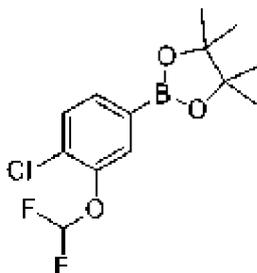
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 56 с использованием 1-бром-3-(дифторметил)-2-фторбензола вместо 4-бром-2-(дифторметил)-1-фторбензола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, - 272,1; полученное m/z, - 273,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 61: 2-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.



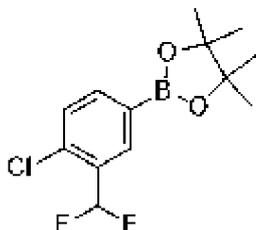
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 56 с использованием 4-бром-2-(дифторметокси)-1-фторбензола вместо 4-бром-2-(дифторметил)-1-фторбензола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, - 288,1; полученное m/z, - 289,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 62: 2-(4-хлор-3-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.



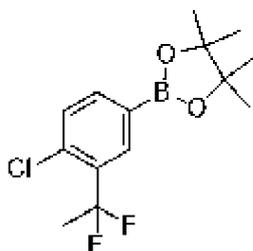
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 56 с использованием 4-бром-1-хлор-2-(дифторметокси)бензола вместо 4-бром-2-(дифторметил)-1-фторбензола.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62-7,56 (м, 2H), 7,44 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,56 (т,  $J=73,6$  Гц, 1H), 1,34 (с, 12H).

Промежуточное соединение 63: 2-(4-хлор-3-(дифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.



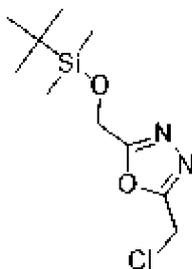
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 57 с использованием 5-бром-2-хлорбензальдегида вместо 1-(5-бром-2-фторфенил)-1-этанона на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BClF}_2\text{O}_2$ , -288,1; полученное  $m/z$ , - 289,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 64: 2-(4-хлор-3-(1,1-дифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 57 с использованием 1-(5-бром-2-хлорфенил)этан-1-она вместо 1-(5-бром-2-фторфенил)-1-этанона на стадии А.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,79-7,71 (м, 1H), 7,47-7,39 (м, 1H), 2,03 (т,  $J=18,4$  Гц, 3H), 1,34 (с, 12H).

Промежуточное соединение 65: 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол.



Стадия А. 2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)ацетогидразид. Этил-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетат (2,00 г, 9,16 ммоль) и гидрат гидразина (4,5 мл, 92 ммоль) растворяли в этаноле (50 мл). Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на ночь и затем концентрировали. Полученное таким образом масло (1,81 г, 8,86 ммоль, выход 97%) использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Si}$ , - 204,1; полученное  $m/z$ , - 205,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. Этил-2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетил)гидразинил)-2-оксоацетат. Раствор 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетогидразида (1,81 г, 8,86 ммоль) и триэтиламина (2,5 мл, 18 ммоль) растворяли в безводном DCM (50 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям мо-

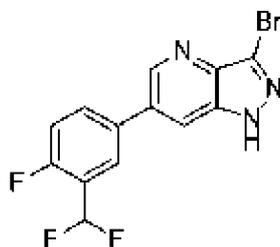
ноэтилоксалилхлорид (1,0 мл, 8,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение одного часа. Смесь разделяли между DCM и водой, водный слой экстрагировали 3х с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали (MgSO<sub>4</sub>), концентрировали и неочищенный продукт (3,14 г, 10,3 ммоль, > 100%-й измеренный выход) использовали непосредственно в последующих преобразованиях. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si, - 304,1; полученное m/z, - 305,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С. Этил 5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат. Этил 2-(2-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетил)гидразинил)-2-оксоацетат (3,14 г, 10,3 ммоль) и триэтиламин (1,7 мл, 12 ммоль) растворяли в безводном DCM (100 мл). В один прием добавляли хлорид тозила (1,97 г, 10,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комн. темп, в течение ночи. Затем смесь разбавляли водой, водный слой экстрагировали DCM и объединенные органические слои концентрировали и очищали на силикагеле (0-100% этилацетат/гексаны) с получением 1,87 г (6,53 ммоль, выход 63%) целевого продукта. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si, - 286,1; полученное m/z, - 287,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия D. (5-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанол. Раствор этил-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (1,87 г, 6,53 ммоль) растворяли в метаноле (40 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Боргидрид натрия (988 мг, 26,1 ммоль) добавляли порциями и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали для удаления летучих веществ и разделяли между DCM и водой. Водный слой экстрагировали 2 раза с помощью DCM и объединенные органические слои концентрировали и очищали на силикагеле (0-100% этилацетат/гексаны) с получением 1,18 г (4,83 ммоль, выход 74%) желаемого продукта. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si, - 244,1; полученное m/z, - 245,2 [M+H]<sup>+</sup>.

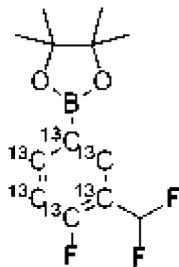
Стадия E. 2-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол. (5-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанол (400 мг, 1,64 ммоль) и триэтиламин (0,68 мл, 4,9 ммоль) растворяли в сухом DCM (10 мл). По каплям добавляли тионилхлорид (0,24 мл, 3,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Смесь распределяли между DCM и насыщ. водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, водный слой экстрагировали DCM и объединенные органические слои концентрировали и очищали на силикагеле (0-100% этилацетат/гексаны) с получением 182 мг (0,693 ммоль, выход 42%) желаемого продукта. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si, - 262,1; полученное m/z, - 263,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 66: 3-бром-6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



Суспензию 6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (промежуточное соединение 25), 1,0 г, 3,8 ммоль) и трибромида триметилфениламмония (2,9 г, 7,6 ммоль) перемешивали в ACN (62,5 мл) при комнатной температуре. Через 3 дня к реакционной смеси добавили насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (120 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOHAc (3×150 мл). Комбинированные органические соединения сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Очистка (FCC, SiO<sub>2</sub>, 0-99% EtOHAc в гексанах) позволяла получить указанное в заголовке соединение (463 мг, 36%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>, - 341,0; полученное m/z, - 342,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,84 (с, 1H), 8,90 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,10-8,05 (м, 2H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,27 (т, J=54,1 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 67: 2-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1,2,3,4,5,6-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

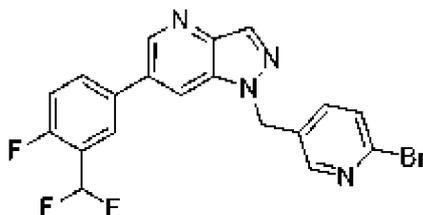


Стадия A. 5-бром-2-фторбензальдегид-1,2,3,4,5,6-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>. К раствору диизопропиламина (0,58 мл, 4,15 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C по каплям добавляли n-BuLi (1,59 мл, 2,5 М, 3,97 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. К раствору LDA добавляли 1-бром-4-фторбензол-1,2,3,4,5,6-

$^{13}\text{C}_6$  (600 мг, 3,32 ммоль) в 1 мл THF. Полученный раствор перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Затем добавляли DMF и раствор дополнительно перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение еще 1 ч. Реакционную смесь гасили 2М  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 мл) и давали нагреться до комн. темп. Смесь экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 мл, X3), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (5 мл, X 3) и сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Фильтрация и концентрирование позволили получить указанное в заголовке соединение (0,856 г, 2,28 ммоль) бесцветного масла.

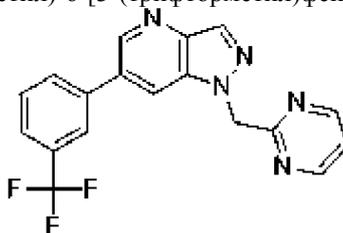
Стадия В. 2-(3-(дифторметил)-4-фторфенил-1,2,3,4,5,6- $^{13}\text{C}_6$ )-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 57, с использованием 5-бром-2-фторбензальдегида-1,2,3,4,5,6- $^{13}\text{C}_6$  со стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_7^{13}\text{C}_6\text{H}_{16}\text{BF}_3\text{O}_2$ , - 278,1; полученное m/z, - 279,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 68: 1-((6-бромпиридин-3-ил)метил)-6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



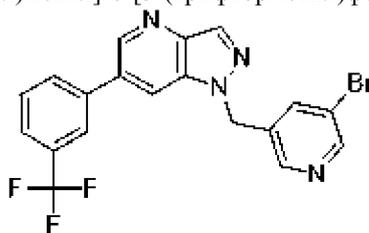
К раствору промежуточного соединения 25 (40 мг, 0,15 ммоль) в 2 мл DMF добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 18 мг, 0,45 ммоль). Эту смесь перемешивали при комн. темп. в течение 20 мин. Смесь охлаждали до  $-40^\circ\text{C}$  и добавляли 2-бром-5-(бромметил)пиридин (38,1 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре  $-40^\circ\text{C}$  в течение 20 мин, затем гасили добавлением 3 г сухого льда. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и разбавляли  $\text{EtOHAc}$  (30 мл). Затем полученную смесь промывали водой (3×30 мл), сушили над ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Очистка (FCC,  $\text{SiO}_2$ , 0-100%,  $\text{EtOAc}$ /гексаны) позволила получить указанное в заголовке соединение (45 мг, 0,10 ммоль, 68%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{N}_4$ , - 432,0; полученное m/z, - 455,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,84 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,40 (т, J=1,8 Гц, 2H), 7,87-7,82 (м, 2H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,50-7,47 (м, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,02 (т, J=54,8 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H).

Пример 1. 1-(Пиримидин-2-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



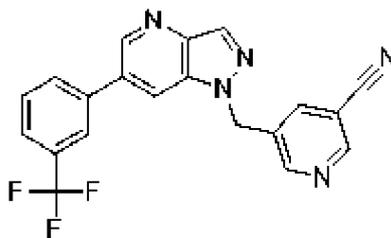
6-(3-(Трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 42, 100 мг, 0,4 ммоль) добавляли к суспензии NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 36,4 мг, 0,9 ммоль) в DMF (4,0 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 10 мин добавляли 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорид (87,8 мг, 0,5 ммоль) и реакционную смесь нагревали до  $75^\circ\text{C}$ . Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Образовавшийся осадок собрали фильтрацией, промыли водой и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (72,8 мг, 0,2 ммоль, 53,9%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5$ , - 355,1; полученное m/z, - 356,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,73 (д, J=4,9 Гц, 2H), 8,67-8,65 (м, 1H), 8,39-8,37 (м, 1H), 8,18-8,14 (м, 2H), 7,83-7,74 (м, 2H), 7,42 (т, J=4,9 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H).

Пример 2. 1-[(5-Бром-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



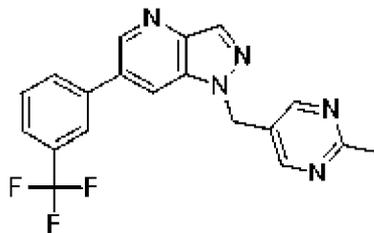
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 3-бром-5-(хлорметил)пиридин вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{N}_4$ , - 432,0; полученное m/z, - 432,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,79-8,77 (м, 1H), 8,65 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,59-8,57 (м, 1H), 8,45-8,43 (м, 1H), 8,21-8,16 (м, 2H), 8,02 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,85-7,78 (м, 2H), 5,82 (с, 2H).

Пример 3. 5-[[6-[3-(Трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил.



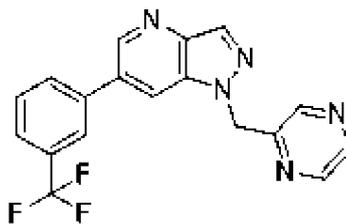
Во флакон для микроволновой обработки помещали 1-[(5-бром-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин (пример 2, 80 мг, 0,2 ммоль), цианид цинка (43,3 мг, 0,4 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (9,5 мг, 0,01 ммоль) и DMA (1,5 мл). Флакон для микроволновой обработки продували азотом и закрывали крышкой. Реакционную смесь нагревали до 150°C при микроволновом облучении в течение 30 мин. Затем смесь очищали с помощью обращенно-фазовой щелочной ВЭЖХ (способ А) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 40%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, - 379,1; полученное *m/z*, - 380,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,98-8,95 (м, 2H), 8,87 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,77-8,75 (м, 1H), 8,45-8,43 (м, 1H), 8,26 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,21-8,16 (м, 2H), 7,86-7,77 (м, 2H), 5,88 (с, 2H).

Пример 4. 1-[(2-Метилпиримидин-5-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридина трифторацетат.



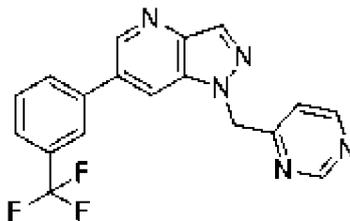
Смесь 6-бром-1-((2-метилпиримидин-5-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (промежуточное соединение 46, 60 мг, 0,2 ммоль), (3-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (56 мг, 0,3 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (129 мг, 0,4 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (10 мг, 0,01 ммоль) в 1,4-диоксане (1,8 мл) нагревали до 90°C. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ С) с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, 0,09 ммоль, 44%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, - 369,1; полученное *m/z*, - 370,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,96 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,80-8,78 (м, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,43-8,40 (м, 1H), 8,22-8,16 (м, 2H), 7,87-7,77 (м, 2H), 5,79 (с, 2H), 2,58 (с, 3H).

Пример 5. 1-(Пиразин-2-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридина дигидрохлорид.



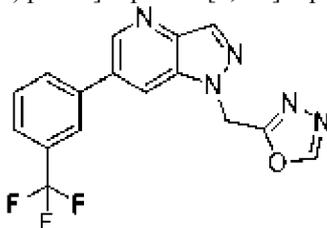
Ди-трет-бутилазодикарбоксилат (157,4 мг, 0,7 ммоль) добавляли к раствору 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (промежуточное соединение 42, 150 мг, 0,6 ммоль), 2-пиразинилметанола (75,3 мг, 0,7 ммоль) и трифенилфосфина (179,4 мг, 0,7 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C. Через 21 час растворитель удаляли и остаток растворяли в DCM, промывали водой, затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали (FCC, SiO<sub>2</sub>, 0-10% DCM/MeOH) с получением требуемого продукта со следовыми примесями. Материал подвергали ионообменной хроматографии с использованием картриджа ISOLUTE SCX2 с элюированием MeOH, а затем 7 N NH<sub>3</sub>/MeOH. Требуемые фракции собирали и концентрировали. Затем материал очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ А). Требуемые фракции концентрировали в вакууме и остаток обрабатывали HCl в MeOH в течение 5 мин, растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке продукта (33 мг, 0,08 ммоль, 13,5%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, - 355,1; полученное *m/z*, - 356,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,05 (с, 1H), 8,84 (с, 2H), 8,72-8,54 (м, 4H), 8,47 (с, 1H), 8,30-8,10 (м, 2H), 7,95-7,71 (м, 2H), 6,04 (с, 2H).

Пример 6. 1-(Пиримидин-4-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридина гидрохлорид.



Ди-трет-бутилазодикарбоксилат (157,5 мг, 0,7 ммоль) добавляли к раствору 6-(3-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридина (промежуточное соединение 42, 150 мг, 0,6 ммоль), 4-(гидроксиметил)пиримидина (75,3 мг, 0,7 ммоль) и связанного с полимером трифенилфосфина (323,0 мг, 0,7 ммоль) в THF при 0°C. Холодную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при ком. темп. Через 16 ч в реакционную смесь добавляли дополнительное количество 4-(гидроксиметил)пиримидина (37,7 мг, 0,3 ммоль), ди-трет-бутилазодикарбоксилата (78,7 мг, 0,7 ммоль) и связанного с полимером трифенилфосфина (161,5 мг, 0,3 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь нагревали при 50°C. По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток разделяли между водой и DCM и разделяли слои. Водный слой экстрагировали DCM, объединенную органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Продукт очищали (FCC, SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. Материал дополнительно очищали (FCC, SiO<sub>2</sub>, 50-100% EtOHAc в гептане), требуемые фракции собирали и концентрировали, а остаток обрабатывали HCl в MeOH в течение 5 мин. Растворитель удаляли под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (58 мг, 0,15 ммоль, 26,0%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, - 355,1; полученное m/z, - 356,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,03 (д, J=1,16 Гц, 1H), 8,95 (д, J=1,85 Гц, 1H), 8,71-8,61 (м, 2H), 8,40 (д, J=0,92 Гц, 1H), 8,12-8,07 (м, 2H), 7,78-7,66 (м, 2H), 5,89 (с, 2H), 7,07 (дд, J=5,20, 1,27 Гц, 1H).

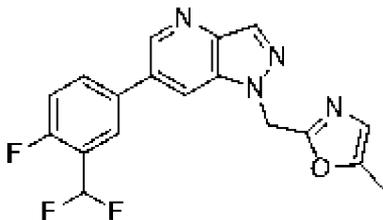
Пример 7. 2-[[6-[3-(Трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол.



Стадия А. N'-Формил-2-(6-(3-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)ацетогидразид. Раствор 2-(6-(3-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)ацетогидразида (промежуточное соединение 44, 68 мг, 0,2 ммоль) в триэтилортоформиате (4 мл) перемешивали при 140°C. Через 22 ч летучие вещества удаляли под вакуумом и неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В. 2-[[6-[3-(Трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол. N'-Формил-2-(6-(3-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)ацетогидразид растворяли в толуоле (4 мл) и добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (3,9 мг, 0,02 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 110°C. Через 24 ч растворитель удаляли и остаток очищали (FCC, SiO<sub>2</sub>, 0-10% EtOHAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 0,02 ммоль, 11,4%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, - 345,1; полученное m/z, - 346,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,36 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=0,9, 1,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,69-7,62 (м, 1H), 5,93 (с, 2H).

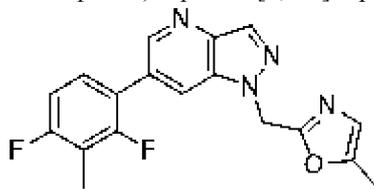
Пример 8. 2-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метилоксазол.



В 6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 25, 35 мг, 0,133 ммоль) при перемешивании в DMF (1 мл) при ком. темп, добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (129,97 мг, 0,399 ммоль) с последующим добавлением 2-(хлорацетил)-5-метил-1,3-оксазола (26,24 мг, 0,199 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при ком. темп. в течение 3 ч, впоследствии фильтровали через

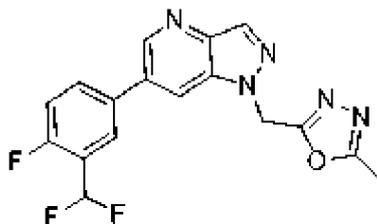
шприцевой фильтр 0,45 мкм и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ А) с получением указанного в заголовке соединения (21,1 мг, 44%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_3N_4O$ , - 358,1; полученное  $m/z$ , - 359,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,84 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,45 (дд,  $J=1,9$ , 1,0 Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,03-7,93 (м, 2H), 7,48-7,37 (м, 1H), 7,09 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 6,76 (д,  $J=1,3$  Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 2,27 (д,  $J=1,2$  Гц, 3H).

Пример 9. 2-[[6-(2,4-Дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-5-метилоксазол.



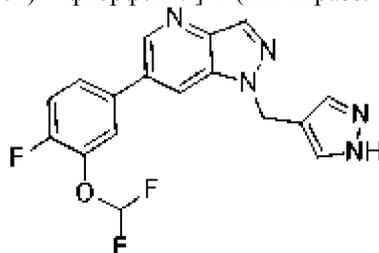
Во флакон для микроволновой обработки добавляли 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)метил)-5-метилоксазол (промежуточное соединение 22, 25 мг, 0,0853 ммоль), (2,4-дифтор-3-метилфенил)бороновую кислоту (17,597 мг, 0,102 ммоль),  $CS_2CO_3$  (83,366 мг, 0,256 ммоль), RuPhos Pd G3 (3,567 мг, 0,00426 ммоль) и 1,4-диоксан (1 мл). Флакон продували  $N_2$ , герметизировали и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь снимали с нагрева, охлаждали до комн. темп., затем фильтровали через шприцевой фильтр 0,45 мкм. Очистка (способ А) позволила получить указанное в заголовке соединение (13,0 мг, 45%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{14}F_2N_4O$ , - 340,1; полученное  $m/z$ , - 341,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,69 (с, 1H), 8,34-8,23 (м, 2H), 7,56-7,41 (м, 1H), 7,19-7,03 (м, 1H), 6,75 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 2,34-2,20 (м, 6H).

Пример 10. 2-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



2-((6-Бром-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение 19, 445,6 мг, 1,515 ммоль), 2-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (541,8 мг, 1,991 ммоль),  $Na_2CO_3$  (319,3 мг, 3,013 ммоль), (1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий(II) (55,1 мг, 0,0748 ммоль), 1,4-диоксан (5 мл) и воду (1,25 мл) помещали во флакон для микроволновой обработки. Флакон нагревали и перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., разводили EtOAc и водой, затем разделяли слои и экстрагировали водный слой с помощью EtOAc (x 3). Объединенные органические слои высушивали с помощью  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали (FCC,  $SiO_2$ , 0-8% MeOH в DCM), затем повторно очищали (FCC,  $SiO_2$ , 50-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, 68%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5O$ , - 359,1; полученное  $m/z$ , - 360,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,94 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,67-8,61 (м, 1H), 8,47-8,42 (м, 1H), 8,12-8,05 (м, 2H), 7,64-7,54 (м, 1H), 7,31 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 2,44 (с, 3H).

Пример 11. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-((1H-пиразол-4-илметил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин.

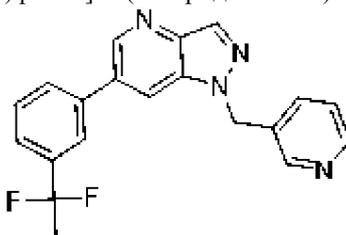


Стадия А. 6-(3-(Дифторметокси)-4-фторфенил)-1-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин. К суспензии гидрида натрия (60% в минеральном масле, 12,0 мг, 0,300 ммоль) в DMF (500 мкл) добавляли раствор 6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (промежуточное соединение 26, 80 мг, 0,287 ммоль) в DMF (600 мкл) при 0°C в атмосфере аргона и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли раствор 4-(хлорметил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразола (промежуточное соединение 1, 60 мг, 0,299 ммоль) в DMF (500 мкл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc

(3×5 мл). Объединенные органические соединения сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очистка (FCC,  $SiO_2$ , 0-100% EtOHAc в n-гептане) позволяла получить указанное в заголовке соединение (82 мг, 0,185 ммоль, 64%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ , - 443,2; полученное m/z, - 444,2  $[M+H]^+$ .

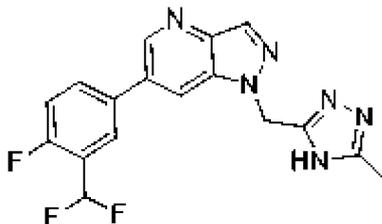
Стадия В. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин. В 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (80 мг, 0,180 ммоль) добавляли хлорид водорода (4,90 М в 1,4-диоксане, 3 мл, 14,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (СПОСОБ Е) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 0,089 ммоль, 49%) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5O$ , - 359,1; полученное m/z, - 360,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,74 (уш с, 1H), 8,92-8,83 (м, 1H), 8,54-8,47 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,89-7,81 (м, 1H), 7,81-7,71 (м, 1H), 7,68-7,55 (м, 2H), 7,39 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 6,17-6,09 (м, 1H), 5,71 (с, 2H).

Пример 12. 6-[3-(1,1-Дифторэтил)фенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



Смесь 6-(3-(1,1-дифторэтил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (промежуточное соединение 29, 70 мг, 0,270 ммоль), гидрохлорида 3-(хлорметил)пиридина (49 мг, 0,299 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (220 мг, 0,675 ммоль) в сухом DMF (1,4 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с использованием EtOHAc (3×5 мл). Объединенные органические соединения сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очистка (FCC,  $SiO_2$ , 0-5% MeOH в DCM) позволяла получить указанное в заголовке соединение (45 мг, 0,128 ммоль, 47%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{16}F_2N_4$ , - 350,1; полученное m/z, - 351,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,71-8,67 (м, 1H), 8,64-8,59 (м, 1H), 8,49 (дд,  $J=4,8, 1,7$  Гц, 1H), 8,42-8,39 (м, 1H), 8,01-7,92 (м, 2H), 7,71-7,62 (м, 3H), 7,37-7,31 (м, 1H), 5,82 (с, 1H), 2,06 (т,  $J=18,9$  Гц, 3H).

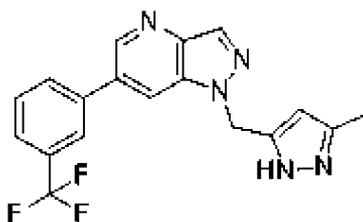
Пример 13. 6-[3-(Диформетил)-4-фторфенил]-1-[(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



К суспензии 2-(6-(3-(диформетил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)ацетогидразида (промежуточное соединение 45, 35 мг, 0,0857 ммоль) и гидрохлорида этилацетата (32 мг, 0,259 ммоль) в этаноле (1,05 мл) добавляли триэтиламин (72 мкл, 0,516 ммоль, 0,726 г/мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 1 ч, затем охлаждали и выпаривали досуха.

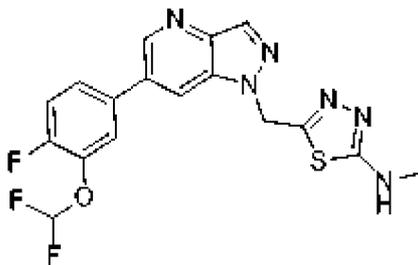
Осадок перенесли в DCM (5 мл) и органический слой промывали водой (1×5 мл). Водную промывку экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл) и объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очистка (FCC,  $SiO_2$ , 0-5% MeOH в DCM) позволяла получить указанное в заголовке соединение (13 мг, 0,036 ммоль, 42%) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{13}F_3N_6$ , - 358,1; полученное m/z, - 359,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13,50 (уш с, 1H), 8,89 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,59-8,52 (м, 1H), 8,37-8,27 (м, 1H), 8,12-8,02 (м, 2H), 7,62-7,54 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 2,25 (с, 3H).

Пример 14. 1-[(3-Метил-1Н-пиразол-5-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



Во флакон для микроволновой обработки помещали 1-[(2,5-диметилпиразол-3-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин (пример 37, 48 мг, 0,13 ммоль) и гидрохлорид пиридина (600 мг, 5,2 ммоль). Флакон промывали  $N_2$ , герметизировали и нагревали до 190°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, к расплаву добавляли метанол и полученный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ А) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (10 мг, 22%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{14}F_3N_5$ , - 357,1; полученное  $m/z$ , - 358,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,80-8,77 (м, 1H), 8,30-8,27 (м, 1H), 7,98-7,95 (м, 1H), 7,87-7,78 (м, 2H), 7,71-7,59 (м, 2H), 5,97 (с, 1H), 5,63 (с, 2H), 2,25 (с, 3H).

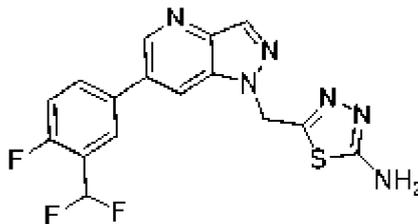
Пример 15. 5-[[6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-*N*-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



Стадия А. 2-(2-(6-(3-(Дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)ацетил)-*N*-метилгидразин-1-карбоксамид. К раствору 2-[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]уксусной кислоты (промежуточное соединение 40, 150 мг, 0,445 ммоль) и триэтиламина (186 мкл, 1,33 ммоль, 0,726 г/мл) в DCM (4,2 мл) добавляли 3-амино-1-метилмочевину (48 мг, 0,539 ммоль), *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодимида гидрохлорид (102 мг, 0,532 ммоль) и 1-гидроксибензотриазол гидрат (82 мг, 0,535 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили DCM (10 мл) и промывали 20%  $Na_2CO_3$  (1×10 мл). Водный слой впоследствии экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (304 мг) в виде порошка грязно-белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{15}F_3N_6O_3$ , - 408,1; полученное  $m/z$ , - 409,1  $[M+H]^+$ .

Стадия В. 5-[[6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-*N*-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин. Смесь 1-[[2-[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]ацетил]амино]-3-метилмочевины (150 мг, 0,367 ммоль) и 2,4-бис-(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитиадифосфатана (реагент Лавессона) (297 мг, 0,735 ммоль) в толуоле (3,75 мл) перемешивали при 105°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали. Очистка (FCC,  $SiO_2$ , 0-10% MeOH в DCM) позволяла получить указанное в заголовке соединение (15 мг, 0,037 ммоль, 10%) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{13}F_3N_6OS$ , - 406,1; полученное  $m/z$ , - 407,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,92 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,62-8,58 (м, 1H), 8,43 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,88-7,83 (м, 1H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,66-7,59 (м, 1H), 7,61 (дд,  $J=10,5, 8,8$  Гц, 1H), 7,39 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 5,98 (с, 2H), 2,80 (д,  $J=4,8$  Гц, 3H).

Пример 16. 5-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



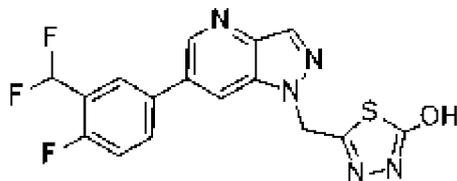
Стадия А. [[2-[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]ацетил]амино]мочевина. К раствору 2-[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]уксусной кислоты (промежуточное соединение 37, 1,50 г, 4,67 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли гидрохлорид семикарбази-

да (625 мг, 5,60 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (1,07 г, 5,58 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола гидрат (858 мг, 5,60 ммоль) и триэтиламин (2,6 мл, 18,6 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 74 ч. Добавляли DMF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 45 ч. Добавляли дополнительный DMF (30 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали до 40 мл в вакууме и перемешивали в течение дополнительных 24 ч. Реакционную смесь затем разбавляли дихлорметаном (120 мл) и промывали 20% водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( $1 \times 120$  мл). Водный слой впоследствии экстрагировали  $\text{CHCl}_3$ :2-пропанол (3:1,  $4 \times 105$  мл). Объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (способ E) с получением указанного в заголовке соединения (793 мг, 2,10 ммоль, 45%) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ , - 378,1; полученное m/z, - 379,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В. 5-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин. Смесь [[2-[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]ацетил]амино]мочевины (765 мг, 2,02 ммоль) и димера сульфида 4-метоксифенилтионофосфина (реагент Лавессона) (1,63 г, 4,04 ммоль) в THF (23 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере аргона и микроволнового излучения. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали. Очистка (FCC,  $\text{SiO}_2$ , 0-10% DCM/MeOH- $\text{NH}_3$ ) позволяла получить указанное в заголовке соединение. Дополнительная очистка препаративной ВЭЖХ (способ E) позволяла получить указанное в заголовке соединение (19 мг, 0,050 ммоль, 2%) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_6\text{S}$ , - 376,1; полученное m/z, - 377,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,92 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,66-8,61 (м, 1H), 8,44-8,40 (м, 1H), 8,12-8,05 (м, 2H), 7,62-7,55 (м, 1H), 7,30 (т, J=54,2 Гц, 1H), 7,18 (уш с, 2H), 5,97 (с, 2H).

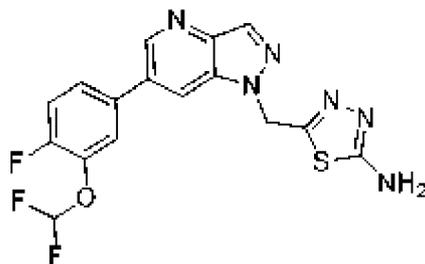
Также из реакционной смеси выделяли 5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ол (147 мг, 0,390 ммоль, 19%) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_6\text{OS}$ , -377,1; полученное m/z, - 378,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,87 (уш с, 1H), 8,98-8,88 (м, 1H), 8,67-8,58 (м, 1H), 8,51-8,40 (м, 1H), 8,17-8,01 (м, 2H), 7,65-7,53 (м, 1H), 7,30 (т, J=54,1 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H).

Пример 17. 5-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ол.



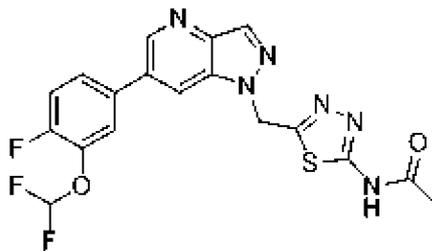
Заявленное соединение было выделено из примера 16. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_6\text{OS}$ , - 377,1; полученное m/z, - 378,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,87 (уш с, 1H), 8,98-8,88 (м, 1H), 8,67-8,58 (м, 1H), 8,51-8,40 (м, 1H), 8,17-8,01 (м, 2H), 7,65-7,53 (м, 1H), 7,30 (т, J=54,1 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H).

Пример 18. 5-[[6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



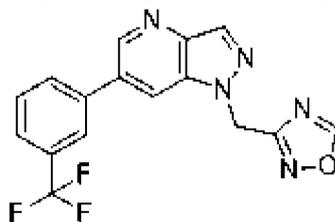
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 16, используя 2-(6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)уксусную кислоту (промежуточное соединение 40) на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_6\text{OS}$ , - 392,1; полученное m/z, - 393,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,92 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,62-8,57 (м, 1H), 8,43 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=7,6, 2,3 Гц, 1H), 7,80-7,75 (м, 1H), 7,61 (дд, J=10,5, 8,6 Гц, 1H), 7,38 (т, J=73,2 Гц, 1H), 7,18 (с, 2H), 5,96 (с, 2H).

Пример 19. N-(5-((6-(3-(Дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



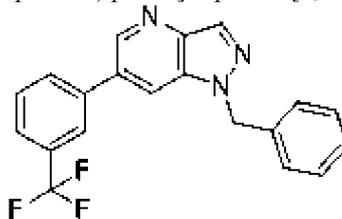
К раствору 5-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин (пример 18, 18,0 мг, 0,0459 ммоль) в толуоле (840 мкл) добавляли уксусный ангидрид (9 мкл, 0,0954 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 13 ч. Реакционную смесь промывали 10% водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1×5 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (1×5 мл). Объединенные органические соединения высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очистка (FCC, SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH в DCM) позволяла получить указанное в заголовке соединение (18 мг, 0,041 ммоль, 89%) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S, - 434,1; полученное m/z, - 435,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,51 (уш с, 1H), 8,93 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,68-8,63 (м, 1H), 8,46 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=7,5, 2,3 Гц, 1H), 7,82-7,74 (м, 1H), 7,61 (дд, J=10,5, 8,6 Гц, 1H), 7,38 (т, J=73,2 Гц, 1H), 6,16 (с, 2H), 2,13 (с, 23H).

Пример 20. 3-[[6-[3-(Трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,2,4-оксадиазол.



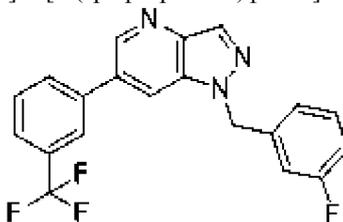
Смесь 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (промежуточное соединение 42, 200 мг, 0,76 ммоль), 3-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазола (0,13 мл, 1,5 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (495 мг, 1,5 ммоль) в DMF (1,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали, твердые вещества отфильтровывали и выпаривали растворитель. Продукт очищали (FCC, SiO<sub>2</sub>, 0-6% MeOH в DCM) и собирали требуемые фракции. Материал дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ А), с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 0,09 ммоль, 11,8%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, - 345,1; полученное m/z, - 346,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (д, J=1,85 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,36 (д, J=0,69 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,84 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,69-7,61 (м, 1H), 5,85 (с, 2H) δ

Пример 21. 1-Бензил-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридина гидрохлорид.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 42) и бензилбромид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>, - 353,1; полученное m/z, - 354,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,97 (д, J=1,85 Гц, 1H), 8,75 (дд, J=1,97, 1,04 Гц, 1H), 8,41 (д, J=0,92 Гц, 1H), 8,25-8,05 (м, 2H), 7,97-7,68 (м, 2H), 7,46-7,06 (м, 5H), 5,79 (с, 2H).

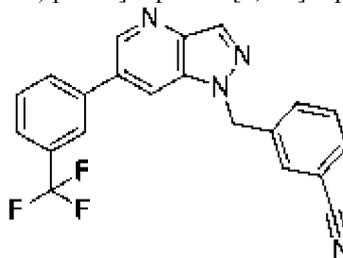
Пример 22. 1-[(3-Фторфенил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридина гидрохлорид.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, ис-

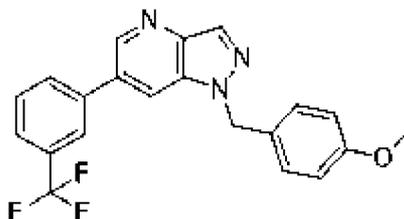
пользуя 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 42) и 3-фторбензилбромид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{13}F_4N_3$ , - 371,1; полученное  $m/z$ , - 372,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,98 (д,  $J=2,08$  Гц, 1H), 8,76 (дд,  $J=1,85, 0,92$  Гц, 1H), 8,44 (д,  $J=0,92$  Гц, 1H), 8,28-8,09 (м, 2H), 7,93-7,71 (м, 2H), 7,51-7,29 (м, 1H), 7,25-6,95 (м, 3H), 5,81 (с, 2H).

Пример 23. 3-[[6-[3-(Трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]бензонитрил.



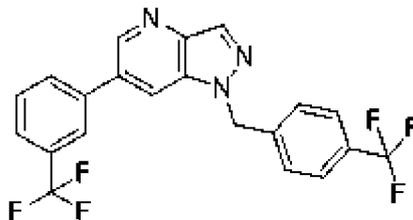
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 42) и 3-цианобензилбромид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{13}F_3N_4$ , - 378,1; полученное  $m/z$ , - 379,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,86 (д,  $J=2,02$  Гц, 1H), 8,39 (д,  $J=1,16$  Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,75-7,82 (м, 2H), 7,69-7,74 (м, 1H), 7,56-7,69 (м, 2H), 7,40-7,52 (м, 3H), 5,70 (с, 2H).

Пример 24. 1-[(4-Метоксифенил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридина гидрохлорид.



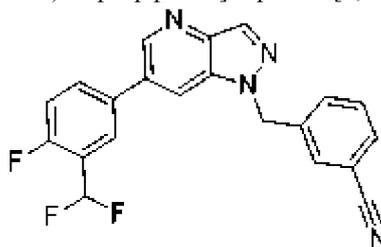
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 42) и 4-метоксибензилхлорид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{16}F_3N_3O$ , - 383,1; полученное  $m/z$ , - 384,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,95 (д,  $J=2,08$  Гц, 1H), 8,74 (дд,  $J=1,85, 0,92$  Гц, 1H), 8,38 (д,  $J=0,92$  Гц, 1H), 8,10-8,26 (м, 2H), 7,72-7,96 (м, 2H), 7,18-7,42 (м, 2H), 6,77-6,97 (м, 2H), 5,70 (с, 2H), 3,70 (с, 4H).

Пример 25. 6-[3-(Трифторметил)фенил]-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[4,3-b]пиридина гидрохлорид.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 42) и 4-(трифторметил)бензилбромид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{13}F_6N_3$ , - 421,1; полученное  $m/z$ , - 422,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,99 (д,  $J=2,08$  Гц, 1H), 8,77 (дд,  $J=1,97, 1,04$  Гц, 1H), 8,45 (д,  $J=0,92$  Гц, 1H), 8,08-8,28 (м, 2H), 7,76-7,92 (м, 2H), 7,71 (д,  $J=8,32$  Гц, 2H), 7,47 (д,  $J=8,09$  Гц, 2H), 5,91 (с, 2H).

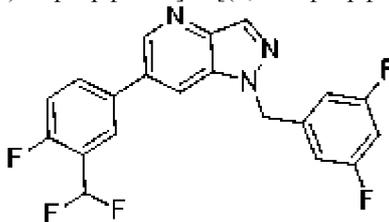
Пример 26. 3-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]бензонитрил.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 3-(хлорметил)бензонитрил вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{13}F_3N_4$ , - 378,1; полученное  $m/z$ , - 379,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91

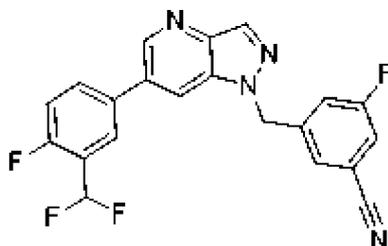
(д, J=1,9 Гц, 1H), 8,73-8,64 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,15-8,02 (м, 2H), 7,83-7,72 (м, 2H), 7,63-7,50 (м, 3H), 7,30 (т, J=54,1 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H).

Пример 27. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(3,5-дифторфенил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



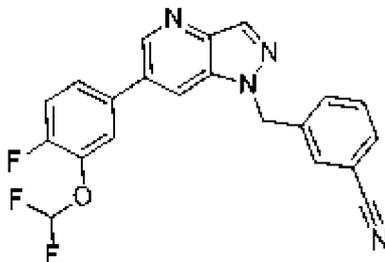
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 3-(хлорметил)-3,5-дифторбензол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{12}F_5N_3$ , - 389,1; полученное m/z, - 390,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,91 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,71-8,60 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,13-8,02 (м, 2H), 7,64-7,53 (м, 1H), 7,30 (т, J=54,1 Гц, 1H), 7,22-7,11 (м, 1H), 7,06-6,91 (м, 2H), 5,79 (с, 2H).

Пример 28. 3-[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-фторбензонитрил.



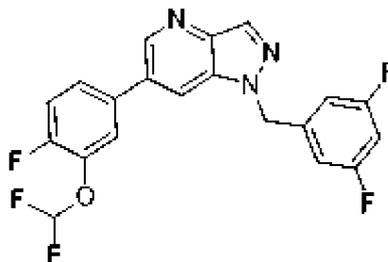
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 3-(хлорметил)-5-фторбензонитрил вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{12}F_4N_4$ , - 396,1; полученное m/z, - 397,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,91 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,68-8,65 (м, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,12-8,05 (м, 2H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,30 (т, J=54,1 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H).

Пример 29. 3-[[6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]бензонитрил.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) и 3-(хлорметил)бензонитрил. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{13}F_3N_4O$ , - 394,1; полученное m/z, - 395,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,91 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,68-8,60 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,91-7,82 (м, 1H), 7,83-7,71 (м, 3H), 7,68-7,47 (м, 3H), 7,37 (т, J=73,2 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H).

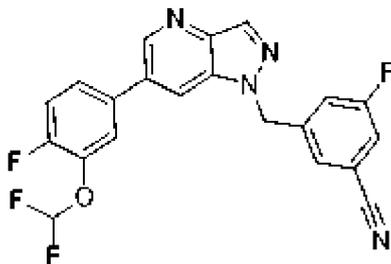
Пример 30. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(3,5-дифторфенил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) и 1-(хлорметил)-3,5-дифторбензол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{12}F_5N_3O$ , - 405,1; полученное m/z, - 406,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,91 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,67-8,59 (м, 1H), 8,43

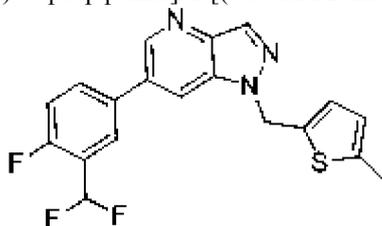
(с, 1H), 7,90-7,82 (м, 1H), 7,82-7,74 (м, 1H), 7,57 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,38 (т, J=73,5 Гц, 1H), 7,23-7,10 (м, 1H), 7,03-6,93 (м, 2H), 5,78 (с, 2H).

Пример 31. 3-[[6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-фторбензонитрил.



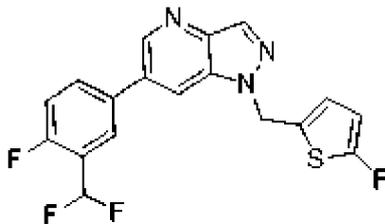
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) и 3-(хлорметил)-5-фторбензонитрил. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{12}F_4N_4O$ , - 412,3; полученное m/z, - 413,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,92 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,68-8,61 (м, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,91-7,83 (м, 1H), 7,85-7,74 (м, 2H), 7,68-7,58 (м, 2H), 7,56-7,46 (м, 1H), 7,38 (т, J=73,2 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H).

Пример 32. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-метил-2-тиенил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



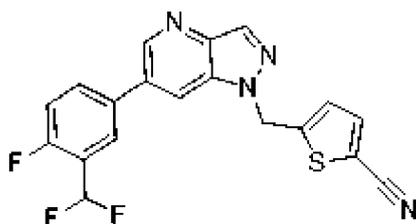
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 2-(хлорметил)-5-метилтиофен вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_3S$ , - 373,1; полученное m/z, - 374,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,88 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,70-8,61 (м, 1H), 8,43-8,31 (м, 1H), 8,16-8,00 (м, 2H), 7,64-7,54 (м, 1H), 7,30 (т, J=54,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,67-6,58 (м, 1H), 5,86 (с, 2H), 2,33 (с, 3H).

Пример 33. 6-(3-(Дифторметил)-4-фторфенил)-1-((5-фтортиофен-2-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин.



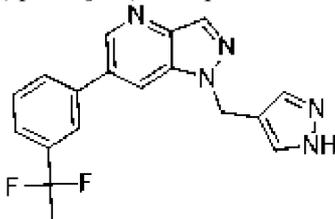
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 2-(хлорметил)-5-фтортиофен вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{11}F_4N_3S$ , - 377,1; полученное m/z, - 378,1  $[M+H]^+$ .

Пример 34. 5-((6-(3-(Дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)тиофен-2-карбонитрил.



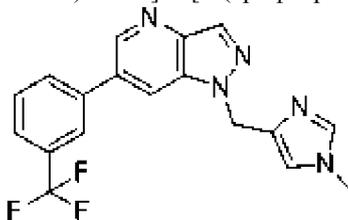
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 5-(хлорметил)тиофен-2-карбонитрил вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{11}F_3N_4S$ , - 384,1; полученное m/z, - 385,1  $[M+H]^+$ .

Пример 35. 6-[3-(1,1-Дифторэтил)фенил]-1-(1Н-пиразол-4-илметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



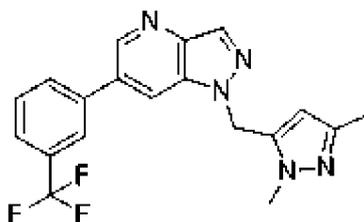
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, используя 6-(3-(1,1-дифторэтил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 29) вместо 6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{15}F_2N_5$ , - 339,3; полученное  $m/z$ , - 340,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,72 (уш с, 1H), 8,89 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,54-8,48 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,00-7,90 (м, 2H), 7,71-7,55 (м, 3H), 6,17-6,09 (м, 1H), 5,73 (с, 2H), 2,07 (т,  $J=18,9$  Гц, 3H).

Пример 36. 1-[(1-Метилимидазол-4-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



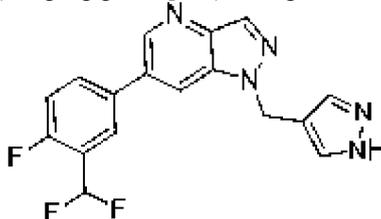
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 4-(хлорметил)-1-метил-1Н-имидазол вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{14}F_3N_5$ , - 357,1; полученное  $m/z$ , - 358,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ) 8,79 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,14 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,84 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,71-7,61 (м, 2H), 7,38-7,34 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,61-5,56 (м, 2H), 3,62 (с, 3H).  $\delta$

Пример 37. 1-[(2,5-Диметилпиразол-3-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



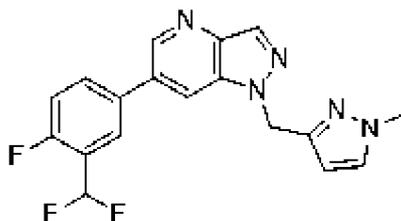
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-(хлорметил)-1,3-диметил-1Н-пиразол вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{16}F_3N_5$ -371,1; полученное  $m/z$ , - 372,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,81-8,78 (м, 1H), 8,29-8,27 (м, 1H), 8,04-8,00 (м, 1H), 7,88-7,81 (м, 2H), 7,72-7,60 (м, 2H), 5,92-5,88 (м, 1H), 5,58 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,23-2,17 (м, 3H), 2,00 (с, 3H).

Пример 38. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-(1Н-пиразол-4-илметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



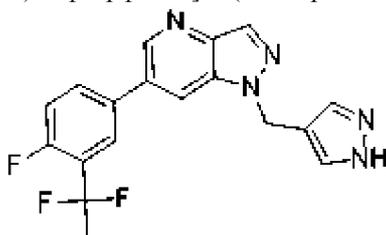
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, используя 6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 25) вместо 6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5$ , - 343,1; полученное  $m/z$ , - 344,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,73 (уш с, 1H), 8,87 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,59-8,50 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,11-8,02 (м, 2H), 7,68-7,50 (м, 2H), 7,29 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 6,19-6,11 (м, 1H), 5,72 (с, 2H).

Пример 39. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



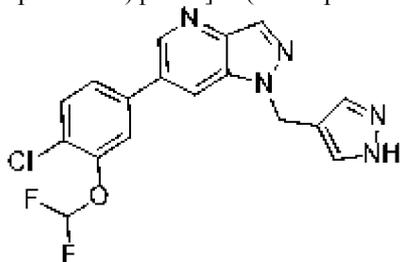
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 3-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразола гидрохлорид вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{14}F_3N_5$ , - 357,1; полученное  $m/z$ , - 358,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,78 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,36 (дд,  $J=2,0, 1,0$  Гц, 1H), 8,23 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,03-7,89 (м, 2H), 7,49 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,41 (дд,  $J=9,9, 8,7$  Гц, 1H), 7,08 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 6,20 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,84 (с, 3H).

Пример 40. 6-[3-(1,1-Дифторэтил)-4-фторфенил]-1-(1H-пиразол-4-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



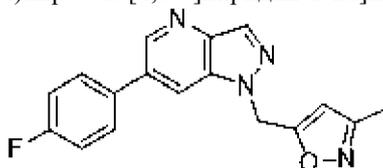
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 11, используя промежуточное соединение 28: 6-(3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{14}F_3N_5$ , - 357,1; полученное  $m/z$ , -358,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,73 (с, 1H), 8,93-8,82 (м, 1H), 8,55-8,48 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,06-7,89 (м, 2H), 7,69-7,58 (м, 1H), 7,59-7,50 (м, 1H), 6,17-6,08 (м, 1H), 5,72 (с, 2H), 2,10 (т,  $J=19,2$  Гц, 3H).

Пример 41. 6-[4-Хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-(1H-пиразол-4-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



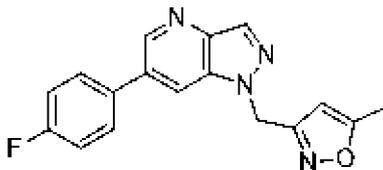
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, используя 6-(4-хлор-3-(дифторметокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 27) вместо 6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (промежуточное соединение 26) на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}ClF_2N_5O$ , - 375,1; полученное  $m/z$ , - 376,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,73 (уш с, 1H), 8,89 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,60-8,50 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,86-7,71 (м, 3H), 7,66-7,54 (м, 1H), 7,45 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 6,19-6,09 (м, 1H), 5,72 (с, 2H).

Пример 42. 5-[[6-(4-Фторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метилизоксазол.



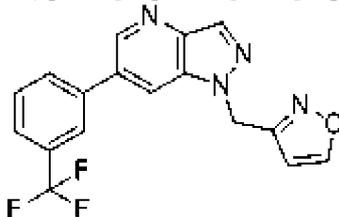
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, используя 6-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 43) и 5-(хлорметил)-3-метилизоксазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{13}FN_4O$ , - 308,1; полученное  $m/z$ , - 309,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,81 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,31-8,29 (м, 1H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 2H), 5,98 (с, 1H), 5,70-5,67 (м, 2H), 2,25 (с, 3H).

Пример 43. 3-[[6-(4-Фторфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол.



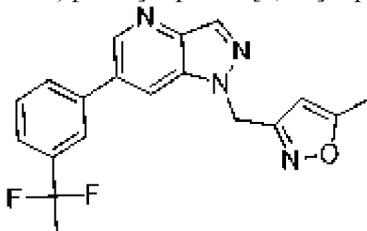
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, используя 6-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 43) и 3-(хлорметил)-5-метилизоксазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{13}FN_4O$ , - 308,1; полученное  $m/z$ , - 309,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,81 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,33 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,94 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 7,86-7,84 (м, 1H), 7,82-7,79 (м, 1H), 7,72-7,60 (м, 2H), 6,77-7,76 (м, 1H), 5,72 (с, 2H), 2,49 (д,  $J=1,0$  Гц, 3H).

Пример 44. 3-[[6-[3-(Трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]изоксазол.



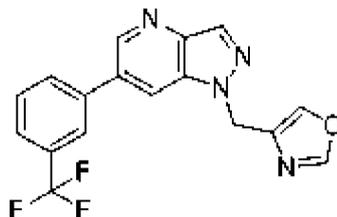
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 3-(хлорметил)изоксазол вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{11}F_3N_4O$ , - 344,1; полученное  $m/z$ , - 345,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,84-8,82 (м, 1H), 8,37-8,32 (м, 2H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,88-7,85 (м, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H), 6,32-6,29 (м, 1H), 5,76 (с, 2H).

Пример 45. 3-[[6-[3-(1,1-Дифторэтил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол.



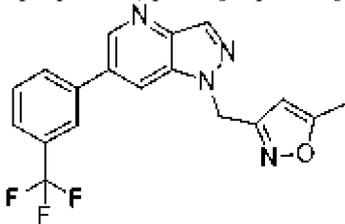
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, стадия А, используя 6-(3-(1,1-дифторэтил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 29) вместо 6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1H-пиразоло[4,3-б]пиридина (промежуточное соединение 26) и 3-(хлорметил)-5-метилизоксазол вместо 4-(хлорметил)-1-тетрагидропирин-2-илпиразола (промежуточное соединение 1). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{16}F_2N_4O$ , - 354,1; полученное  $m/z$ , - 355,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,94 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,67-8,57 (м, 1H), 8,44-8,36 (м, 1H), 8,03-7,92 (м, 2H), 7,73-7,60 (м, 2H), 6,07 (с, 1H), 5,84 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,07 (т,  $J=18,9$  Гц, 3H).

Пример 46. 4-[[6-[3-(Трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]оксазол.



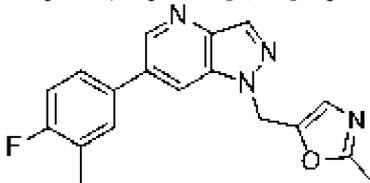
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 4-(хлорметил)оксазол вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{11}F_3N_4O$ , - 344,1; полученное  $m/z$ , - 345,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,84-8,81 (м, 1H), 8,32-8,29 (м, 1H), 8,09-8,12 (м, 1H), 7,92-7,83 (м, 3H), 7,73-7,63 (м, 3H), 5,62-5,58 (м, 2H).

Пример 47. 5-Метил-3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]изоксазол.



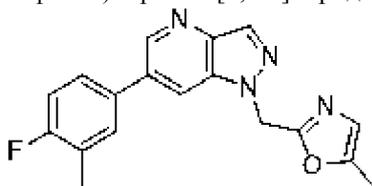
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 42) и 3-(хлорметил)-5-метилизоксазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_3N_4O$ , - 358,1; полученное  $m/z$ , - 359,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,83 (д,  $J=2,02$  Гц, 1H), 8,33 (д,  $J=0,87$  Гц, 1H), 7,97 (дд,  $J=1,88, 1,01$  Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,82 (д,  $J=7,80$  Гц, 1H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,68-7,57 (м, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,68 (с, 2H), 2,37 (д,  $J=0,87$  Гц, 3H).

Пример 48. 5-[[6-(4-Фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-2-метилоксазол.



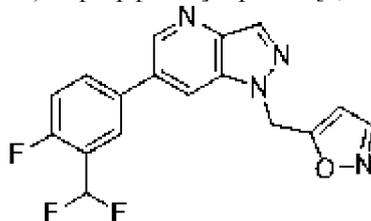
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 9, используя 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-2-метилоксазол (промежуточное соединение 23) и (4-фтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{15}FN_4O$ , - 322,1; полученное  $m/z$ , - 323,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,79 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,43-8,33 (м, 1H), 8,23 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,70-7,61 (м, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,76 (с, 2H), 2,44-2,31 (м, 6H).

Пример 49. 2-[[6-(4-Фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метилоксазол.



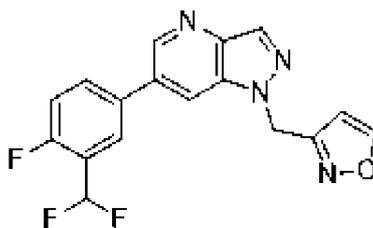
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 9, используя 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-2-метилоксазол (промежуточное соединение 23) и (4-фтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{15}FN_4O$ , - 322,1; полученное  $m/z$ , - 323,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,81 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,35 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,25 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,24-7,12 (м, 1H), 6,76 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 2,38 (д,  $J=2,0$  Гц, 3H), 2,27 (д,  $J=1,2$  Гц, 3H).

Пример 50. 5-[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]изоксазол.



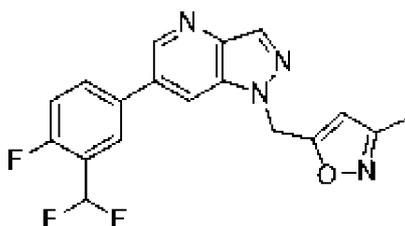
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 5-(хлорметил)изоксазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{11}F_3N_4O$ , - 344,1; полученное  $m/z$ , - 345,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,83 (д,  $J=1,9$ , 1H), 8,45 (дд,  $J=1,9, 1,0$ , 1H), 8,32 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,03-7,91 (м, 2H), 7,46-7,34 (м, 1H), 7,07 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 6,39-6,33 (м, 1H), 5,95 (с, 2H).

Пример 51. 3-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]изоксазол.



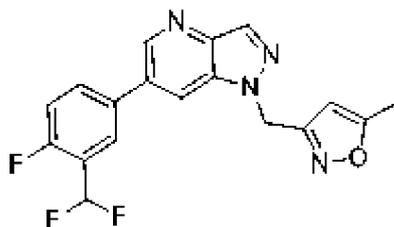
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 3-(хлорметил)изоксазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{11}F_3N_4O$ , - 344,1; полученное  $m/z$ , - 345,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,82 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,61 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 8,40 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,02-7,91 (м, 2H), 7,41 (ддт,  $J=9,8, 8,7, 1,1$  Гц, 1H), 7,07 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 6,41 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 5,87 (с, 2H).

Пример 52. 5-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-изоксазол.



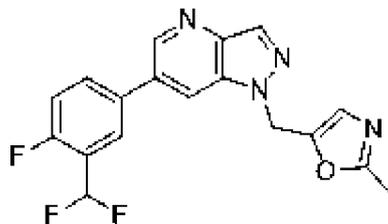
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 5-(хлорметил)-3-метилизоксазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_3N_4O$ , - 358,1; полученное  $m/z$ , - 359,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,84 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,45 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,30 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,07-7,90 (м, 2H), 7,42 (дд,  $J=10,1, 8,6$  Гц, 1H), 7,08 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,88 (с, 2H), 2,22 (с, 3H).

Пример 53. 3-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиразин-1-ил]метил]-5-метил-изоксазол.



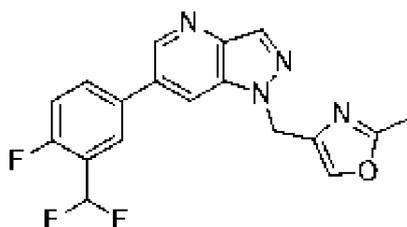
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, стадия А, используя 6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 25) вместо 6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (промежуточное соединение 26) и 3-(хлорметил)-5-метилизоксазол вместо 4-(хлорметил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразола (промежуточное соединение 1). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_3N_4O$ , - 358,1; полученное  $m/z$ , - 359,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,92 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,67-8,59 (м, 1H), 8,44-8,37 (м, 1H), 8,14-8,04 (м, 2H), 7,64-7,53 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 5,82 (с, 2H), 2,32 (с, 3H).

Пример 54. 5-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-2-метилоксазол.



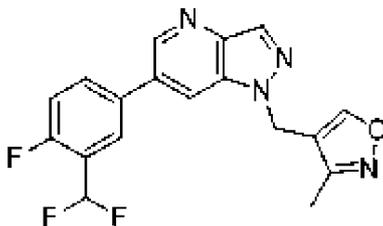
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 5-(хлорметил)-2-метилоксазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_3N_4O$ , - 358,1; полученное  $m/z$ , - 359,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,83 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,48 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,07-7,90 (м, 2H), 7,44 (дд,  $J=10,0, 8,7$  Гц, 1H), 7,25-6,93 (м, 2H), 5,79 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).

Пример 55. 4-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-2-метилоксазол.



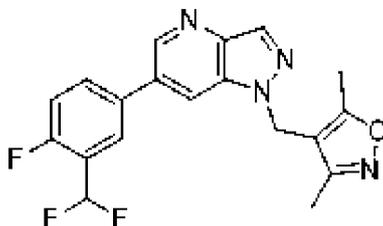
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 4-(хлорметил)-2-метилоксазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_3N_4O$ , - 358,1; полученное  $m/z$ , - 359,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,81 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,47 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,24 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,07-7,93 (м, 2H), 7,89-7,80 (м, 1H), 7,42 (т,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,09 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 5,60 (д,  $J=0,9$  Гц, 2H), 2,37 (с, 3H).

Пример 56. 3-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиразин-1-ил]метил]-4-метилизоксазол.



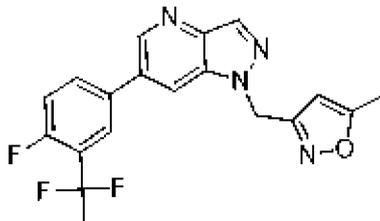
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 4-(хлорметил)-3-метилизоксазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_3N_4O$ , - 358,1; полученное  $m/z$ , - 359,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,81 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,40-8,35 (м, 2H), 8,27 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,03-7,87 (м, 2H), 7,48-7,36 (м, 1H), 7,27-6,88 (м, 1H), 5,83 (д,  $J=0,6$  Гц, 2H), 1,92 (д,  $J=1,1$  Гц, 3H).

Пример 57. 4-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-3,5-диметилизоксазол.



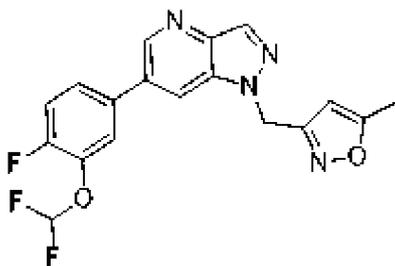
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 4-(хлорметил)-3,5-диметилизоксазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{15}F_3N_4O$ , - 372,1; полученное  $m/z$ , - 373,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,80 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,41 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,24 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,06-7,90 (м, 2H), 7,48-7,37 (м, 1H), 7,08 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

Пример 58. 3-[[6-[3-(1,1-Дифторэтил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол.



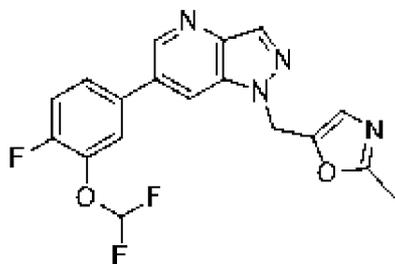
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, стадия А, используя 6-(3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 28) вместо 6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1H-пиразоло[4,3-б]пиридина (промежуточное соединение 26) и 3-(хлорметил)-5-метилизоксазол вместо 4-(хлорметил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразола (промежуточное соединение 1). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{15}F_3N_4O$ , - 372,1; полученное  $m/z$ , - 373,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,92 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,65-8,57 (м, 1H), 8,44-8,36 (м, 1H), 8,08-8,00 (м, 1H), 7,97 (дд,  $J=7,2, 2,3$  Гц, 1H), 7,56 (дд,  $J=11,0, 8,6$  Гц, 1H), 6,10-6,02 (м, 1H), 5,83 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,10 (т,  $J=19,1$  Гц, 3H).

Пример 59. 3-[[6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол.



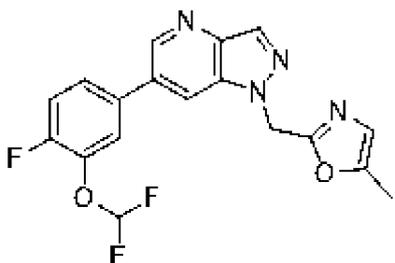
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, стадия А, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) и 3-(хлорметил)-5-метилизоксазол вместо 4-(хлорметил)-1-тетрагидропирин-2-илпиразола (промежуточное соединение 1). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_3N_4O_2$ , - 374,1; полученное  $m/z$ , - 375,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,59-8,55 (м, 1H), 8,41-8,37 (м, 1H), 7,85 (дд,  $J=7,6, 2,3$  Гц, 1H), 7,80-7,76 (м, 1H), 7,60 (дд,  $J=10,5, 8,6$  Гц, 1H), 7,37 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 5,81 (с, 2H), 2,33 (с, 3H).

Пример 60. 5-[[6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-2-метилоксазол.



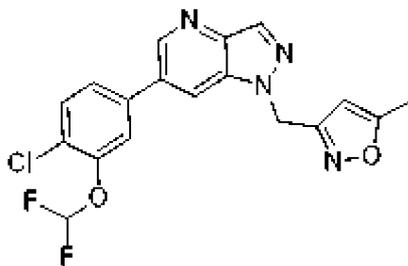
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) и 5-(хлорметил)-2-метилоксазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_3N_4O_2$ , - 374,1; полученное  $m/z$ , - 375,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,82 (с, 1H), 8,45 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,26 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,78-7,62 (м, 2H), 7,45 (дд,  $J=10,3, 8,6$  Гц, 1H), 7,17-6,81 (м, 2H), 5,78 (д,  $J=0,8$  Гц, 2H), 2,37 (с, 3H).

Пример 61. 2-[[6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метилоксазол.



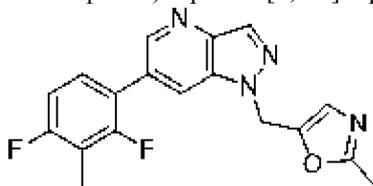
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_3N_4O_2$ , - 374,1; полученное  $m/z$ , - 375,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,83 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,42 (дд,  $J=1,8, 1,0$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7,78-7,64 (м, 2H), 7,44 (дд,  $J=10,3, 8,5$  Гц, 1H), 6,99 (т,  $J=73,3$  Гц, 1H), 6,76 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 2,27 (д,  $J=1,2$  Гц, 3H).

Пример 62. 3-[[6-[4-Хлор-3-(дифторметокси)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол.



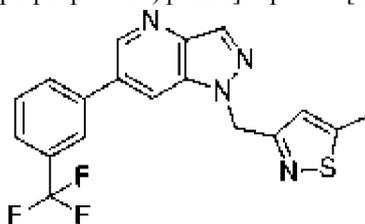
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, стадия А, используя 6-(4-хлор-3-(дифторметокси)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 27) вместо 6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридина (промежуточное соединение 26) и 3-(хлорметил)-5-метилизоксазол вместо 4-(хлорметил)-1-тетрагидропиран-2-илпиразола (промежуточное соединение 1). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}ClF_2N_4O_2$ , - 390,1; полученное  $m/z$ , - 391,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,94 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,63-8,60 (м, 1H), 8,43-8,39 (м, 1H), 7,85-7,82 (м, 1H), 7,80-7,75 (м, 2H), 7,44 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 6,09-6,05 (м, 1H), 5,82 (с, 2H), 2,33 (с, 3H).

Пример 63. 5-[[6-(2,4-Дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-2-метилоксазол.



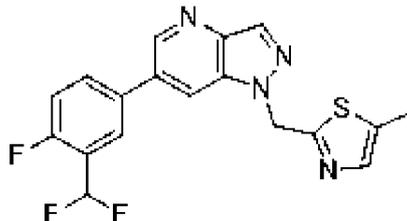
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 9, используя 5-((6-бром-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-2-метилоксазол (промежуточное соединение 22) и (2,4-дифтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{14}F_2N_4O$ , - 340,1; полученное  $m/z$ , - 341,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,72-8,64 (м, 1H), 8,34 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,26 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,56-7,41 (м, 1H), 7,16-7,06 (м, 2H), 5,76 (д,  $J=0,9$  Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,30 (т,  $J=2,0$  Гц, 3H).

Пример 64. 5-Метил-3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]изотиазол.



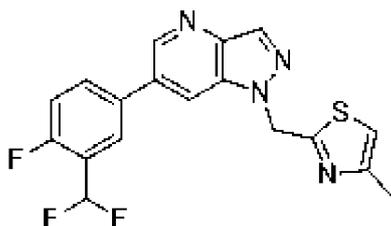
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 3-(хлорметил)-5-метилизотиазол вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_3N_4S$ , - 374,1; полученное  $m/z$ , - 375,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,81 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,33 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,94 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 7,86-7,84 (м, 1H), 7,82-7,79 (м, 1H), 7,72-7,60 (м, 2H), 6,77-7,76 (м, 1H), 5,72 (с, 2H), 2,49 (д,  $J=1,0$  Гц, 3H).

Пример 65. 2-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метилтиазол.



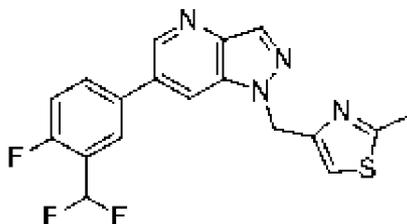
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 2-(хлорметил)-5-метилтиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_3N_4S$ , - 374,1; полученное  $m/z$ , - 375,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,83 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,43 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,30 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,07-7,88 (м, 2H), 7,49-7,32 (м, 2H), 7,07 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 2,41 (д,  $J=1,2$  Гц, 3H).

Пример 66. 2-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-4-метилтиазол.



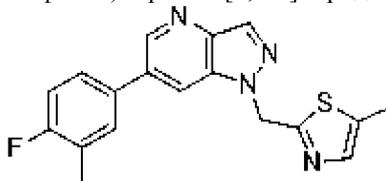
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 4-(хлорметил)-2-метилтиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_3N_4S$ , - 374,1; полученное  $m/z$ , - 375,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,83 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,46 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,30 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,06-7,88 (м, 2H), 7,48-7,33 (м, 1H), 7,23-6,90 (м, 2H), 6,00 (с, 2H), 2,39 (д,  $J=1,0$  Гц, 3H).

Пример 67. 4-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-2-метилтиазол.



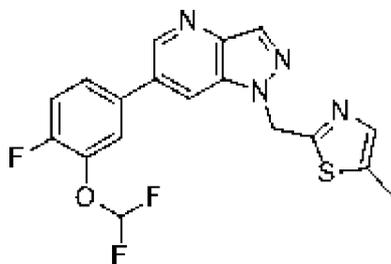
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 4-(хлорметил)-2-метилтиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_3N_4S$ , - 374,1; полученное  $m/z$ , - 375,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,81 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,47-8,40 (м, 1H), 8,26 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,05-7,91 (м, 2H), 7,47-7,36 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,23-6,94 (м, 1H), 5,76 (д,  $J=0,8$  Гц, 2H), 2,64 (с, 3H).

Пример 68. 2-[[6-(4-Фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метилтиазол.



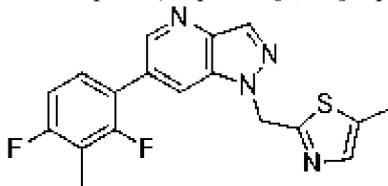
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(4-фтор-3-метилфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 34) и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-тиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}FN_4S$ , - 338,1; полученное  $m/z$ , - 339,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,79 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,35 (дд,  $J=1,8, 1,0$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,64 (ддд,  $J=7,2, 2,4, 1,0$  Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,40 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,18 (дд,  $J=9,6, 8,5$  Гц, 1H), 5,96 (с, 2H), 2,40 (д,  $J=1,2$  Гц, 3H), 2,37 (д,  $J=1,9$  Гц, 3H).

Пример 69. 2-[[6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метилтиазол.



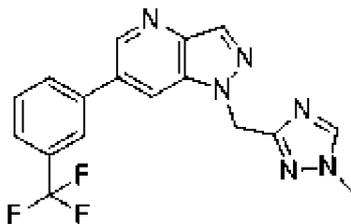
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-тиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_3N_4OS$ , - 390,1; полученное  $m/z$ , - 391,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,81 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,40 (дд,  $J=2,0, 1,0$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,70 (дд,  $J=7,4, 2,3$  Гц, 1H), 7,66 (дд,  $J=8,6, 4,3, 2,3$  Гц, 1H), 7,49-7,34 (м, 2H), 6,97 (т,  $J=73,3$  Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 2,41 (д,  $J=1,2$  Гц, 3H).

Пример 70. 2-[[6-(2,4-Дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метилтиазол.



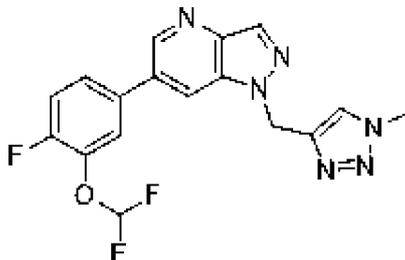
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 36) и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-тиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{14}F_2N_4S$ , - 356,1; полученное  $m/z$ , - 357,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,68 (т,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,36-8,19 (м, 2H), 7,46 (тд,  $J=8,7$ , 6,4 Гц, 1H), 7,40 (к,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,10 (тд,  $J=8,7$ , 1,5 Гц, 1H), 5,96 (с, 2H), 2,41 (д,  $J=1,2$  Гц, 3H), 2,29 (т,  $J=2,0$  Гц, 3H).

Пример 71. 1-[(1-Метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразол[4,3-б]пиридин.



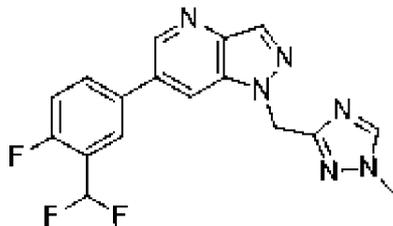
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 3-(хлорметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{13}F_3N_6$ , - 358,1; полученное  $m/z$ , - 359,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,85-8,81 (м, 1H), 8,31-8,28 (м, 1H), 8,12-8,10 (м, 1H), 7,88-7,80 (м, 3H), 7,74-7,62 (м, 2H), 5,83-5,81 (м, 2H), 3,98-3,96 (м, 3H).

Пример 72. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(1-метилтриазол-4-ил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



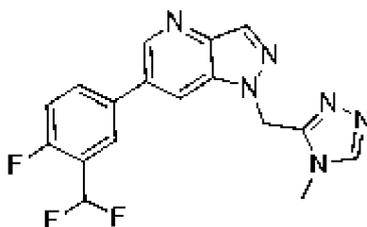
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя промежуточное соединение 26, 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин и 4-(хлорметил)-1-метил-1H-1,3,4-триазола гидрохлорид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{13}F_3N_6O$ , - 374,1; полученное  $m/z$ , - 375,1  $[M+H]^+$ .

Пример 73. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



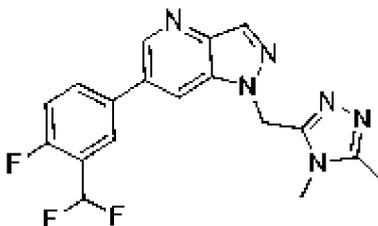
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 3-(хлорметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{13}F_3N_6$ , - 358,1; полученное  $m/z$ , - 359,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,83 (с, 1H), 8,45 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,32 (д,  $J=38,1$  Гц, 2H), 8,05-7,90 (м, 2H), 7,42 (дд,  $J=9,9$ , 8,7 Гц, 1H), 7,09 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).

Пример 74. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



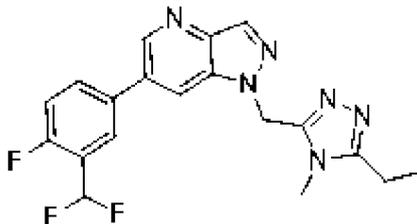
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 3-(хлорметил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{13}F_3N_6$ , - 358,1; полученное  $m/z$ , - 359,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,61-8,56 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,11-8,03 (м, 2H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,31 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 6,00 (с, 2H), 3,66 (с, 3H).

Пример 75. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(4,5-диметил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



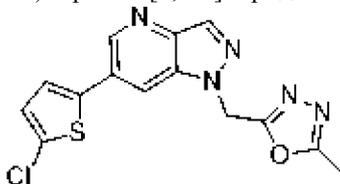
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 3-(хлорметил)-4,5-диметил-4Н-1,2,4-триазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{15}F_3N_6$ , - 372,1; полученное  $m/z$ , - 373,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,61-8,53 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,13-8,00 (м, 2H), 7,65-7,55 (м, 1H), 7,31 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 5,95 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

Пример 76. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-этил-4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



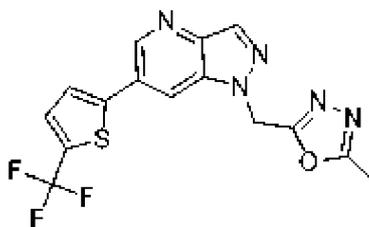
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 3-(хлорметил)-5-этил-4-метил-4Н-1,2,4-триазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{17}F_3N_6$ , - 386,2; полученное  $m/z$ , - 387,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,58-8,55 (м, 1H), 8,39 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,10-8,03 (м, 2H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,31 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 5,95 (с, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,67 (кв,  $J=7,5$  Гц, 2H), 1,20 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H).

Пример 77. 2-[[6-(5-Хлор-2-тиенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



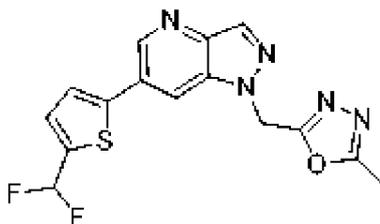
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 41, с использованием 2-((6-бром-1Н-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение 19) и (5-хлортиофен-2-ил)бороновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_{10}ClN_5OS$ , -331,1; полученное  $m/z$ , - 332,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,92 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,51-8,48 (м, 1H), 8,42-8,40 (м, 1H), 7,64 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,28 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 2,45 (с, 3H).

Пример 78. 2-Метил-5-[[6-[5-(трифторметил)-2-тиенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол.



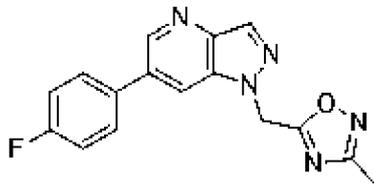
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 41, с использованием 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение 19) и (5-(трифторметил)тиофен-2-ил)бороновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{15}H_{10}F_3N_5OS$ , - 365,1; полученное  $m/z$ , - 366,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,03 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,74-8,65 (м, 1H), 8,51-8,40 (м, 1H), 7,90-7,79 (м, 2H), 6,09 (с, 2H), 2,45 (с, 3H).

Пример 79. 2-[[6-[5-(дифторметил)-2-тиенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



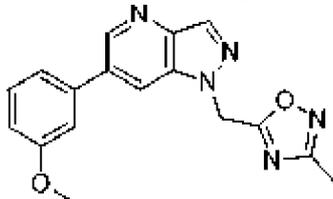
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 41, с использованием 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение 19) и 2-(5-(дифторметил)тиофен-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (промежуточное соединение 12). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{15}H_{11}F_2N_5OS$ , - 347,1; полученное  $m/z$ , - 348,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,00 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,70-8,57 (м, 1H), 8,49-8,38 (м, 1H), 7,81-7,71 (м, 1H), 7,62-7,56 (м, 1H), 7,38 (т,  $J=55,2$  Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 2,45 (с, 3H).

Пример 80. 5-[[6-(4-фторфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол.



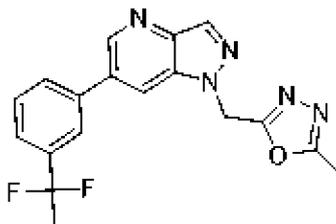
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 42, используя 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол (промежуточное соединение 55) и (4-фторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{16}H_{12}FN_5O$ , - 309,1; полученное  $m/z$ , - 310,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,83 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,34 (д,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7,89 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 2H), 5,83 (с, 2H), 2,38 (с, 3H).

Пример 81. 5-[[6-(3-метоксифенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол.



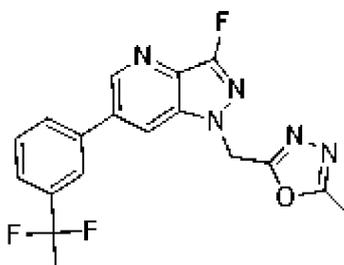
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 42, используя 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол (промежуточное соединение 55) и (3-метоксифенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{15}N_5O_2$ , - 321,1; полученное  $m/z$ , - 322,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,98-8,92 (м, 1H), 8,61-8,58 (м, 1H), 8,46-8,42 (м, 1H), 7,51-7,43 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,07-7,01 (м, 1H), 6,20 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

Пример 82. 2-[[6-[3-(1,1-Дифторэтил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



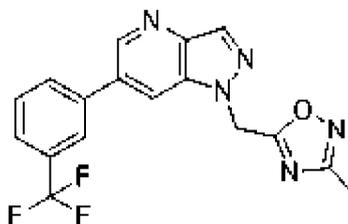
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение 19) и 2-(3-(1,1-дифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{15}F_2N_5O$ , - 355,1; полученное  $m/z$ , - 356,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,97 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,63 (дд,  $J=2,0, 1,0$  Гц, 1H), 8,44 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 8,01-7,95 (м, 2H), 7,72-7,64 (м, 2H), 6,11 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,07 (т,  $J=18,9$  Гц, 3H).

Пример 83. 2-[[6-[3-(1,1-Дифторэтил)фенила]-3-фторпиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



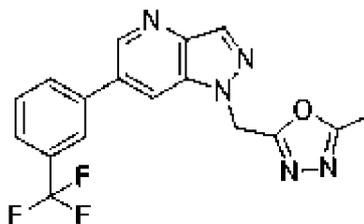
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(1,1-дифторэтил)фенил)-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 33) и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{14}F_3N_5O$ , - 373,1; полученное  $m/z$ , - 374,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,03 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,74-8,65 (м, 1H), 8,03-7,94 (м, 2H), 7,75-7,64 (м, 2H), 6,01 (с, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,07 (т,  $J=18,9$  Гц, 3H).

Пример 84. 3-Метил-5-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-1,2,4-оксадиазол.



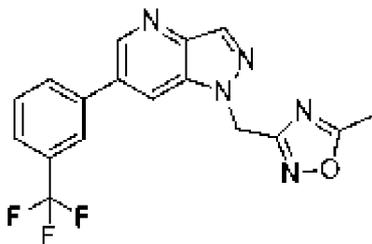
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 42) и 5-(хлорметил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5O$ , - 359,1; полученное  $m/z$ , - 360,6  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,87 (д,  $J=1,73$  Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,07-7,92 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,84 (д,  $J=7,80$  Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,69-7,59 (м, 1H), 5,86 (с, 2H), 2,38 (с, 3H).

Пример 85. 2-Метил-5-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол.



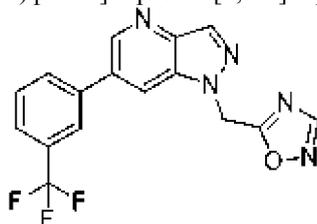
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 42) и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5O$ , - 359,1; полученное  $m/z$ , - 360,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,87 (д,  $J=1,73$  Гц, 1H), 8,36 (д,  $J=0,87$  Гц, 1H), 8,12-7,98 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,84 (д,  $J=7,80$  Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,69-7,63 (м, 1H), 5,85 (с, 2H), 2,67-2,30 (м, 3H).

Пример 86. 5-Метил-3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-1,2,4-оксадиазол.



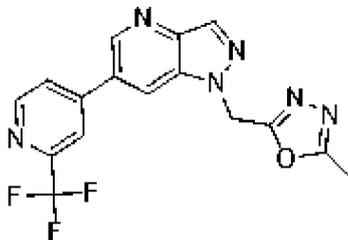
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 42) и 3-(хлорметил)-5-метил-1,2,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5O$ , - 359,1; полученное  $m/z$ , - 360,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,85 (д,  $J=1,73$  Гц, 1H), 8,36 (д,  $J=1,16$  Гц, 1H), 8,02 (дд,  $J=1,88, 1,01$  Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,85 (д,  $J=7,51$  Гц, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,69-7,63 (м, 1H), 5,75 (с, 2H), 2,56 (с, 3H).

Пример 87. 5-[[6-[3-(Трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-1,2,4-оксадиазол.



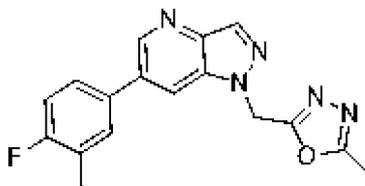
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 20, используя 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 42) и 5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{16}H_{10}F_3N_5O$ , - 345,1; полученное  $m/z$ , - 346,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,88 (д,  $J=1,73$  Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,39 (д,  $J=0,87$  Гц, 1H), 8,02-7,94 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,84 (д,  $J=7,80$  Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,69-7,61 (м, 1H), 5,95 (с, 2H).

Пример 88. 2-Метил-5-[[6-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол.



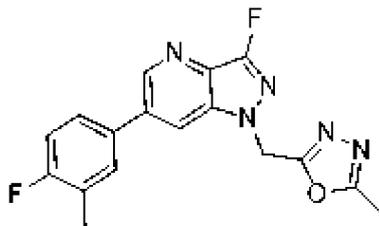
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение 19) и (2-(трифторметил)пиридин-4-ил)бороновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{16}H_{11}F_3N_6O$ , - 360,1; полученное  $m/z$ , - 361,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,14 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 9,00-8,85 (м, 2H), 8,51 (с, 1H), 8,44-8,35 (м, 1H), 8,30-8,20 (м, 1H), 6,12 (с, 2H), 2,45 (с, 3H).

Пример 89. 2-[[6-(4-Фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



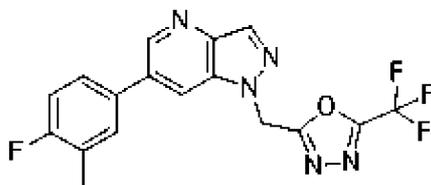
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение 19) и (4-фтор-3-метилфенил)бороновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{14}FN_5O$ , - 323,1; полученное  $m/z$ , - 324,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,96-8,82 (м, 1H), 8,57-8,50 (м, 1H), 8,45-8,36 (м, 1H), 7,82-7,74 (м, 1H), 7,71-7,64 (м, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 6,08 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

Пример 90. 2-[[3-Фтор-6-(4-фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



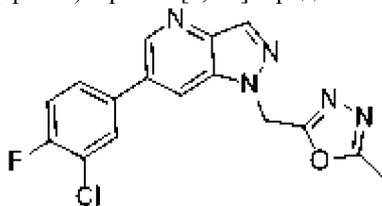
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 2-((6-бром-3-фтор-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение 20) и (4-фтор-3-метилфенил)бороновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{13}F_2N_5O$ , - 341,1; полученное  $m/z$ , - 342,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,95 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,61-8,56 (м, 1H), 7,80 (дд,  $J=7,3, 2,4$  Гц, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,38-7,31 (м, 1H), 6,01-5,92 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,35 (д,  $J=1,9$  Гц, 3H).

Пример 91. 2-[[6-(4-Фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол.



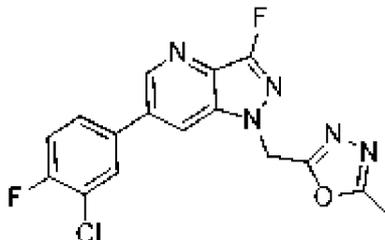
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(4-фтор-3-метилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 34) и 2-(хлорметил)-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{11}F_4N_5O$ , - 377,1; полученное  $m/z$ , - 378,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,84 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,41 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,31 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,66 (ддд,  $J=7,3, 2,5, 1,0$  Гц, 1H), 7,59 (ддд,  $J=7,8, 4,8, 2,5$  Гц, 1H), 7,20 (дд,  $J=9,5, 8,5$  Гц, 1H), 6,17 (с, 2H), 2,37 (д,  $J=1,9$  Гц, 3H).

Пример 92. 2-[[6-(3-Хлор-4-фторфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



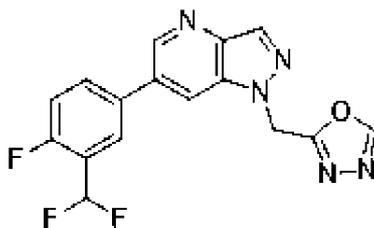
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 2-((6-бром-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение 19) и (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{16}H_{11}ClFN_5O$ , - 343,1; полученное  $m/z$ , - 344,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,99-8,91 (м, 1H), 8,67-8,61 (м, 1H), 8,47-8,40 (м, 1H), 8,15-8,06 (м, 1H), 7,92-7,84 (м, 1H), 7,62 (т,  $J=9,0$  Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 2,44 (с, 3H).

Пример 93. 2-[[6-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-фторпиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



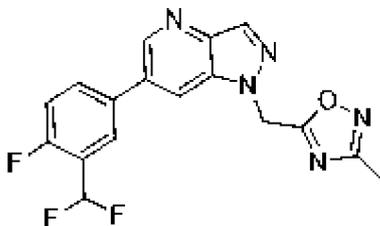
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 2-((6-бром-3-фтор-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение 20) и (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{16}H_{10}ClF_2N_5O$ , - 361,1; полученное  $m/z$ , - 362,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,00 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,71-8,67 (м, 1H), 8,13 (дд,  $J=7,1, 2,4$  Гц, 1H), 7,94-7,86 (м, 1H), 7,64 (т,  $J=8,9$  Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 2,46 (с, 3H).

Пример 94. 2-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол.



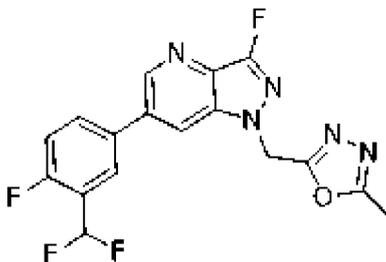
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 2-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{16}H_{10}F_3N_5O$ , - 345,1; полученное  $m/z$ , - 346,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,92 (с, 1H), 8,87 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,50 (дд,  $J=1,9$ , 1,0 Гц, 1H), 8,32 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,02 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 7,98 (дд,  $J=8,8$ , 4,5 Гц, 1H), 7,43 (т,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,08 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 6,11 (с, 2H).

Пример 95. 5-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол.



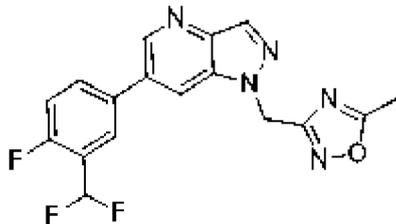
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 5-(хлорметил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5O$ , - 359,1; полученное  $m/z$ , - 360,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,96 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,69-8,63 (м, 1H), 8,50-8,43 (м, 1H), 8,13-8,04 (м, 2H), 7,64-7,53 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 2,28 (с, 3H).

Пример 96. 2-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-3-фторпиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



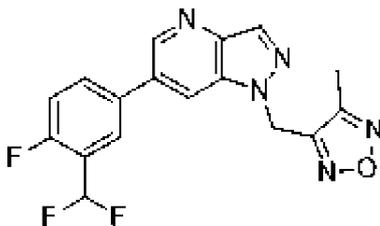
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 30) и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{11}F_4N_5O$ , - 377,1; полученное  $m/z$ , - 378,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,00 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,75-8,65 (м, 1H), 8,17-8,04 (м, 2H), 7,69-7,54 (м, 1H), 7,32 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 5,99 (с, 2H), 2,46 (с, 3H).

Пример 97. 3-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,2,4-оксадиазол.



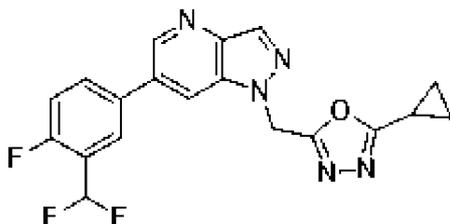
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 3-(хлорметил)-5-метил-1,2,4-оксадиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5O$ , - 359,1; полученное  $m/z$ , - 360,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,93 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,66-8,60 (м, 1H), 8,43-8,37 (м, 1H), 8,12-8,05 (м, 2H), 7,65-7,53 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,2$  Гц, 1H), 5,95 (с, 2H), 2,52 (с, 3H).

Пример 98. 3-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол.



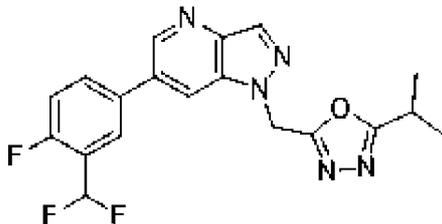
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 3-(хлорметил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5O$ , - 359,1; полученное  $m/z$ , - 360,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,84 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,44 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,05-7,88 (м, 2H), 7,42 (ддт,  $J=9,8, 8,6, 1,1$  Гц, 1H), 7,08 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 2,29 (с, 3H).

Пример 99. 2-Циклопропил-5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол.



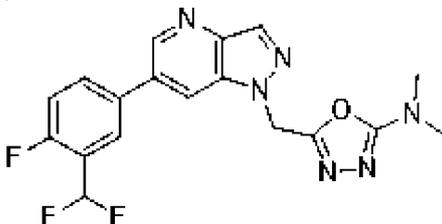
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 2-(хлорметил)-5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_5O$ , - 385,1; полученное  $m/z$ , - 386,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,84 (с, 1H), 8,53-8,37 (м, 1H), 8,34-8,22 (м, 1H), 8,02-7,86 (м, 2H), 7,41 (т,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,08 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 5,98 (с, 2H), 2,24-2,07 (м, 1H), 1,21-1,09 (м, 2H), 1,09-0,95 (м, 2H).

Пример 100. 2-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-изопропил-1,3,4-оксадиазол.



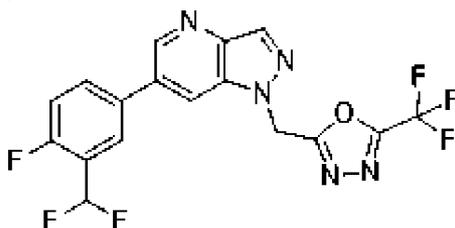
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 2-(хлорметил)-5-изопропил-1,3,4-оксадиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{16}F_3N_5O$ , - 387,1; полученное  $m/z$ , - 388,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,87 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,50 (дд,  $J=1,8, 1,0$  Гц, 1H), 8,32 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,06-7,92 (м, 2H), 7,43 (дд,  $J=9,9, 8,7$  Гц, 1H), 7,09 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 3,17 (дт,  $J=14,0, 7,0$  Гц, 1H), 1,32 (д,  $J=7,0$  Гц, 6H).

Пример 101. 5-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-N,N-диметил-1,3,4-оксадиазол-2-амин.



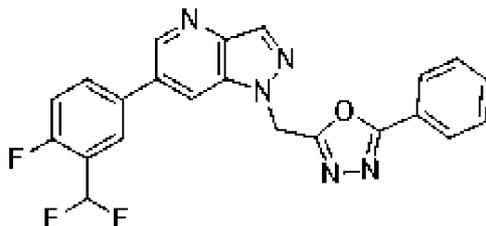
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 5-(хлорметил)-N,N-диметил-1,3,4-оксадиазол-2-амин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{15}F_3N_6O$ , - 388,1; полученное  $m/z$ , - 389,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,85 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,59-8,41 (м, 1H), 8,30 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,07-7,89 (м, 2H), 7,52-7,35 (м, 1H), 7,26-6,92 (м, 1H), 5,86 (с, 2H), 3,00 (с, 6H).

Пример 102. 2-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол.



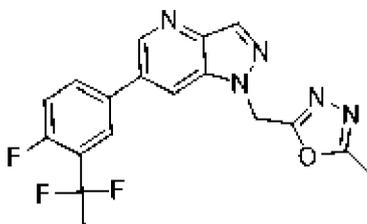
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 2-(хлорметил)-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_9F_6N_5O$ , - 413,1; полученное  $m/z$ , - 414,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,88 (с, 1H), 8,51 (дт,  $J=1,8, 0,9$  Гц, 1H), 8,35 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,02 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 7,98 (дт,  $J=7,7, 3,3$  Гц, 1H), 7,43 (дд,  $J=10,0, 8,7$  Гц, 1H), 7,09 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 6,19 (с, 2H).

Пример 103. 2-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-фенил-1,3,4-оксадиазол.



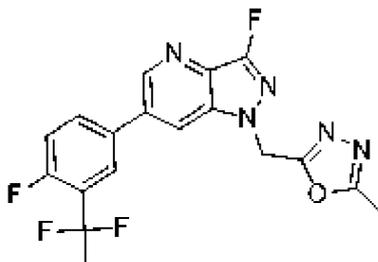
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 2-(хлорметил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{14}F_3N_5O$ , - 421,1; полученное  $m/z$ , - 422,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,88 (д,  $J=1,9$ , 1H), 8,56 (дд,  $J=1,9, 1,0$ , 1H), 8,35 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,04 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 8,02-7,95 (м, 3H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,56-7,50 (м, 2H), 7,43 (дд,  $J=10,1, 8,6$  Гц, 1H), 7,09 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 6,15 (с, 2H).

Пример 104. 2-[[6-[3-(1,1-Дифторэтил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение 19) и 2-(3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{14}F_3N_5O$ , - 373,1; полученное  $m/z$ , - 374,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,94 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,62 (дд,  $J=2,0, 1,0$  Гц, 1H), 8,44 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,05-8,00 (м, 1H), 7,97 (дд,  $J=7,2, 2,4$  Гц, 1H), 7,57 (дд,  $J=11,0, 8,5$  Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,10 (т,  $J=19,3$  Гц, 3H).

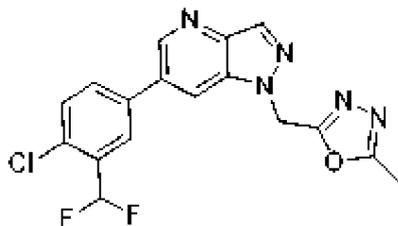
Пример 105. 2-[[6-[3-(1,1-Дифторэтил)-4-фторфенил]-3-фторпиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 2-((6-бром-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение 20) и 2-(3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_4N_5O$ , - 391,1; полученное  $m/z$ , - 392,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,00 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,70-8,65 (м, 1H), 8,08-8,02 (м, 1H), 8,02-

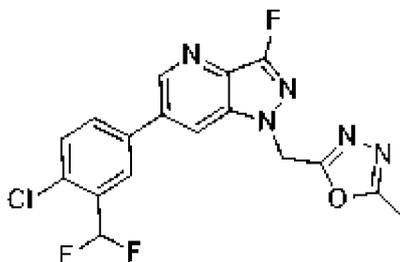
7,97 (м, 1H), 7,59 (дд, J=11,0, 8,6 Гц, 1H), 5,99 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,10 (т, J=19,1 Гц, 3H).

Пример 106. 2-[[6-[4-Хлор-3-(дифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



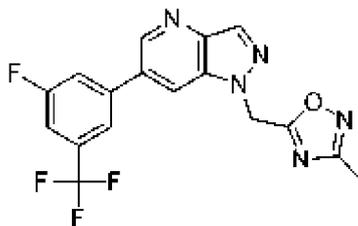
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение 19) и 2-(4-хлор-3-(дифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}ClF_2N_5O$ , - 375,1; полученное  $m/z$ , - 376,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,74-8,64 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,17-8,09 (м, 1H), 8,10-8,02 (м, 1H), 7,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (т, J=54,1 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 2,44 (с, 3H).

Пример 107. 2-[[6-[4-Хлор-3-(дифторметил)фенил]-3-фторпиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



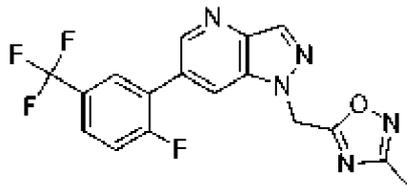
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 2-((6-бром-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение 20) и 2-(4-хлор-3-(дифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{11}ClF_3N_5O$ , - 393,1; полученное  $m/z$ , - 394,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,02 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,77-8,71 (м, 1H), 8,18-8,12 (м, 1H), 8,12-8,03 (м, 1H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (т, J=54,0 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 2,46 (с, 3H).

Пример 108. 5-[[6-[3-Фтор-5-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 42, используя 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол (промежуточное соединение 55) и (3-фтор-5-(трифторметил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{11}F_4N_5O$ , - 377,1; полученное  $m/z$ , - 378,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,80-8,78 (м, 1H), 8,49 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,16-8,07 (м, 2H), 7,82-7,77 (м, 1H), 6,21 (с, 2H), 2,28 (с, 3H).

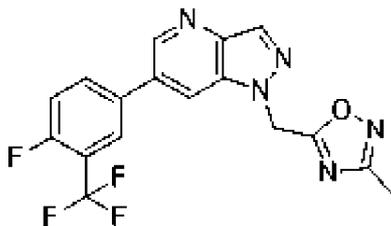
Пример 109. 5-[[6-[2-Фтор-5-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 42, используя 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол (промежуточное соединение 55) и (2-фтор-5-(трифторметил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{11}F_4N_5O$ , - 377,1; полученное  $m/z$ , - 378,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,84-8,81 (м, 1H), 8,61-8,58 (м, 1H), 8,51-8,49 (м, 1H), 8,10-8,06 (м, 1H), 7,97-7,91 (м, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 6,21 (с, 2H), 2,28

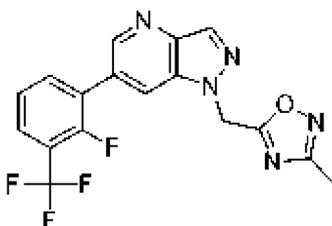
(с, 3H).

Пример 110. 5-[[6-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол.



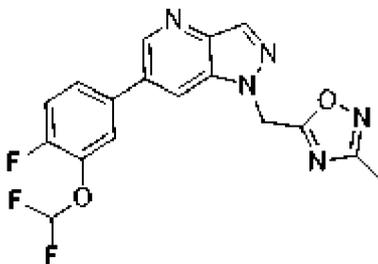
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 42, используя 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол (промежуточное соединение 55) и (4-фтор-3-(трифторметил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{11}F_4N_5O$ , - 377,1; полученное  $m/z$ , - 378,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,82 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,37 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,93 (дд., 1H), 7,88-7,79 (м, 2H), 7,38 (т,  $J=9,2$  Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 2,38 (с, 3H).

Пример 111. 5-[[6-[2-Фтор-3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол.



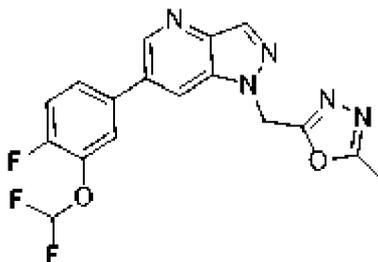
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 42, используя 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол (промежуточное соединение 55) и (2-фтор-3-(трифторметил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{11}F_4N_5O$ , - 377,1; полученное  $m/z$ , - 378,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,81-8,78 (м, 1H), 8,60-8,58 (м, 1H), 8,53-8,49 (м, 1H), 8,07-8,01 (м, 1H), 7,94-7,88 (м, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 6,22 (с, 2H), 2,28 (с, 3H).

Пример 112. 5-[[6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) и 5-(хлорметил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5O_2$ , - 375,1; полученное  $m/z$ , - 376,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,96 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,66-8,59 (м, 1H), 8,49-8,43 (м, 1H), 7,89-7,82 (м, 1H), 7,82-7,74 (м, 1H), 7,61 (дд,  $J=10,4, 8,6$  Гц, 1H), 7,38 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 6,20 (с, 2H), 2,28 (с, 3H).

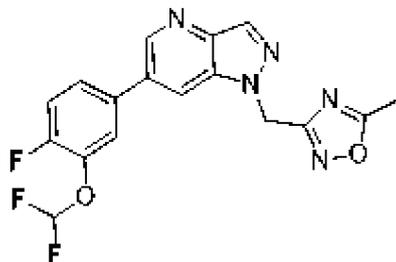
Пример 113. 2-[[6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5O_2$ , - 375,1; полученное  $m/z$ , - 376,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,94 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,64-8,57 (м, 1H),

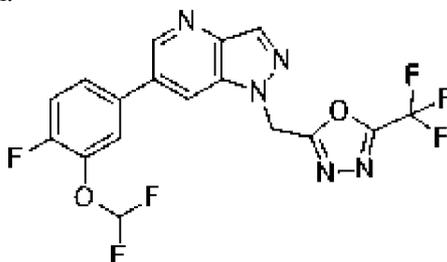
8,49-8,41 (м, 1H), 7,89-7,82 (м, 1H), 7,82-7,74 (м, 1H), 7,62 (дд, J=10,5, 8,7 Гц, 1H), 7,38 (т, J=73,2 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 2,45 (с, 3H).

Пример 114. 3-[[6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,2,4-оксадиазол.



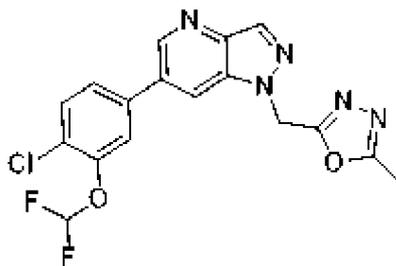
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) и 3-(хлорметил)-5-метил-1,2,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5O_2$ , - 375,1; полученное m/z, - 376,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,93 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,65-8,54 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,92-7,82 (м, 1H), 7,82-7,73 (м, 1H), 7,62 (дд, J=10,4, 8,8 Гц, 1H), 7,39 (т, J=73,2 Гц, 1H), 5,94 (с, 2H), 2,52 (с, 3H).

Пример 115. 2-[[6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол.



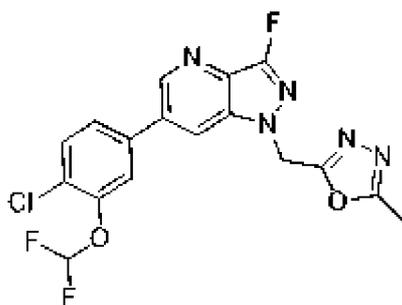
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) и 2-(хлорметил)-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_9F_6N_5O_2$ , - 429,1; полученное m/z, - 430,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,86 (с, 1H), 8,48 (т, J=1,4 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=7,3, 2,3 Гц, 1H), 7,69 (ддд, J=8,5, 4,3, 2,3 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=10,3, 8,6 Гц, 1H), 6,98 (т, J=73,3 Гц, 1H), 6,19 (с, 2H).

Пример 116. 2-[[6-[4-Хлор-3-(дифторметокси)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



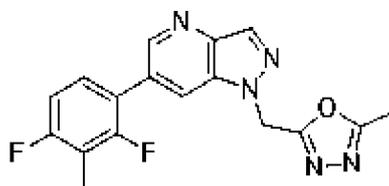
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение 19) и 2-(4-хлор-3-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}ClF_2N_5O_2$ , - 391,1; полученное m/z, - 392,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,68-8,60 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,44 (т, J=73,2 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 2,45 (с, 3H).

Пример 117. 2-[[6-[4-Хлор-3-(дифторметокси)фенил]-3-фторпиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



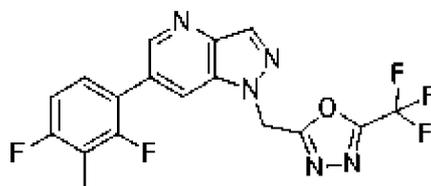
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(4-хлор-3-(дифторметокси)фенил)-3-фтор-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 31) и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{11}ClF_3N_5O_2$ , - 409,1; полученное  $m/z$ , - 410,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,02 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,72-8,66 (м, 1H), 7,88-7,84 (м, 1H), 7,82 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,77 (дд,  $J=8,5, 1,9$  Гц, 1H), 7,44 (т,  $J=73,1$  Гц, 1H), 5,99 (с, 2H), 2,46 (с, 3H).

Пример 118. 2-[[6-(2,4-Дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



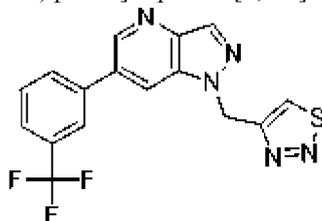
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 36) и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{13}F_2N_5O$ , - 341,1; полученное  $m/z$ , - 342,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,71 (т,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,41-8,32 (м, 1H), 8,31 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,55-7,42 (м, 1H), 7,11 (тд,  $J=8,7, 1,5$  Гц, 1H), 6,00 (с, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,30 (т,  $J=2,0$  Гц, 3H).

Пример 119. 2-[[6-(2,4-Дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол.



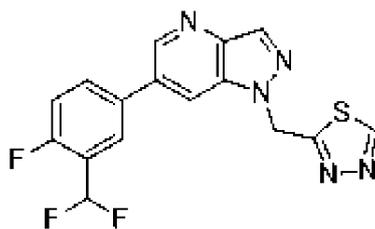
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 36) и 2-(хлорметил)-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{10}F_5N_5O$ , - 395,1; полученное  $m/z$ , - 396,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,71 (т,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,38-8,34 (м, 1H), 8,33 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,46 (тд,  $J=8,6, 6,2$  Гц, 1H), 7,09 (тд,  $J=8,7, 1,5$  Гц, 1H), 6,16 (с, 2H), 2,29 (т,  $J=2,0$  Гц, 3H).

Пример 120. 4-[[6-[3-(Трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]тиадиазол.



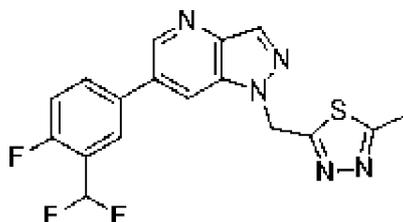
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 4-(хлорметил)-1,2,3-тиадиазол вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{16}H_{10}F_3N_5S$ , - 361,1; полученное  $m/z$ , - 362,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,15 (с, 1H), 8,98 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,83-8,81 (м, 1H), 8,42-8,40 (м, 1H), 8,21-8,17 (м, 2H), 7,86-7,77 (м, 2H), 6,30 (с, 2H).

Пример 121. 2-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол.



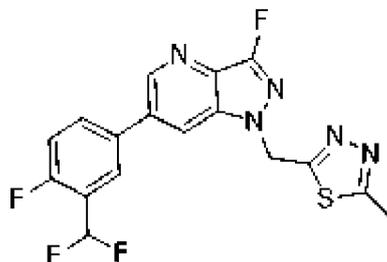
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 2-(хлорметил)-1,3,4-тиадиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{16}H_{10}F_3N_5S$ , - 361,1; полученное  $m/z$ , - 362,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,10 (с, 1H), 8,81 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,37 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,00 (дд,  $J=1,8, 1,0$  Гц, 1H), 7,88-7,81 (м, 1H), 7,72 (дт,  $J=7,5, 2,5$  Гц, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 6,98 (т,  $J=54,8$  Гц, 1H), 6,13 (с, 2H).

Пример 122. 2-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол.



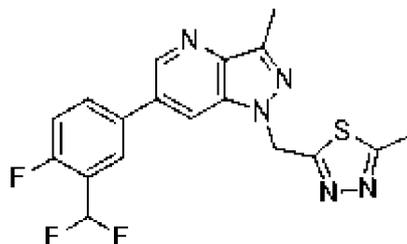
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5S$ , - 375,1; полученное  $m/z$ , - 376,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,85 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,49 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,33 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,07-7,91 (м, 2H), 7,42 (т,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,08 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 6,17 (с, 2H), 2,71 (с, 3H).

Пример 123. 2-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-3-фторпиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол.



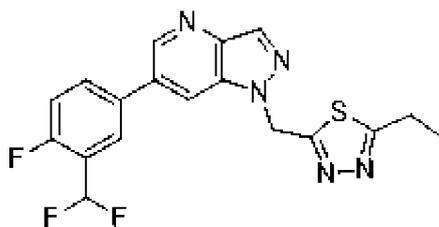
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 30) и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{11}F_4N_5S$ , - 393,1; полученное  $m/z$ , - 394,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,99 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,77-8,73 (м, 1H), 8,13-8,07 (м, 2H), 7,64-7,57 (м, 1H), 7,31 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 6,13 (с, 2H), 2,66 (с, 3H).

Пример 124. 2-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-3-метилпиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол.



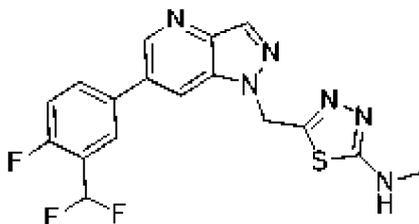
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 35) и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{14}F_3N_5S$ , - 389,1; полученное  $m/z$ , - 390,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,78 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,39 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,05-7,85 (м, 2H), 7,47-7,29 (м, 1H), 7,26-6,84 (м, 1H), 6,06 (с, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,63 (с, 3H).

Пример 125. 2-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-этил-1,3,4-тиадиазол.



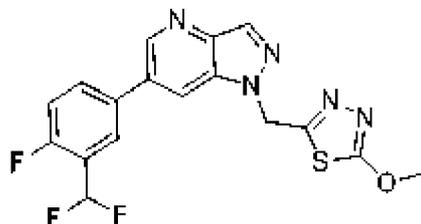
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 2-(хлорметил)-5-этил-1,3,4-тиадиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{14}F_3N_5S$ , - 389,1; полученное  $m/z$ , - 390,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,85 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,50 (дд,  $J=1,9$ , 1,0 Гц, 1H), 8,33 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,06-7,90 (м, 2H), 7,42 (дд,  $J=10,0$ , 8,6 Гц, 1H), 7,08 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 6,18 (с, 2H), 3,08 (кв,  $J=7,6$  Гц, 2H), 1,34 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H).

Пример 126. 5-((6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-N-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



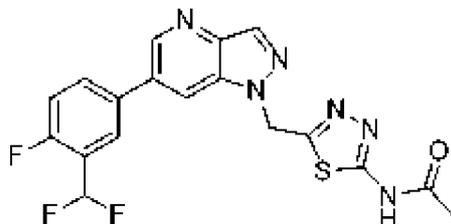
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 15, используя 2-(6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)уксусную кислоту (промежуточное соединение 37). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{13}F_3N_6S$ , - 390,1; полученное  $m/z$ , - 391,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,92 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,66-8,62 (м, 1H), 8,44-8,42 (м, 1H), 8,11-8,06 (м, 2H), 7,63 (к,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,61-7,56 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 5,99 (с, 2H), 2,80 (д,  $J=4,8$  Гц, 3H).

Пример 127. 2-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метокси-1,3,4-тиадиазол.



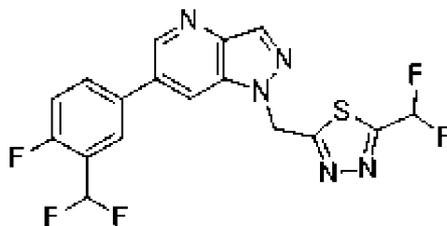
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 2-(хлорметил)-5-метокси-1,3,4-тиадиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5OS$ , - 391,1; полученное  $m/z$ , - 392,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,94 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,73-8,63 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,15-8,01 (м, 2H), 7,66-7,52 (м, 1H), 7,31 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 6,12 (с, 2H), 4,07 (с, 3H).

Пример 128. N-(5-((6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин).



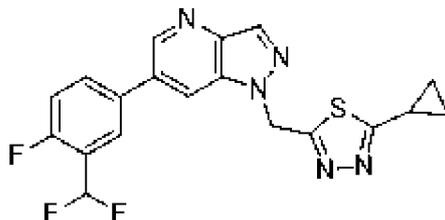
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 19, используя 5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин (пример 16). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_3N_6OS$ , - 418,1; полученное  $m/z$ , - 419,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,51 (уш с, 1H), 8,93 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,72-8,67 (м, 1H), 8,48-8,44 (м, 1H), 8,12-8,05 (м, 2H), 7,62-7,54 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 6,17 (с, 2H), 2,13 (с, 3H).

Пример 129. 2-(Дифторметил)-5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол.



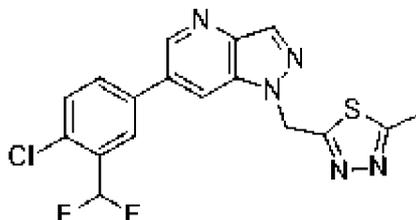
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 2-(хлорметил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{10}F_5N_5S$ , - 411,1; полученное  $m/z$ , - 412,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,83 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,39 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,99 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 7,85 (дд,  $J=6,4, 2,4$  Гц, 1H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,31 (ддт,  $J=9,6, 8,6, 1,1$  Гц, 1H), 7,13-6,82 (м, 2H), 6,11 (с, 2H).

Пример 130. 2-Циклопропил-5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол.



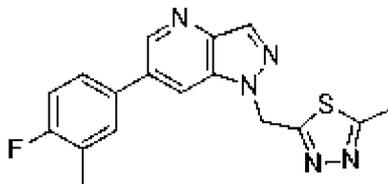
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 2-(хлорметил)-5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_5S$ , - 401,1; полученное  $m/z$ , - 402,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,82 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,46 (дд,  $J=1,8, 1,0$  Гц, 1H), 8,30 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,06-7,87 (м, 2H), 7,40 (дд,  $J=9,9, 8,7$  Гц, 1H), 7,07 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 6,12 (с, 2H), 2,39 (тт,  $J=8,4, 4,8$  Гц, 1H), 1,29-1,16 (м, 2H), 1,02 (дт,  $J=7,2, 4,5$  Гц, 2H).

Пример 131. 2-[[6-[4-Хлор-3-(дифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол.



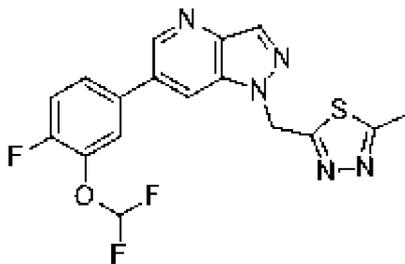
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 9, используя промежуточное соединение 24, 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол и 2-(4-хлор-3-(дифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}ClF_2N_5$ -391,0. полученное  $m/z$ , - 392,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,87 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,53 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,33 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,93 (дд,  $J=8,3, 2,2, 1,1$  Гц, 1H), 7,69 (дт,  $J=8,3, 1,1$  Гц, 1H), 7,14 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 6,18 (с, 2H), 2,71 (с, 3H).

Пример 132. 2-[[6-(4-Фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол.



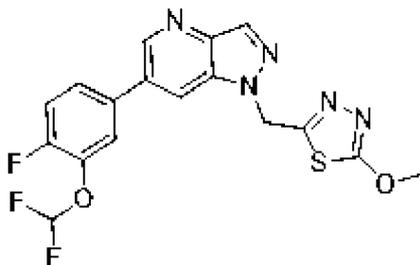
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 9, используя 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол (промежуточное соединение 24) и 4-фтор-3-метилфенилбороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{14}FN_5S$ , - 339,1; полученное  $m/z$ , - 340,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,82 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,45-8,36 (м, 1H), 8,30 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,66 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,26-7,14 (м, 1H), 6,15 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,38 (д,  $J=2,0$  Гц, 3H).

Пример 133. 2-[[6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол.



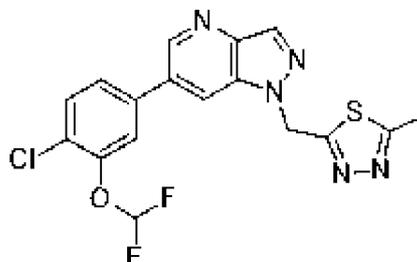
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5OS$ , - 391,1; полученное  $m/z$ , - 392,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,85 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,48 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,34 (д,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,45 (дд,  $J=10,3, 8,6$  Гц, 1H), 7,00 (т,  $J=73,3$  Гц, 1H), 6,18 (с, 2H), 2,72 (с, 3H).

Пример 134. 2-[[6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метокси-1,3,4-тиадиазол.



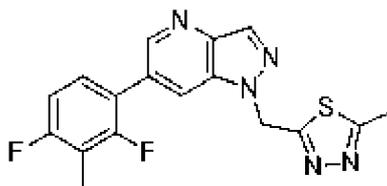
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) и 2-(хлорметил)-5-метокси-1,3,4-тиадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5O_2S$ , - 407,1; полученное  $m/z$ , - 408,1  $[M+H]^+$ .

Пример 135. 2-[[6-[4-Хлор-3-(дифторметокси)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 9, используя 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол (промежуточное соединение 24) и 2-(4-хлор-3-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}ClF_2N_5OS$ , - 407,0; полученное  $m/z$ , - 408,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,85 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,49 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,33 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,76-7,61 (м, 3H), 7,02 (т,  $J=73,3$  Гц, 1H), 6,17 (с, 2H), 2,71 (с, 3H).

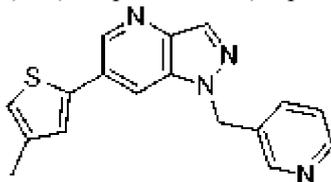
Пример 136. 2-[[6-(2,4-Дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 9, используя 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол (промежуточное соединение 24) и (2,4-дифтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{13}F_2N_5S$ , - 357,1; полученное  $m/z$ , - 358,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,70 (с, 1H), 8,39-8,28

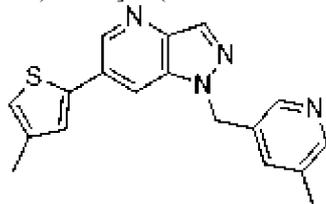
(м, 2H), 7,52-7,42 (м, 1H), 7,15-7,04 (м, 1H), 6,15 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,30 (т, J=2,0 Гц, 3H).

Пример 137. 6-(4-Метил-2-тиенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



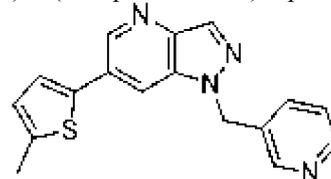
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 50) и 4-метилтиофен-2-бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{14}N_4S$ , -306,1; полученное m/z, - 307,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,85 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,61-8,59 (м, 1H), 8,54-8,52 (м, 1H), 8,49 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,35-8,34 (м, 1H), 7,67-7,64 (м, 1H), 7,60-7,58 (м, 1H), 7,36-7,33 (м, 1H), 7,27-7,25 (м, 1H), 5,78 (с, 2H), 2,29-2,27 (м, 3H).

Пример 138. 1-[(5-Метил-3-пиридил)метил]-6-(4-метил-2-тиенил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



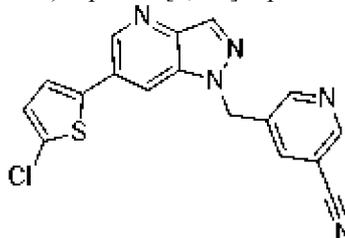
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((5-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 51) и 4-метилтиофен-2-бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{16}N_4S$ , - 320,1; полученное m/z, - 321,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,85 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,52-8,50 (м, 1H), 8,41-8,39 (м, 1H), 8,35-8,32 (м, 2H), 7,60-7,58 (м, 1H), 7,49-7,47 (м, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 5,74 (с, 2H), 2,29-2,27 (м, 3H), 2,24 (с, 3H).

Пример 139. 6-(5-Метил-2-тиенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



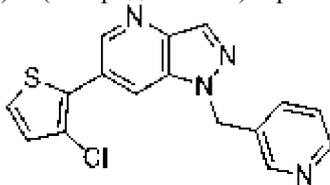
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 50) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(5-метилтиофен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{14}N_4S$ , - 306,1; полученное m/z, -307,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,83 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,61-8,58 (м, 1H), 8,49 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,46-8,44 (м, 1H), 8,34-8,32 (м, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,55 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=7,9, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 6,93-6,90 (м, 1H), 5,77 (с, 2H).

Пример 140. 5-[[6-(5-Хлор-2-тиенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил.



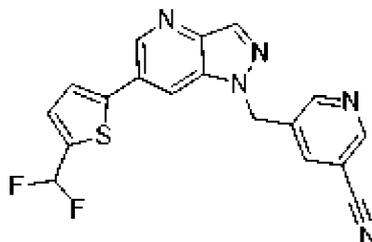
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 41, используя 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)никотинитрил (промежуточное соединение 21) и (5-хлортиофен-2-ил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{10}ClN_5OS$ , - 351,0; полученное m/z, - 352,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,97 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,88 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,85 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,60-8,53 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,29-8,18 (м, 1H), 7,65 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=4,0 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H).

Пример 141. 6-(3-Хлор-2-тиенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



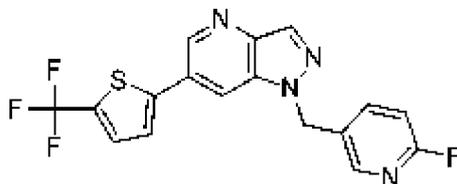
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 50) и (3-хлортиофен-2-ил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{16}H_{11}ClN_4OS$ , - 326,0; полученное  $m/z$ , - 327,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,75 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,63-8,60 (м, 1H), 8,56-8,54 (м, 1H), 8,49 (дд,  $J=4,8, 1,6$  Гц, 1H), 8,44-8,42 (м, 1H), 7,86 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,71-7,66 (м, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,28 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 5,81 (с, 2H).

Пример 142. 5-[[6-[5-(Дифторметил)-2-тиенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил.



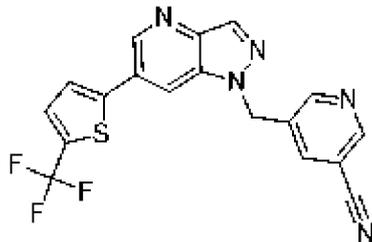
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 41, используя 5-((6-бром-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)никотинитрил (промежуточное соединение 21) и 2-(5-(дифторметил)тиофен-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (промежуточное соединение 12). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{11}F_2N_5S$ , - 367,1; полученное  $m/z$ , - 368,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,99-8,93 (м, 2H), 8,87 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,72-8,67 (м, 1H), 8,42 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,28-8,22 (м, 1H), 7,79-7,75 (м, 1H), 7,61-7,56 (м, 1H), 7,38 (т,  $J=55,2$  Гц, 1H), 5,85 (с, 2H).

Пример 143. 1-((6-Фторпиридин-3-ил)метил)-6-(5-(трифторметил)тиофен-2-ил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин.



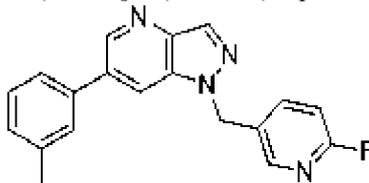
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 49) и (5-(трифторметил)тиофен-2-ил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{10}F_4NO_4S$  - 378,1; полученное  $m/z$ , - 379,1  $[M+H]^+$ .

Пример 144. 5-[[6-[5-(Трифторметил)-2-тиенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил.



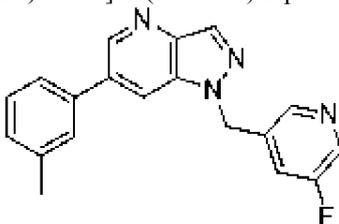
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 41, используя 5-((6-бром-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)никотинитрил (промежуточное соединение 21) и (5-(трифторметил)тиофен-2-ил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{10}F_3N_5S$ , - 385,1; полученное  $m/z$ , - 386,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,99 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,97 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,87 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,79-8,72 (м, 1H), 8,50-8,38 (м, 1H), 8,29-8,22 (м, 1H), 7,92-7,78 (м, 2H), 5,85 (с, 2H).

Пример 145. 1-[(6-Фтор-3-пиридил)метил]-6-(м-толил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



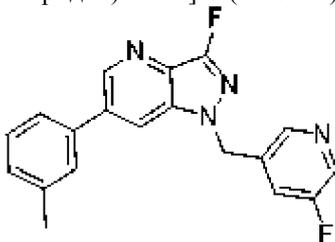
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 49) и м-толилбороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{15}FN_4$ , - 318,1; полученное m/z, - 319,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,87 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,63-8,60 (м, 1H), 8,38-8,36 (м, 1H), 8,33-8,31 (м, 1H), 7,92 (тд, J=8,3, 2,6 Гц, 1H), 7,68-7,66 (м, 1H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,17-7,12 (м, 1H), 5,80 (с, 2H), 2,43 (с, 3H).

Пример 146. 1-[(5-Фтор-3-пиридил)метил]-6-(м-толил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



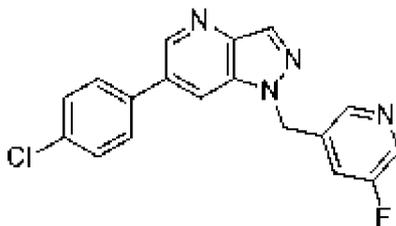
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 54) и м-толилбороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{15}FN_4$ , - 318,1; полученное m/z, - 319,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,88 (дд, J=1,9 Гц, 1H), 8,62-8,60 (м, 1H), 8,52 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,47 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,40-8,39 (м, 1H), 7,68-7,61 (м, 3H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 5,85 (с, 2H), 2,43 (с, 3H).

Пример 147. 3-Фтор-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]-6-(м-толил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



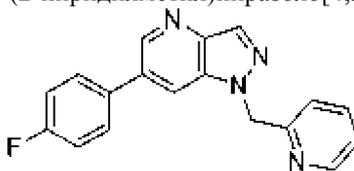
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 6-бром-3-фтор-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридина (промежуточное соединение 15) и м-толилбороновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_2N_4$ , - 336,1; полученное m/z, - 337,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,92 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,70-8,62 (м, 1H), 8,57-8,51 (м, 1H), 8,52-8,44 (м, 1H), 7,75-7,60 (м, 3H), 7,45 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,36-7,25 (м, 1H), 5,72 (с, 2H), 2,43 (с, 3H).

Пример 148. 6-(4-Хлорфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридина трифторацетат.



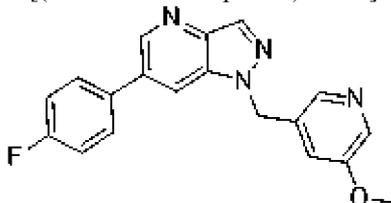
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 54) и (4-хлорфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{12}ClFN_4$ , 338,1; полученное m/z, - 339,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,90 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,68-8,66 (м, 1H), 8,52 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,48 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,42-8,40 (м, 1H), 7,92-7,87 (м, 2H), 7,69-7,65 (м, 1H), 7,64-7,60 (м, 2H), 5,84 (с, 2H).

Пример 149. 6-(4-Фторфенил)-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



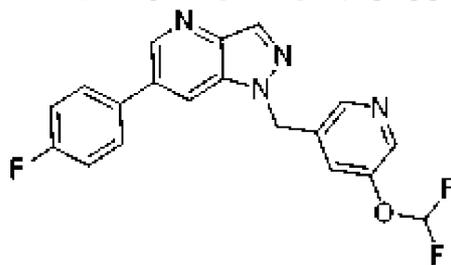
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 53) и (4-фторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}FN_4$ , - 304,1; полученное  $m/z$ , - 305,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,87 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,51-8,48 (м, 2H), 8,37-8,36 (м, 1H), 7,90-7,85 (м, 2H), 7,74 (тд,  $J=7,7, 1,8$  Гц, 3H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,11-7,08 (м, 1H), 5,86 (с, 2H).

Пример 150. 6-(4-Фторфенил)-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



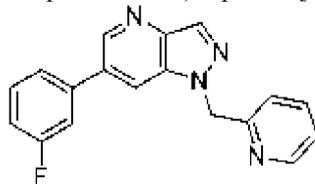
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 6-бром-1-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (промежуточное соединение 14) и (4-фторфенил)бороновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{15}FN_4O$ , - 334,1; полученное  $m/z$ , - 335,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,87 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,61 (дд,  $J=2,0, 1,0$  Гц, 1H), 8,38 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,24-8,19 (м, 1H), 8,19-8,14 (м, 1H), 7,93-7,86 (м, 2H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 1H), 5,77 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

Пример 151. 1-[[5-(Дифторметокси)-3-пиридил]метил]-6-(4-фторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



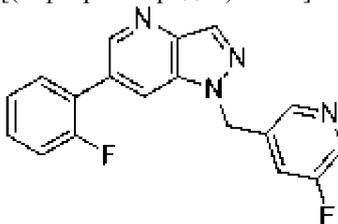
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 6-бром-1-((5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (промежуточное соединение 17) и (4-фторфенил)бороновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{13}F_3N_4O$ , - 370,1; полученное  $m/z$ , - 371,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,88 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,66-8,61 (м, 1H), 8,51-8,46 (м, 1H), 8,44-8,41 (м, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 7,93-7,85 (м, 2H), 7,65-7,60 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,27 (т,  $J=73,3$  Гц, 1H), 5,83 (с, 2H).

Пример 152. 6-(3-Фторфенил)-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



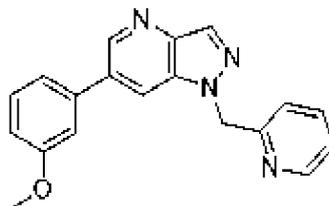
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 53) и (3-фторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}FN_4$ , - 304,1; полученное  $m/z$ , - 305,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,60-8,58 (м, 1H), 8,50-8,48 (м, 1H), 8,39-8,38 (м, 1H), 7,77-7,68 (м, 3H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,31-7,26 (м, 2H), 7,12-7,09 (м, 1H), 5,87 (с, 2H).

Пример 153. 6-(2-Фторфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



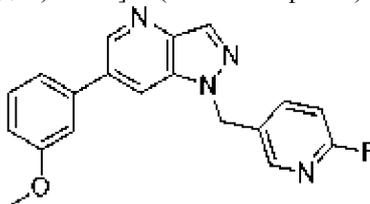
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 54) и (2-фторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{12}F_2N_4$ , - 322,1; полученное  $m/z$ , - 323,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,73 (т,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,57-8,55 (м, 1H), 8,52 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,48-8,46 (м, 1H), 8,44-8,42 (м, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 5,84 (с, 2H).

Пример 154. 6-(3-Метоксифенил)-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



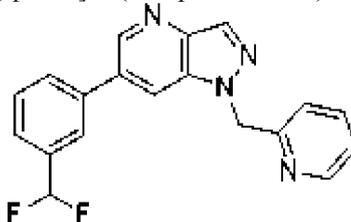
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 53) и (3-метоксифенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{16}N_4O$ , - 316,1; полученное  $m/z$ , - 317,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,51-8,48 (м, 2H), 8,37-8,36 (м, 1H), 7,74 (тд,  $J=7,7$ , 1,8 Гц, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,11-7,08 (м, 1H), 7,04-7,00 (м, 1H), 5,87 (с, 2H), 3,86 (с, 3H).

Пример 155. 1-[(6-Фтор-3-пиридил)метил]-6-(3-метоксифенил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



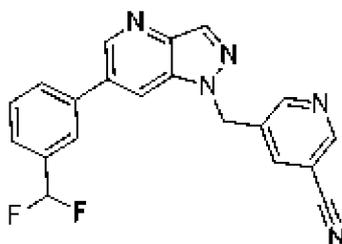
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 49) и (3-метоксифенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{15}FN_4O$ , - 334,1; полученное  $m/z$ , - 335,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,64-8,62 (м, 1H), 8,39-8,37 (м, 1H), 8,33-8,31 (м, 1H), 7,92 (тд,  $J=8,2$ , 2,6 Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,16-7,13 (м, 1H), 7,04 (дд,  $J=8,2$ , 2,6, 1,0 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

Пример 156. 6-[3-(Дифторметил)фенил]-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



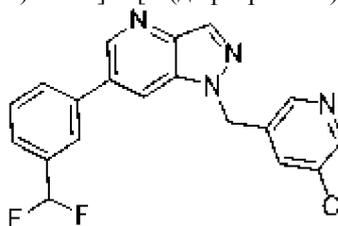
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 53) и (3-(дифторметил)фенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_2N_4$ , - 336,1; полученное  $m/z$ , - 337,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,92 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,61-8,59 (м, 1H), 8,50-8,48 (м, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 8,04-7,99 (м, 2H), 7,75 (тд,  $J=7,7$ , 1,8 Гц, 1H), 7,72-7,64 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,13 (т,  $J=55,8$  Гц, 1H), 7,11-7,08 (м, 1H), 5,89 (с, 2H).

Пример 157. 5-[[6-[3-(Дифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил.



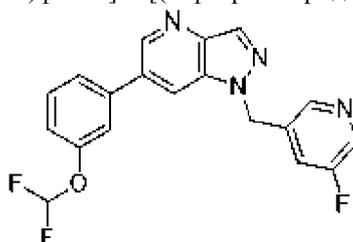
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 5-((6-бром-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-1-ил)метил)никотинитрил (промежуточное соединение 21) и (3-(дифторметил)фенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{13}F_2N_5$ , - 361,1; полученное  $m/z$ , - 362,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,96 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,87 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,76-8,67 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,31-8,21 (м, 1H), 8,12-7,98 (м, 2H), 7,78-7,60 (м, 2H), 7,14 (т,  $J=55,8$  Гц, 1H), 5,88 (с, 2H).

Пример 158. 1-[(5-Хлор-3-пиридил)метил]-6-[3-(дифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



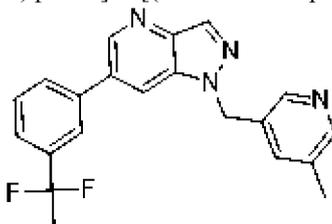
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 6-бром-1-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридина (промежуточное соединение 18) и (3-(дифторметил)фенил)бороновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{13}ClF_2N_4$ , - 370,1; полученное  $m/z$ , - 371,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,80-8,67 (м, 1H), 8,63-8,48 (м, 2H), 8,43 (с, 1H), 8,12-7,98 (м, 2H), 7,93-7,81 (м, 1H), 7,77-7,63 (м, 2H), 7,14 (т,  $J=55,8$  Гц, 1H), 5,84 (с, 2H).

Пример 159. 6-[3-(Дифторметокси)фенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



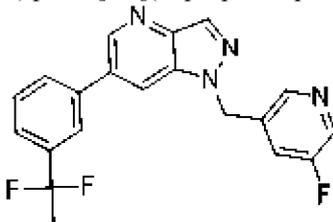
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 54) и (3-(дифторметокси)фенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{13}F_3N_4O$ , - 370,1; полученное  $m/z$ , - 371,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,70-8,68 (м, 1H), 8,52 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,48 (т,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,42 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,76-7,73 (м, 1H), 7,70-7,64 (м, 2H), 7,61 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,38 (т,  $J=74,0$  Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 5,85 (с, 2H).

Пример 160. 6-[3-(1,1-Дифторэтил)фенил]-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



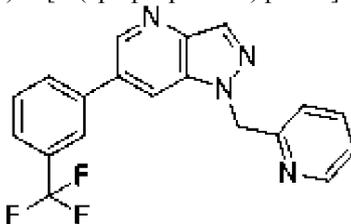
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(1,1-дифторэтил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 29) и 3-(хлорметил)-5-метилпиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}F_2N_4$ , - 364,2; полученное  $m/z$ , - 365,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,69 (дд,  $J=2,0, 1,0$  Гц, 1H), 8,43-8,40 (м, 1H), 8,40 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 8,35-8,32 (м, 1H), 8,01-7,95 (м, 2H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,53-7,50 (м, 1H), 5,78 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (т,  $J=18,9$  Гц, 3H).

Пример 161. 6-[3-(1,1-Дифторэтил)фенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



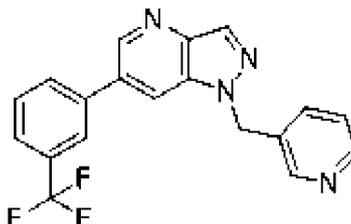
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(1,1-дифторэтил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 29) и 3-(хлорметил)-5-фторпиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4$ , - 368,1; полученное  $m/z$ , - 369,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,94 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,71 (дд,  $J=2,0, 1,0$  Гц, 1H), 8,52 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,49-8,45 (м, 1H), 8,43 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,02-7,95 (м, 2H), 7,72-7,62 (м, 3H), 5,86 (с, 2H), 2,06 (т,  $J=18,9$  Гц, 3H).

Пример 162. 1-(2-Пиридилметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



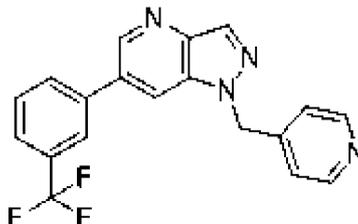
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 42) и 2-(бромметил)пиридина гидробромид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{13}F_3N_4$ , - 354,1; полученное  $m/z$ , - 355,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,82 (д,  $J=2,02$  Гц, 1H), 8,59 (дт,  $J=4,84, 1,19$  Гц, 1H), 8,36 (д,  $J=1,16$  Гц, 1H), 7,97 (дд,  $J=1,88, 1,01$  Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,81 (д,  $J=7,51$  Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,66-7,56 (м, 2H), 7,23 (ддд,  $J=7,51, 4,91, 0,87$  Гц, 1H), 7,07 (д,  $J=7,80$  Гц, 1H), 5,79 (с, 2H).

Пример 163. 1-(3-Пиридилметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридина гидрохлорид.



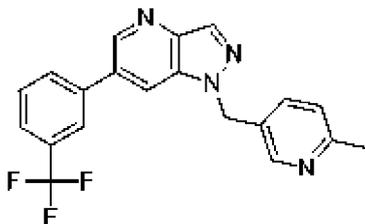
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 42) и 3-(бромметил)пиридина гидробромид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{13}F_3N_4$ , - 354,1; полученное  $m/z$ , - 355,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,01 (д,  $J=2,02$  Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,86-8,76 (м, 2H), 8,49 (д,  $J=0,87$  Гц, 1H), 8,31 (д,  $J=8,09$  Гц, 1H), 8,25-8,14 (м, 2H), 7,90 (дд,  $J=7,95, 5,64$  Гц, 1H), 7,88-7,76 (м, 2H), 6,00 (с, 2H).

Пример 164. 1-(4-Пиридилметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридина гидрохлорид.



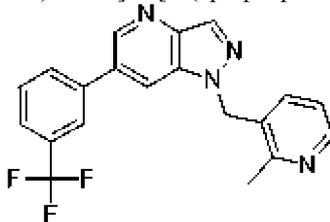
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 42) и 4-(бромметил)пиридина гидробромид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{13}F_3N_4$ , - 354,1; полученное  $m/z$ , - 355,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,86 (д,  $J=1,73$  Гц, 1H), 8,66-8,46 (м, 2H), 8,40 (д,  $J=0,87$  Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,78 (д,  $J=7,80$  Гц, 1H), 7,76-7,73 (м, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,67-7,61 (м, 1H), 7,06 (д,  $J=6,07$  Гц, 2H), 5,69 (с, 2H).

Пример 165. 1-[(6-Метил-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



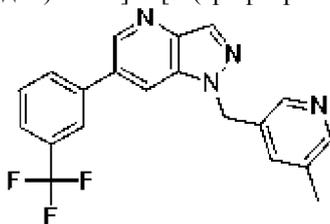
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-(хлорметил)-2-метилпиридина гидрохлорид вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4$ , - 368,1; полученное  $m/z$ , -369,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,95 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,76-8,74 (м, 1H), 8,51-8,49 (м, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 8,20-8,14 (м, 2H), 7,85-7,76 (м, 2H), 7,59 (дд,  $J=8,0, 2,4$  Гц, 1H), 7,21-7,17 (м, 1H), 5,76 (с, 2H), 2,41 (с, 3H).

Пример 166. 1-[(2-Метил-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



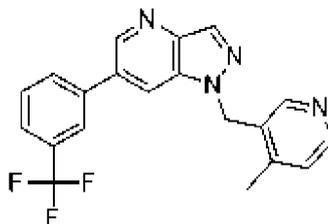
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 47) и (3-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4$ , - 368,1; полученное  $m/z$ , - 369,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,97 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,70-8,66 (м, 1H), 8,45-8,43 (м, 1H), 8,36-8,34 (м, 1H), 8,18-8,14 (м, 2H), 7,87-7,75 (м, 2H), 7,16-7,09 (м, 2H), 5,83 (с, 2H), 2,56 (с, 3H).

Пример 167. 1-[(5-Метил-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



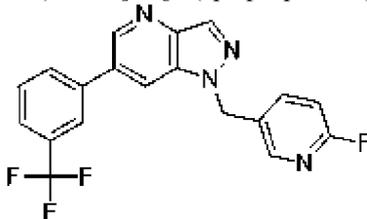
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 3-(хлорметил)-5-метилпиридина гидрохлорид вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4$ , - 368,1; полученное  $m/z$ , -369,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,95 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,76-8,74 (м, 1H), 8,43-8,39 (м, 2H), 8,34-8,32 (м, 1H), 8,20-8,15 (м, 2H), 7,85-7,77 (м, 2H), 7,53-7,50 (м, 1H), 5,77 (с, 2H), 2,26-2,22 (с, 3H).

Пример 168. 1-[(4-Метил-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридина трифторацетат.



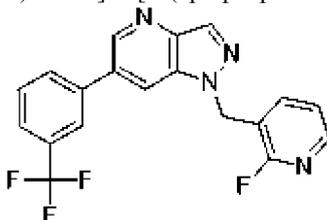
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((4-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 52) и (3-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4$ , - 368,1; полученное  $m/z$ , - 369,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,00 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,76-8,73 (м, 1H), 8,64 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,47-8,45 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,21-8,15 (м, 2H), 7,87-7,77 (м, 2H), 7,73 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,94 (с, 2H), 2,53 (с, 3H).

Пример 169. 1-[(6-Фтор-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



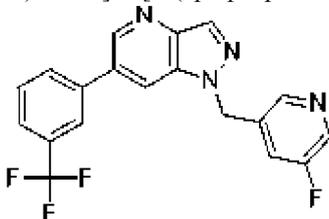
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 49) и 3-(трифторметил)фенилбороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{12}F_4N_4$ , - 372,1; полученное  $m/z$ , - 373,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,96 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,79-8,77 (м, 1H), 8,4-8,40 (м, 1H), 8,34-8,31 (м, 1H), 8,21-8,16 (м, 2H), 7,93 (тд,  $J=8,2, 2,6$  Гц, 1H), 7,85-7,77 (м, 2H), 7,16-7,13 (м, 1H), 5,82 (с, 2H).

Пример 170. 1-[(2-Фтор-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



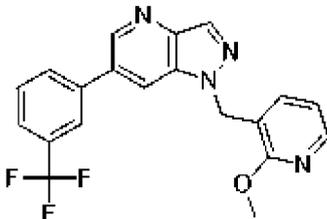
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 3-(хлорметил)-2-фторпиридин вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{12}F_4N_4$ , - 372,1; полученное  $m/z$ , - 373,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,98 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,76-8,72 (м, 1H), 8,44-8,41 (м, 1H), 8,21-8,15 (м, 3H), 7,86-7,76 (м, 2H), 7,69-7,62 (м, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 5,85 (с, 2H).

Пример 171. 1-[(5-Фтор-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



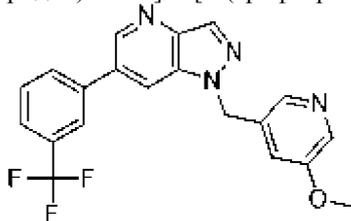
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, используя (5-фторпиридин-3-ил)метилметансульфонат (промежуточное соединение 7) вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{12}F_4N_4$ , - 372,1; полученное  $m/z$ , - 373,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,97 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,78-8,75 (м, 1H), 8,52 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,48 (т,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,44-8,43 (м, 1H), 8,21-8,16 (м, 2H), 7,85-7,77 (м, 2H), 7,69-7,64 (м, 1H), 5,87 (с, 2H).

Пример 172. 1-[(2-Метокси-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридина трифторацетат.



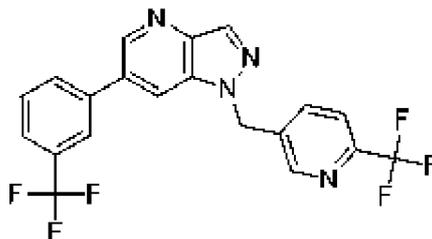
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 3-(хлорметил)-2-метоксипиридин вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4O$ , - 384,1; полученное  $m/z$ , - 385,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,97 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,69-8,67 (м, 1H), 8,41-8,39 (м, 1H), 8,20-8,16 (м, 2H), 8,10 (дд,  $J=5,0, 1,9$  Гц, 1H), 7,84-7,76 (м, 2H), 7,19-7,15 (м, 1H), 6,92 (дд,  $J=7,3, 5,0$  Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).

Пример 173. 1-[(5-Метокси-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



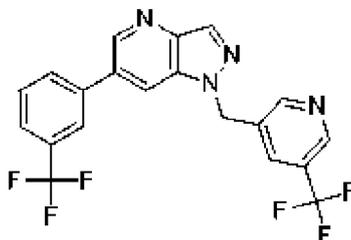
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 3-(хлорметил)-5-метоксипиридина гидрохлорид вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4O$ , - 384,1; полученное  $m/z$ , -385,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,96 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,78-8,75 (м, 1H), 8,43-8,41 (м, 1H), 8,22 (д,  $J=2,8$  Гц, (м, 1H), 8,20-8,16 (м, 3H), 7,85-7,77 (м, 2H), 7,35-7,33 (м, 1H), 5,80 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

Пример 174. 6-[3-(Трифторметил)фенил]-1-[[6-(трифторметил)-3-пиридил]метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



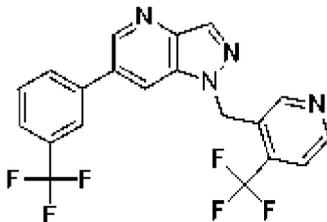
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, используя (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил метансульфонат (промежуточное соединение 9) вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{12}F_6N_4$ , - 422,1; полученное  $m/z$ , - 423,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,98 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,81-8,77 (м, 2H), 8,46-8,45 (м, 1H), 8,21-8,15 (м, 2H), 7,94-7,76 (м, 4H), 5,95 (с, 2H).

Пример 175. 6-[3-(Трифторметил)фенил]-1-[[5-(трифторметил)-3-пиридил]метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



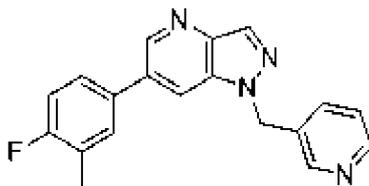
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, используя (5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил метансульфонат (промежуточное соединение 10) вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{12}F_6N_4$ , - 422,1; полученное  $m/z$ , - 423,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,97 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,94-8,92 (м, 1H), 8,88-8,86 (м, 1H), 8,81-8,79 (м, 1H), 8,46-8,44 (м, 1H), 8,23-8,16 (м, 3H), 7,86-7,77 (м, 2H), 5,93 (с, 2H).

Пример 176. 6-[3-(Трифторметил)фенил]-1-[[4-(трифторметил)-3-пиридил]метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



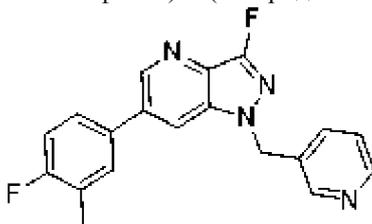
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, используя (4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил метансульфонат вместо (промежуточное соединение 11) 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{12}F_6N_4$ , - 422,1; полученное  $m/z$ , - 423,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,00 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,82 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 8,76-8,74 (м, 1H), 8,46-8,43 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,22-8,16 (м, 2H), 7,87-7,77 (м, 3H), 6,01 (с, 2H).

Пример 177. 6-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



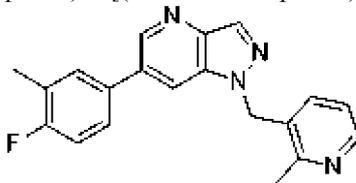
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 50) и 4-фтор-3-метилфенилбороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{15}FN_4$ , - 318,1; полученное  $m/z$ , - 319,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,86 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,63-8,58 (м, 2H), 8,50-8,47 (м, 1H), 8,38-8,36 (м, 1H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,37-7,28 (м, 2H), 5,79 (с, 2H), 2,37-3,31 (м, 3H).

Пример 178. 3-Фтор-6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



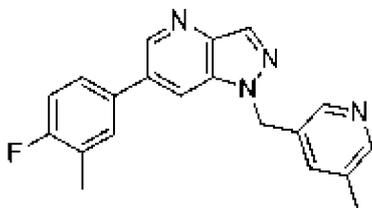
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, с использованием 6-бром-3-фтор-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридина (промежуточное соединение 16) и (4-фтор-3-метилфенил)бороновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_2N_4$ , - 336,1; полученное  $m/z$ , - 337,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,69-8,63 (м, 1H), 8,64-8,58 (м, 1H), 8,51 (дд,  $J=4,9, 1,7$  Гц, 1H), 7,86-7,77 (м, 1H), 7,76-7,66 (м, 2H), 7,42-7,28 (м, 2H), 5,67 (с, 2H), 2,38-2,31 (м, 3H).

Пример 179. 6-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-[(2-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



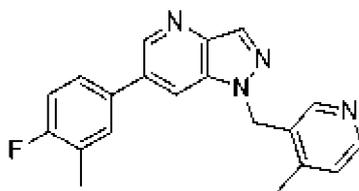
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 47) и (4-фтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{17}FN_4$ , - 332,1; полученное  $m/z$ , - 333,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,28 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,52-8,49 (м, 1H), 8,40-8,39 (м, 1H), 8,36-8,34 (м, 1H), 7,78-7,75 (м, 1H), 7,69-7,65 (м, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,15-7,07 (м, 2H), 5,80 (с, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,35-2,32 (м, 3H).

Пример 180. 6-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридина трифторацетат.



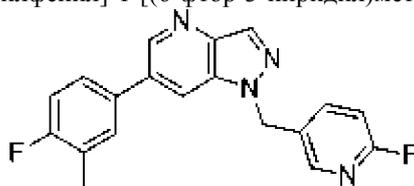
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((5-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 51) и (4-фтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{17}FN_4$ , - 332,1; полученное  $m/z$ , - 333,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90-8,86 (м, 1H), 8,69-8,51 (м, 3H), 8,42-8,39 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,81-7,77 (м, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 5,84 (с, 2H), 2,36-2,33 (м, 6H).

Пример 181. 6-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-[(4-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридина трифторацетат.



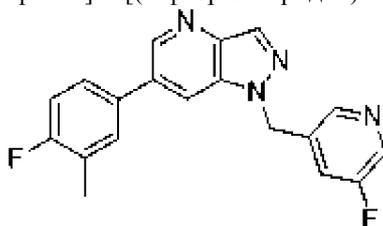
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((4-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 52) и (4-фтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{17}FN_4$ , - 332,1; полученное  $m/z$ , - 333,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,63 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,60-8,58 (м, 1H), 8,42-8,41 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,81-7,77 (м, 1H), 7,74-7,67 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 5,91 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,36-2,33 (м, 3H).

Пример 182. 6-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



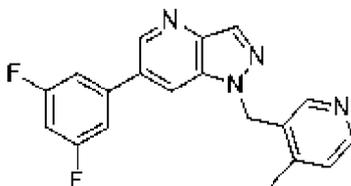
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 49) и (4-фтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_2N_4$ , - 336,1; полученное  $m/z$ , - 337,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,87 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,63-8,60 (м, 1H), 8,38-8,36 (м, 1H), 8,33-8,31 (м, 1H), 7,92 (тд,  $J=8,2, 2,6$  Гц, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,15 (дд,  $J=8,5, 2,8$  Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 2,36-2,33 (м, 3H).

Пример 183. 6-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



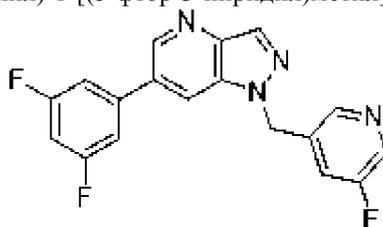
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 54) и (4-фтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_2N_4$ , - 336,1; полученное  $m/z$ , 337,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,87 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,62-8,60 (м, 1H), 8,52 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 8,47 (т,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,40 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,72-7,63 (м, 2H), 7,34-7,29 (м, 1H), 5,84 (с, 2H), 2,36-2,33 (м, 3H).

Пример 184. 6-(3,5-Дифторфенил)-1-[(4-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридина трифторацетат.



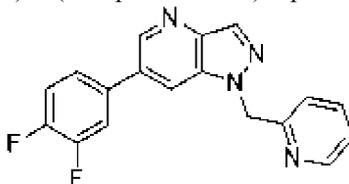
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((4-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 52) и (3,5-дифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_2N_4$ , - 336,1; полученное  $m/z$ , - 337,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,00 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,76-8,73 (м, 1H), 8,62 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,47-8,44 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,73-7,65 (м, 3H), 7,36 (тт,  $J=9,3, 2,3$  Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 2,53 (с, 3H).

Пример 185. 6-(3,5-Дифторфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



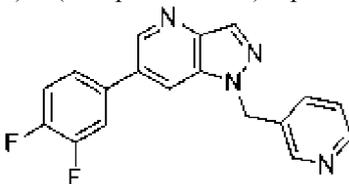
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 54) и (3,5-дифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{11}F_3N_4$ , - 340,1; полученное  $m/z$ , - 341,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,97 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,78-8,76 (м, 1H), 8,52 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,50-8,48 (м, 1H), 8,44-8,42 (м, 1H), 7,73-7,64 (м, 3H), 7,35 (тт,  $J=9,2, 2,3$  Гц, 1H), 5,84 (с, 2H).

Пример 186. 6-(3,4-Дифторфенил)-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-б]пиридина трифторацетат.



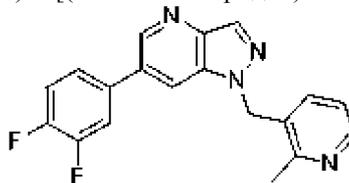
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 53) и (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{12}F_2N_4$ , - 322,1; полученное  $m/z$ , - 323,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,92 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,61-8,59 (м, 1H), 8,53-8,50 (м, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 7,99 (ддд,  $J=12,2, 7,7, 2,3$  Гц, 1H), 7,79 (тд,  $J=7,7, 1,8$  Гц, 1H), 7,74-7,69 (м, 1H), 7,65-7,58 (м, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,15-7,12 (м, 1H), 5,88 (с, 2H).

Пример 187. 6-(3,4-Дифторфенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-б]пиридина трифторацетат.



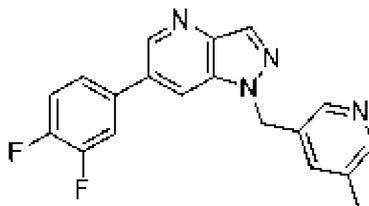
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 50) и (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{12}F_2N_4$ , - 322,1; полученное  $m/z$ , - 323,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,77-8,74 (м, 1H), 8,71-8,69 (м, 1H), 8,65-8,61 (м, 1H), 8,44-8,41 (м, 1H), 8,04-7,96 (м, 2H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,68-7,58 (м, 2H), 5,86 (с, 2H).

Пример 188. 6-(3,4-Дифторфенил)-1-[(2-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



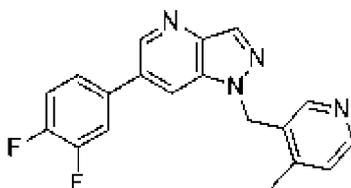
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((2-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 47) и (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_2N_4$ , - 336,1; полученное  $m/z$ , - 337,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,93 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,61-8,59 (м, 1H), 8,43-8,41 (м, 1H), 8,36-8,34 (м, 1H), 7,99 (ддд,  $J=12,2, 7,7, 2,4$  Гц, 1H), 7,74-7,69 (м, 1H), 7,66-7,58 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 5,79 (с, 2H), 2,56 (с, 3H).

Пример 189. 6-(3,4-Дифторфенил)-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



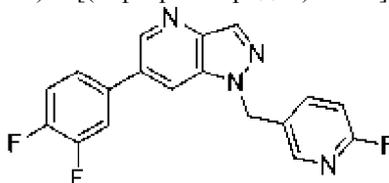
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((5-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 51) и (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_2N_4$ , - 336,1; полученное  $m/z$ , - 337,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,69-8,67 (м, 1H), 8,43-8,41 (м, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 8,34-8,32 (м, 1H), 8,01 (ддд,  $J=12,2, 7,7, 2,3$  Гц, 1H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 5,74 (с, 2H), 2,24 (д,  $J=0,8$  Гц, 3H).

Пример 190. 6-(3,4-Дифторфенил)-1-[(4-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридина трифтор-ацетат.



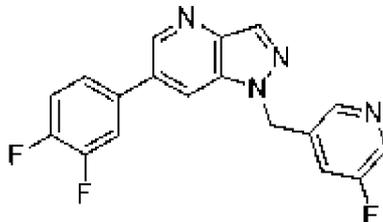
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((4-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 52) и (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_2N_4$ , - 336,1; полученное  $m/z$ , - 337,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,95 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,70-8,63 (м, 2H), 8,46-8,44 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,00 (ддд,  $J=12,1, 7,8, 2,3$  Гц, 1H), 7,79-7,71 (м, 2H), 7,68-7,60 (м, 1H), 5,92 (с, 2H), 2,55 (с, 3H).

Пример 191. 6-(3,4-Дифторфенил)-1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



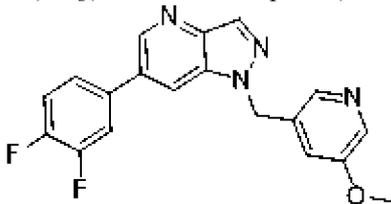
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 49) и (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{11}F_3N_4$ , - 340,1; полученное  $m/z$ , - 341,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,72-8,68 (м, 1H), 8,40-8,38 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,34-8,32 (м, 1H), 8,01 (ддд,  $J=12,2, 7,8, 2,3$  Гц, 1H), 7,94 (тд,  $J=8,2, 2,5$  Гц, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,67-7,59 (м, 1H), 7,15 (дд,  $J=8,5, 2,8$  Гц, 1H), 5,79 (с, 2H).

Пример 192. 6-(3,4-Дифторфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридина трифтор-ацетат.



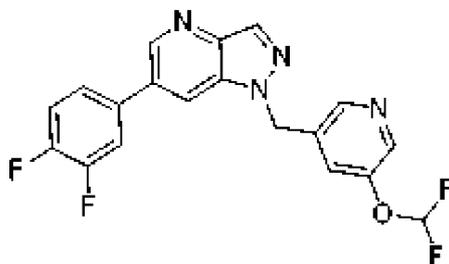
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 54) и (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{11}F_3N_4$ , - 340,1; полученное  $m/z$ , - 341,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,72-8,69 (м, 1H), 8,52 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,49-8,48 (м, 1H), 8,43-8,41 (м, 1H), 8,01 (ддд,  $J=12,2, 7,7, 2,3$  Гц, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,70-7,60 (м, 2H), 5,83 (с, 2H).

Пример 193. 6-(3,4-Дифторфенил)-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



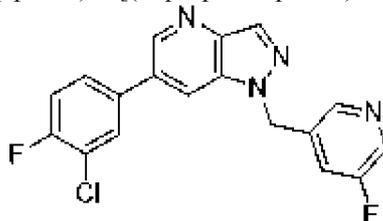
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 6-бром-1-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 14) и (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_2N_4O$ , - 352,1; полученное  $m/z$ , - 353,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,73-8,64 (м, 1H), 8,42-8,36 (м, 1H), 8,22 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,19-8,14 (м, 1H), 8,06-7,95 (м, 1H), 7,78-7,69 (м, 1H), 7,69-7,56 (м, 1H), 7,37-7,28 (м, 1H), 5,76 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

Пример 194. 1-[[5-(Дифторметокси)-3-пиридил]метил]-6-(3,4-дифторфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



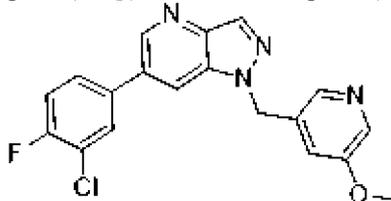
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 6-бром-1-((5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 17) и (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{12}F_4N_4O$ , -388,1; полученное  $m/z$ , - 389,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,92 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,71-8,67 (м, 1H), 8,51-8,46 (м, 1H), 8,44-8,41 (м, 1H), 8,42-8,41 (м, 1H), 8,04-7,96 (м, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,68-7,59 (м, 2H), 7,28 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 5,83 (с, 2H).

Пример 195. 6-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



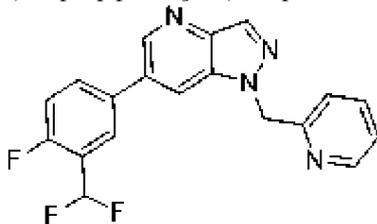
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 54) и (3-хлор-4-фторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{11}ClF_2N_4$ , - 356,1; полученное  $m/z$ , - 357,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,92 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,72-8,69 (м, 1H), 8,52 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 8,49-8,47 (м, 1H), 8,43-8,40 (м, 1H), 8,13 (дд,  $J=7,1, 2,4$  Гц, 1H), 7,90 (ддд,  $J=8,5, 4,6, 2,4$  Гц, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 5,83 (с, 2H).

Пример 196. 6-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



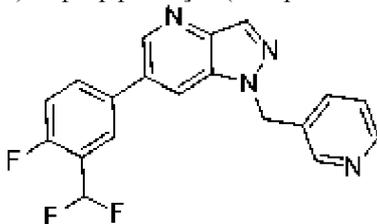
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 6-бром-1-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 14) и (3-хлор-4-фторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}ClFN_4O$ , -368,1; полученное  $m/z$ , - 369,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,71-8,69 (м, 1H), 8,40 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 8,22 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,19-8,16 (м, 1H), 8,12 (дд,  $J=7,1, 2,3$  Гц, 1H), 7,91-7,86 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 5,77 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

Пример 197. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



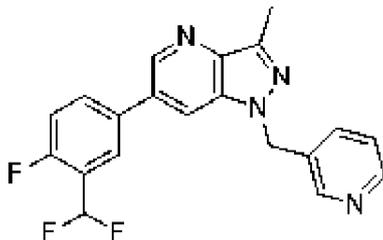
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 2-(хлорметил)пиридин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{13}F_3N_4$ , - 354,1; полученное  $m/z$ , - 355,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,61-8,58 (м, 1H), 8,51-8,47 (м, 1H), 8,39 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,11-8,04 (м, 2H), 7,74 (тд,  $J=7,7$ , 1,8 Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,28 (т,  $J=54,4$  Гц, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 5,88 (с, 2H).

Пример 198. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



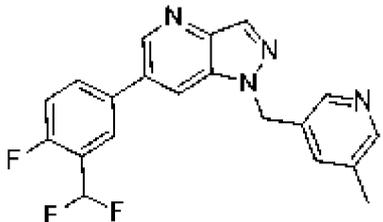
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, стадия А, используя 6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 25) и 3-(хлорметил)пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{13}F_3N_4$ , - 354,1; полученное  $m/z$ , - 355,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,74-8,69 (м, 1H), 8,65-8,58 (м, 1H), 8,49 (дд,  $J=4,8$ , 1,7 Гц, 1H), 8,43-8,38 (м, 1H), 8,14-8,04 (м, 2H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,63-7,53 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,2$  Гц, 1H), 5,81 (с, 2H).

Пример 199. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-3-метил-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



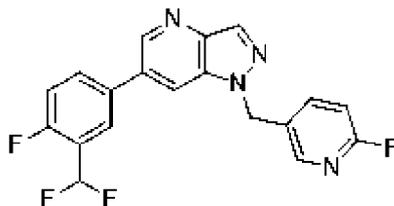
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, стадия А, используя 6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 35) и 3-(хлорметил)пиридина гидрохлорид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4$ , - 368,1; полученное  $m/z$ , -369,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,73 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,64-8,51 (м, 2H), 7,85-7,75 (м, 1H), 7,73-7,63 (м, 2H), 7,58-7,47 (м, 1H), 7,34-7,20 (м, 2H), 6,97 (т,  $J=54,9$  Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 2,72 (с, 3H).

Пример 200. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



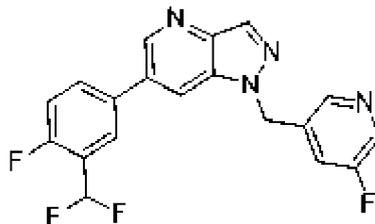
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 3-(хлорметил)-5-метилпиридин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4$ , - 368,1; полученное  $m/z$ , - 369,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,89 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,74-8,63 (м, 1H), 8,45-8,37 (м, 2H), 8,36-8,30 (м, 1H), 8,14-8,02 (м, 2H), 7,64-7,53 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 2,24 (с, 3H).

Пример 201. 6-(3-(Дифторметил)-4-фторфенил)-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



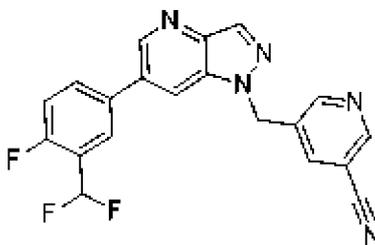
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 49) и 2-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{12}F_4N_4$ , - 372,1; полученное  $m/z$ , -373,1  $[M+H]^+$ .

Пример 202. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



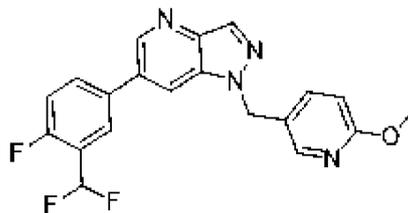
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 3-(хлорметил)-5-фторпиридин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{12}F_4N_4$ , - 372,1; полученное  $m/z$ , - 373,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,75-8,66 (м, 1H), 8,52 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 8,49-8,45 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,15-8,05 (м, 2H), 7,70-7,64 (м, 1H), 7,62-7,55 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 5,85 (с, 2H).

Пример 203. 5-[[6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил.



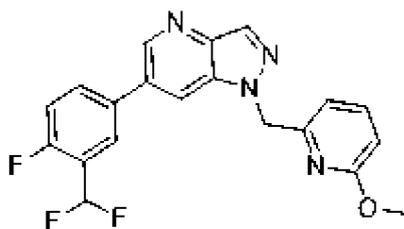
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)никотинитрил (промежуточное соединение 21) и 2-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{12}F_3N_5$ , - 379,1; полученное  $m/z$ , - 380,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,96 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,91 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,86 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,73-8,66 (м, 1H), 8,47- 8,39 (м, 1H), 8,29-8,21 (м, 1H), 8,16-8,03 (м, 2H), 7,65-7,52 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 5,87 (с, 2H).

Пример 204. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(6-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



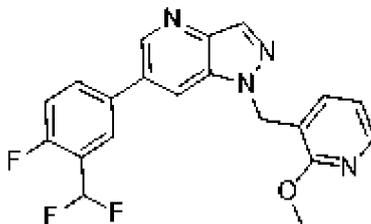
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 5-(хлорметил)-2-метоксипиридин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4O$ , - 384,1; полученное  $m/z$ , -385,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,88 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,73-8,67 (м, 1H), 8,39-8,33 (м, 1H), 8,29-8,24 (м, 1H), 8,14-8,03 (м, 2H), 7,67 (д,  $J=8,6, 2,5$  Гц, 1H), 7,63-7,53 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 6,76 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).

Пример 205. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(6-метокси-2-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



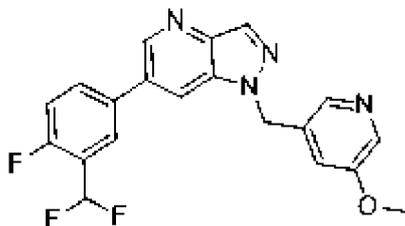
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 2-(хлорметил)-6-метоксипиридин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4O$ , - 384,1; полученное  $m/z$ , -385,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,69-8,62 (м, 1H), 8,43-8,33 (м, 1H), 8,13-8,03 (м, 2H), 7,67-7,58 (м, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,28 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 6,69 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,62 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 3,63 (с, 3H).

Пример 206. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(2-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиразин.



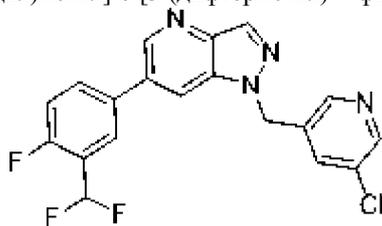
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 3-(хлорметил)-2-метоксипиридин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4O$ , - 384,1; полученное  $m/z$ , -385,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,65-8,55 (м, 1H), 8,43-8,33 (м, 1H), 8,17-8,01 (м, 3H), 7,62-7,51 (м, 1H), 7,29 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 7,16 (дд,  $J=7,3, 1,9$  Гц, 1H), 6,91 (дд,  $J=7,3, 5,0$  Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).

Пример 207. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиразин.



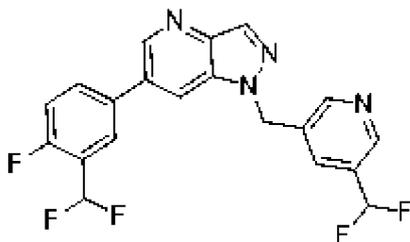
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 5-(хлорметил)-3-метоксипиридин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4O$ , - 384,1; полученное  $m/z$ , -385,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,73-8,69 (м, 1H), 8,43-8,38 (м, 1H), 8,22 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 8,19-8,14 (м, 1H), 8,13-8,06 (м, 2H), 7,62-7,54 (м, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

Пример 208. 1-[(5-Хлор-3-пиридил)метил]-6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



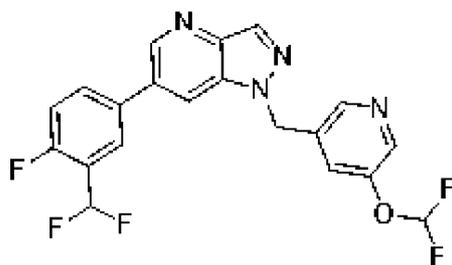
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 3-хлор-5-(хлорметил)пиридин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{12}ClF_3N_4$ , - 388,1; полученное  $m/z$ , -389,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,76-8,67 (м, 1H), 8,59-8,56 (м, 1H), 8,55 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,48-8,38 (м, 1H), 8,17-8,01 (м, 2H), 7,92-7,83 (м, 1H), 7,66-7,52 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 5,83 (с, 2H).

Пример 209. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-(дифторметил)-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



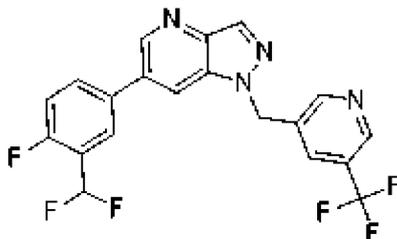
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 3-(хлорметил)-5-(дифторметил)пиридин (промежуточное соединение 4) вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{13}F_5N_4$ , - 404,1; полученное  $m/z$ , - 405,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,80-8,76 (м, 1H), 8,73 (дд,  $J=2,0, 1,0$  Гц, 1H), 8,73-8,69 (м, 1H), 8,43 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,14-8,05 (м, 2H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,62-7,55 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 7,13 (т,  $J=55,2$  Гц, 1H), 5,89 (с, 2H).

Пример 210. 1-[[5-(Дифторметокси)-3-пиридил]метил]-6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



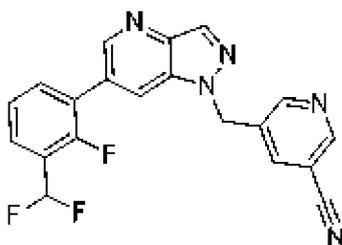
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 12, используя 3-(хлорметил)-5-(дифторметокси)пиридин (промежуточное соединение 3) вместо 3-(хлорметил)пиримидина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{13}F_5N_5O$ , - 420,1; полученное  $m/z$ , - 421,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,71 (дд,  $J=2,0, 1,0$  Гц, 1H), 8,49-8,47 (м, 1H), 8,44-8,41 (м, 2H), 8,11-8,06 (м, 2H), 7,64-7,61 (м, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 7,28 (т,  $J=73,0$  Гц, 1H), 5,85 (с, 2H).

Пример 211. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-(трифторметил)-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя (5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил метансульфонат (промежуточное соединение 10) вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{12}F_6N_4$ , - 422,1; полученное  $m/z$ , - 423,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,94-8,90 (м, 2H), 8,88-8,84 (м, 1H), 8,75-8,71 (м, 1H), 8,45-8,42 (м, 1H), 8,22-8,18 (м, 1H), 8,12-8,07 (м, 2H), 7,62-7,55 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 5,92 (с, 2H).

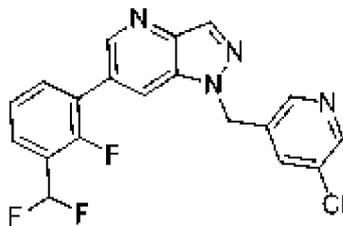
Пример 212. 5-[[6-[3-(Дифторметил)-2-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)никотинитрил (промежуточное

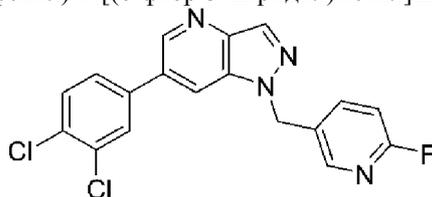
соединение 21) и (3-(дифторметил)-2-фторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{12}F_3N_5$ , - 379,1; полученное  $m/z$ , - 380,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,96 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,86 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,79-8,69 (м, 1H), 8,66-8,58 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,31-8,22 (м, 1H), 7,96-7,86 (м, 1H), 7,80-7,71 (м, 1H), 7,54 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,32 (т,  $J=54,2$  Гц, 1H), 5,86 (с, 2H).

Пример 213. 1-[(5-Хлор-3-пиридил)метил]-6-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



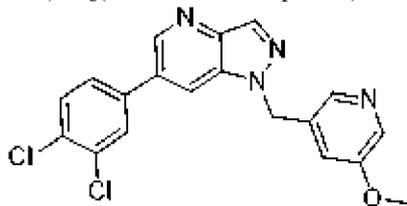
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 6-бром-1-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 18) и (3-(дифторметил)-2-фторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{12}ClF_3N_4$ , - 388,1; полученное  $m/z$ , - 389,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,76-8,69 (м, 1H), 8,67-8,60 (м, 1H), 8,57 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,56-8,53 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,95-7,83 (м, 2H), 7,81-7,70 (м, 1H), 7,54 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,32 (т,  $J=54,2$  Гц, 1H), 5,82 (с, 2H).

Пример 214. 6-(3,4-Дихлорфенил)-1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



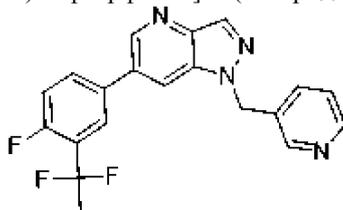
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 49) и (3,4-дихлорфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{11}Cl_2FN_4$ , - 372,0; полученное  $m/z$ , - 373,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,78-8,74 (м, 1H), 8,42-8,39 (м, 1H), 8,34-8,31 (м, 1H), 8,18 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,93 (тд,  $J=8,2, 2,5$  Гц, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,83-7,80 (м, 1H), 7,15 (дд,  $J=8,5, 2,7$  Гц, 1H), 5,80 (с, 2H).

Пример 215. 6-(3,4-Дихлорфенил)-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



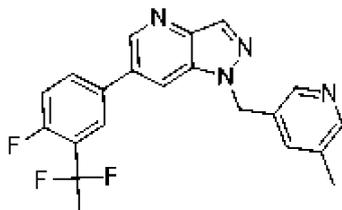
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 6-бром-1-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 14) и (3,4-дихлорфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}Cl_2N_4O$ , - 384,0; полученное  $m/z$ , - 385,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,74 (дд,  $J=2,0, 1,0$  Гц, 1H), 8,41 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,22 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,19-8,15 (м, 2H), 7,88 (дд,  $J=8,4, 2,2$  Гц, 1H), 7,81 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 5,78 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

Пример 216. 6-[3-(1,1-Дифторэтил)-4-фторфенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



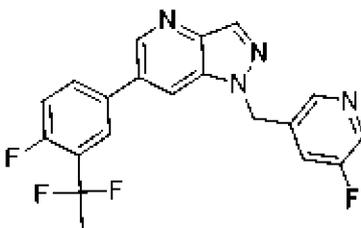
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, стадия А, используя 6-(3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 28) и 3-(хлорметил)пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4$ , - 368,1; полученное  $m/z$ , - 369,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,71-8,66 (м, 1H), 8,63-8,58 (м, 1H), 8,49 (дд,  $J=4,8, 1,6$  Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,07-7,99 (м, 1H), 8,00-7,93 (м, 1H), 7,71-7,64 (м, 1H), 7,56 (дд,  $J=11,0, 8,6$  Гц, 1H), 7,38-7,30 (м, 1H), 5,81 (с, 2H), 2,10 (т,  $J=19,1$  Гц, 3H).

Пример 217. 6-[3-(1,1-Дифторэтил)-4-фторфенил]-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



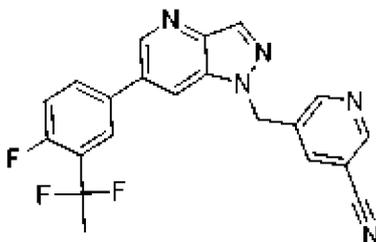
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 28) и 3-(хлорметил)-5-метилпиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}F_3N_4$ , - 382,1; полученное  $m/z$ , - 383,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,73-8,63 (м, 1H), 8,46-8,37 (м, 2H), 8,36-8,29 (м, 1H), 8,10-7,99 (м, 1H), 8,01-7,92 (м, 1H), 7,56 (дд,  $J=11,2, 8,7$  Гц, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 5,77 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,10 (т,  $J=19,2$  Гц, 3H).

Пример 218. 6-[3-(1,1-Дифторэтил)-4-фторфенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



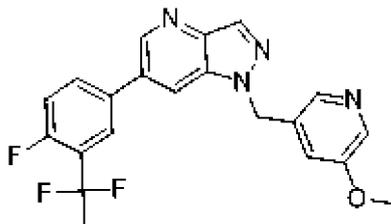
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 28) и 3-(хлорметил)-5-фторпиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{14}F_4N_4$ , - 386,1; полученное  $m/z$ , - 387,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,74-8,64 (м, 1H), 8,52 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,49-8,43 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,10-7,99 (м, 1H), 8,00-7,93 (м, 1H), 7,70-7,62 (м, 1H), 7,56 (дд,  $J=11,0, 8,6$  Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 2,10 (т,  $J=19,1$  Гц, 3H).

Пример 219. 5-[[6-[3-(1,1-Дифторэтил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)никотинитрил (промежуточное соединение 21) и 2-(3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{14}F_3N_5$ , - 393,1; полученное  $m/z$ , - 394,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,99-8,94 (м, 1H), 8,94-8,89 (м, 1H), 8,88-8,83 (м, 1H), 8,71-8,66 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,28-8,23 (м, 1H), 8,08-8,01 (м, 1H), 8,00-7,95 (м, 1H), 7,61-7,52 (м, 1H), 5,87 (с, 2H), 2,10 (т,  $J=19,1$  Гц, 3H).

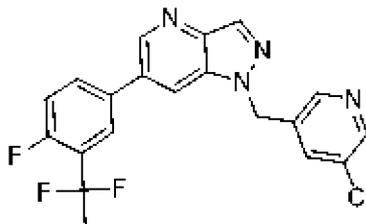
Пример 220. 6-[3-(1,1-Дифторэтил)-4-фторфенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, стадия А, используя 6-(3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 28) и 3-(хлорметил)-5-метоксипиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}F_3N_4O$ , - 398,1; полученное  $m/z$ , - 399,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,72-8,65 (м, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,22 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,17-8,13 (м, 1H), 8,08-8,00 (м, 1H), 8,00-7,92 (м, 1H), 7,56 (дд,

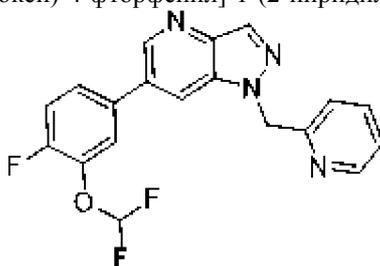
$J=11,0, 8,6$  Гц, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 5,79 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,10 (т,  $J=19,1$  Гц, 3H).

Пример 221. 1-[(5-Хлор-3-пиридил)метил]-6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



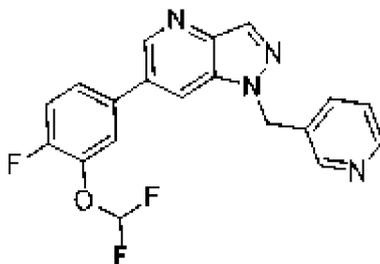
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 28) и 3-хлор-5-(хлорметил)пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{14}ClF_3N_4$ , - 402,1; полученное  $m/z$ , - 403,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,72-8,67 (м, 1H), 8,57 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,55-8,52 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,07-8,01 (м, 1H), 8,01-7,95 (м, 1H), 7,90-7,83 (м, 1H), 7,61-7,52 (м, 1H), 5,83 (с, 2H), 2,10 (т,  $J=19,1$  Гц, 3H).

Пример 222. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



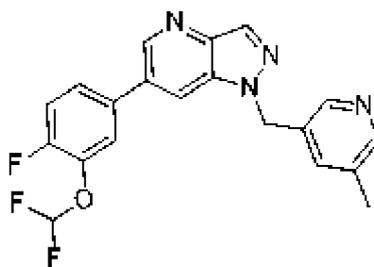
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 26) и 2-(хлорметил)пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{13}F_3N_4O$ , - 370,1; полученное  $m/z$ , - 371,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,58-8,53 (м, 1H), 8,51-8,47 (м, 1H), 8,41-8,36 (м, 1H), 7,85 (дд,  $J=7,6, 2,2$  Гц, 1H), 7,80-7,71 (м, 2H), 7,58 (дд,  $J=10,5, 8,6$  Гц, 1H), 7,37 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,12-7,07 (м, 1H), 5,87 (с, 2H).

Пример 223. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, стадия А, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 26) и 3-(хлорметил)пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{13}F_3N_4O$ , - 370,1; полученное  $m/z$ , - 371,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,69-8,65 (м, 1H), 8,64-8,58 (м, 1H), 8,49 (дд,  $J=4,8, 1,6$  Гц, 1H), 8,43-8,37 (м, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,6, 2,2$  Гц, 1H), 7,83-7,76 (м, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,60 (дд,  $J=10,4, 8,8$  Гц, 1H), 7,38 (т,  $J=73,3$  Гц, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 5,80 (с, 2H).

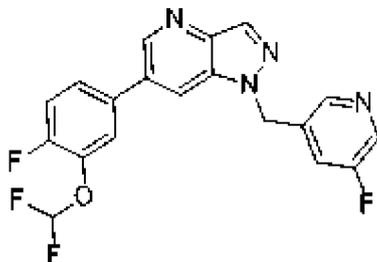
Пример 224. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение

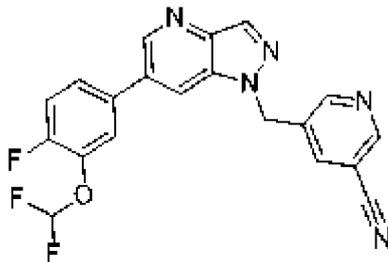
26) и 3-(хлорметил)-5-метилпиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4O$ , - 384,1; полученное  $m/z$ , - 385,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,66-8,63 (м, 1H), 8,42-8,40 (м, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 8,35-8,31 (м, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,6, 2,3$  Гц, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,60 (дд,  $J=10,5, 8,6$  Гц, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,37 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 2,24 (с, 3H).

Пример 225. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиазоло[4,3-*b*]пиридин.



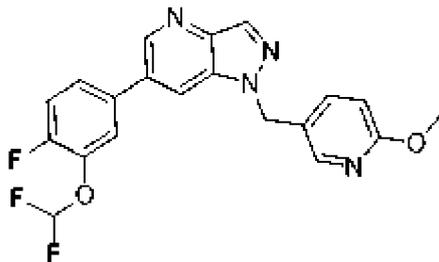
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиазоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 26) и 3-(хлорметил)-5-фторпиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{12}F_4N_4O$ , - 388,1; полученное  $m/z$ , - 389,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,68-8,64 (м, 1H), 8,54-8,50 (м, 1H), 8,49-8,45 (м, 1H), 8,42 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,6, 2,3$  Гц, 1H), 7,83-7,76 (м, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,60 (дд,  $J=10,5, 8,6$  Гц, 1H), 7,37 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 5,84 (с, 2H).

Пример 226. 5-[[6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]пиазоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил.



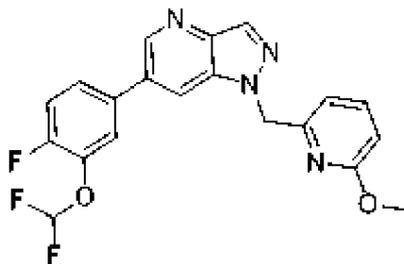
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиазоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 26) и 5-(хлорметил)пиридин-3-карбонитрил. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{12}F_3N_5O$ , - 395,1; полученное  $m/z$ , - 396,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,96 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,91 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,86 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,69-8,64 (м, 1H), 8,43 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,28-8,23 (м, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,6, 2,3$  Гц, 1H), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,61 (дд,  $J=10,5, 8,6$  Гц, 1H), 7,37 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 5,86 (с, 2H).

Пример 227. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(6-метокси-3-пиридил)метил]пиазоло[4,3-*b*]пиридин.



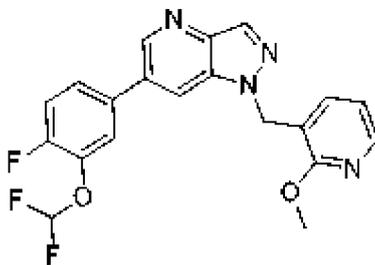
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиазоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 26) и 5-(хлорметил)-2-метоксипиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4O_2$ , - 400,1; полученное  $m/z$ , - 401,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,89 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,70-8,64 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,29-8,24 (м, 1H), 7,91-7,83 (м, 1H), 7,83-7,76 (м, 1H), 7,67 (дд,  $J=8,6, 2,5$  Гц, 1H), 7,60 (дд,  $J=10,5, 8,8$  Гц, 1H), 7,38 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 6,76 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).

Пример 228. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(6-метокси-2-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



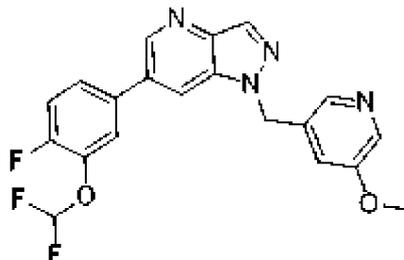
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 26) и 2-(хлорметил)-6-метоксипиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4O_2$ , - 400,1; полученное  $m/z$ , - 401,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,65-8,57 (м, 1H), 8,42-8,35 (м, 1H), 7,85 (дд,  $J=7,7, 2,2$  Гц, 1H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,67-7,59 (м, 1H), 7,57 (дд,  $J=10,4, 8,6$  Гц, 1H), 7,37 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 6,69 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,62 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 3,63 (с, 3H).

Пример 229. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(2-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



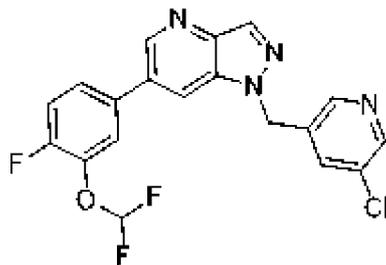
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 26) и 3-(хлорметил)-2-метоксипиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4O_2$ , - 400,1; полученное  $m/z$ , - 401,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,57-8,53 (м, 1H), 8,38 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,10 (дд,  $J=5,0, 1,8$  Гц, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,6, 2,3$  Гц, 1H), 7,81-7,76 (м, 1H), 7,59 (дд,  $J=10,5, 8,6$  Гц, 1H), 7,38 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 6,91 (дд,  $J=7,3, 5,0$  Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).

Пример 230. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



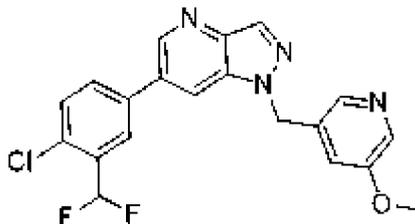
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 26) и 3-(хлорметил)-5-метоксипиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}F_3N_4O_2$ , - 400,1; полученное  $m/z$ , - 401,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,70-8,62 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,22 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,18-8,14 (м, 1H), 7,90-7,83 (м, 1H), 7,83-7,75 (м, 1H), 7,61 (дд,  $J=10,7, 8,6$  Гц, 1H), 7,38 (т,  $J=72,8$  Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 1H), 5,78 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

Пример 231. 1-[(5-Хлор-3-пиридил)метил]-6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



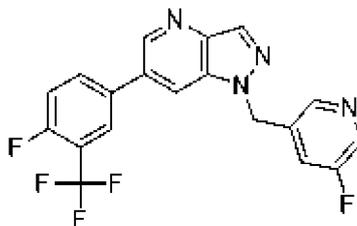
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 26) и 3-хлор-5-(хлорметил)пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{12}ClF_3N_4O$ , - 404,1; полученное  $m/z$ , - 405,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,96-8,87 (м, 1H), 8,72-8,65 (м, 1H), 8,62-8,50 (м, 2H), 8,47-8,38 (м, 1H), 7,93-7,83 (м, 2H), 7,84-7,74 (м, 1H), 7,67-7,55 (м, 1H), 7,38 (т,  $J=73,0$  Гц, 1H), 5,82 (с, 2H).

Пример 232. 6-[4-Хлор-3-(дифторметил)фенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



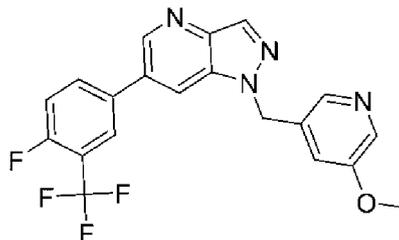
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 6-бром-1-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 14) и 2-(4-хлор-3-(дифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}ClF_2N_4O$ , - 400,1; полученное  $m/z$ , - 401,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,92 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,77-8,71 (м, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,22 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,18-8,15 (м, 1H), 8,15-8,12 (м, 1H), 8,08-8,03 (м, 1H), 7,79 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,30 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

Пример 233. 1-[(5-Фтор-3-пиридил)метил]-6-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



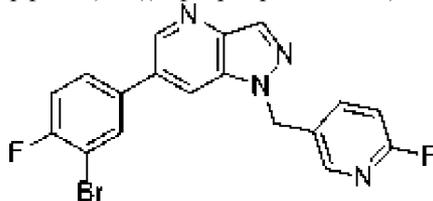
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 54) и (4-фтор-3-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{11}F_5N_4$ , - 390,1; полученное  $m/z$ , - 391,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,95 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,76-8,74 (м, 1H), 8,52 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,48-8,46 (т,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,44-8,42 (д,  $J=1,1$  Гц, 1H), 8,26-8,19 (м, 2H), 7,73 (дд,  $J=10,6$ , 8,7 Гц, 1H), 7,69-7,65 (м, 1H), 5,85 (с, 2H).

Пример 234. 6-[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



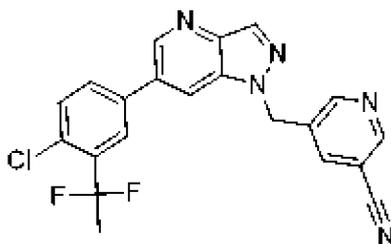
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 6-бром-1-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 14) и (4-фтор-3-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{14}F_4N_4O$ , - 402,1; полученное  $m/z$ , - 403,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,93 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,74 (дд,  $J=2,0$ , 1,0 Гц, 1H), 8,41 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,26-8,18 (м, 3H), 8,17 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,72 (дд,  $J=10,7$ , 8,7 Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J=2,8$ , 1,8 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

Пример 235. 6-(3-Бром-4-фторфенил)-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



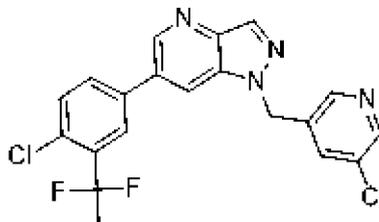
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 49) и (3-бром-4-фторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{11}BrF_2N_4$ , 401,2; полученное  $m/z$ , - 403,1  $[M+H]^+$ ;

Пример 236. 5-[[6-[4-Хлор-3-(1,1-дифторэтил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил.



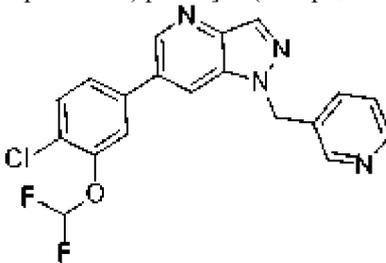
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)никотинитрил (промежуточное соединение 21) и 2-(4-хлор-3-(1,1-дифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{14}ClF_2N_5$ , - 409,1; полученное  $m/z$ , - 410,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,96 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,86 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,74-8,70 (м, 1H), 8,44 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,28-8,23 (м, 1H), 8,04 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,00 (дд,  $J=8,3, 2,3$  Гц, 1H), 7,78 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 2,14 (т,  $J=19,0$  Гц, 3H).

Пример 237. 6-[4-Хлор-3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-[(5-хлор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 6-бром-1-((5-хлорпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 18) и 2-(4-хлор-3-(1,1-дифторэтил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{14}Cl_2F_2N_4$ , - 418,1; полученное  $m/z$ , - 419,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,77-8,70 (м, 1H), 8,57 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,54 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,08-8,02 (м, 1H), 8,03-7,94 (м, 1H), 7,92-7,84 (м, 1H), 7,78 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 2,14 (т,  $J=19,0$  Гц, 3H).

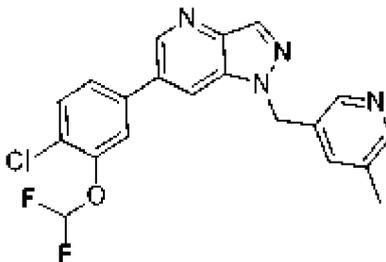
Пример 238. 6-[4-Хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, стадия А, используя: 6-(4-хлор-3-(дифторметокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 27) и 3-(хлорметил)пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{13}ClF_2N_4O$ , - 386,1; полученное  $m/z$ , - 387,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,73-8,68 (м, 1H), 8,64-8,58 (м, 1H), 8,49 (дд,  $J=4,9, 1,6$  Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,89-7,81 (м, 1H), 7,81-7,75 (м, 2H), 7,72-7,64 (м,

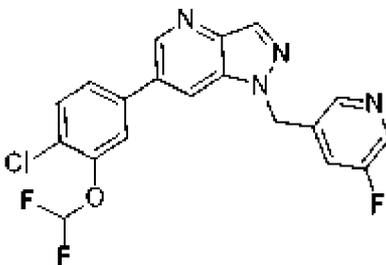
1H), 7,44 (т, J=73,3 Гц, 1H), 7,39-7,30 (м, 1H), 5,81 (с, 2H).

Пример 239. 6-[4-Хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-[(5-метоил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



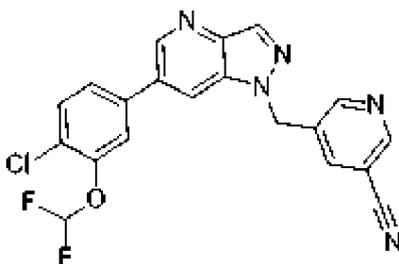
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(4-хлор-3-(дифторметокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 27) и 3-(хлорметил)-5-метилпиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}ClF_2N_4O$ , - 400,1; полученное m/z, - 401,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,93 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,72-8,66 (м, 1H), 8,44-8,37 (м, 2H), 8,36- 8,30 (м, 1H), 7,87-7,82 (м, 1H), 7,82-7,75 (м, 2H), 7,55-7,49 (м, 1H), 7,44 (т, J=73,2 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 2,24 (с, 3H).

Пример 240. 6-[4-Хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



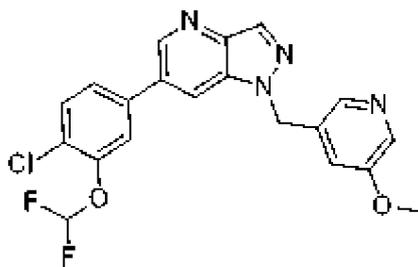
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(4-хлор-3-(дифторметокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 27) и 3-(хлорметил)-5-фторпиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{12}ClF_3N_4O$ , - 404,1; полученное m/z, - 405,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,94 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,70 (дд, J=2,0, 1,1 Гц, 1H), 8,52 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,48-8,45 (м, 1H), 8,43 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,87-7,82 (м, 1H), 7,81-7,75 (м, 2H), 7,69-7,62 (м, 1H), 7,43 (т, J=73,2 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H).

Пример 241. 5-[[6-[4-Хлор-3-(дифторметокси)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил.



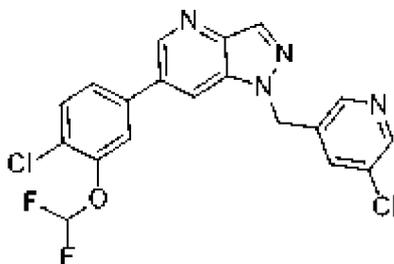
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 5-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)никотинитрил (промежуточное соединение 21) и 2-(4-хлор-3-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{12}ClF_2N_5O$ , - 411,1; полученное m/z, - 412,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,97 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,94 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,86 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,73-8,68 (м, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,29-8,23 (м, 1H), 7,89-7,83 (м, 1H), 7,82-7,75 (м, 2H), 7,44 (т, J=73,2 Гц, 1H), 5,87 (с, 2H).

Пример 242. 6-[4-Хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



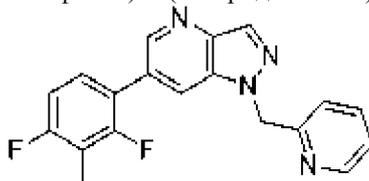
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, стадия А, используя 6-(4-хлор-3-(дифторметокси)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 27) и 3-(хлорметил)-5-метоксипиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}ClF_2N_4O_2$ , - 416,1; полученное  $m/z$ , - 417,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,94-8,91 (м, 1H), 8,71-8,68 (м, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,24-8,20 (м, 1H), 8,18-8,13 (м, 1H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,81-7,75 (м, 2H), 7,43 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 5,78 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

Пример 243. 6-[4-Хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-[(5-хлор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



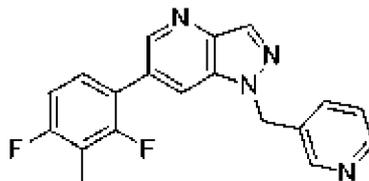
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(4-хлор-3-(дифторметокси)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 27) и 3-хлор-5-(хлорметил)пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{12}Cl_2F_2N_4O$ , 420,0; полученное  $m/z$ , - 421,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,94 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,75-8,67 (м, 1H), 8,57 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,54 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,91-7,82 (м, 2H), 7,82-7,75 (м, 2H), 7,44 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 5,83 (с, 2H).

Пример 244. 6-(2,4-Дифтор-3-метилфенил)-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



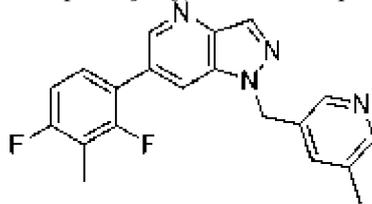
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 53) и (2,4-дифтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_2N_4$ , - 336,1; полученное  $m/z$ , - 337,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,68 (т,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,50-8,47 (м, 1H), 8,40-8,36 (м, 1H), 8,38-8,36 (м, 1H), 7,75 (тд,  $J=7,7, 1,8$  Гц, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 1H), 5,85 (с, 2H), 2,26-2,23 (м, 3H).

Пример 245. 6-(2,4-Дифтор-3-метилфенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридина трифтор-ацетат.



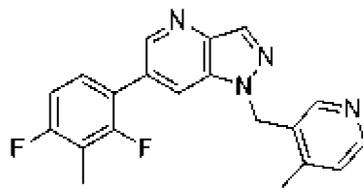
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 50) и (2,4-дифтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_2N_4$ , - 336,1; полученное  $m/z$ , - 337,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,73-8,71 (м, 1H), 8,69 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,62-8,59 (м, 1H), 8,53-8,51 (м, 1H), 8,44-8,42 (м, 1H), 7,95-7,90 (м, 1H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,30-7,23 (м, 1H), 5,85 (с, 2H), 2,28-2,23 (м, 3H).

Пример 246. 6-(2,4-Дифтор-3-метилфенил)-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



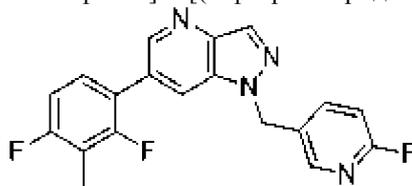
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((5-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 51) и (2,4-дифтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{16}F_2N_4$ , - 350,1; полученное  $m/z$ , - 351,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,67 (т,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,51-8,49 (м, 1H), 8,42-8,39 (м, 2H), 8,34-8,32 (м, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 1H), 5,74 (с, 2H), 2,28-2,22 (м, 6H).

Пример 247. 6-(2,4-Дифтор-3-метилфенил)-1-[(4-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридина трифторацетат.



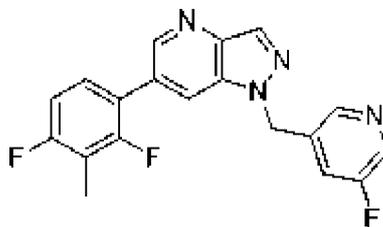
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((4-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 52) и (2,4-дифтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{16}F_2N_4$ , - 350,1; полученное  $m/z$ , - 351,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,71 (т,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,60 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,52-8,49 (м, 1H), 8,46-8,43 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,67 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 5,90 (с, 2H), 2,27-2,24 (м, 3H).

Пример 248. 6-(2,4-Дифтор-3-метилфенил)-1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



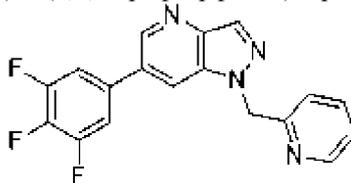
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 49) и (2,4-дифтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{13}F_3N_4$ , - 354,1; полученное  $m/z$ , - 355,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,68 (т,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,54-8,52 (м, 1H), 8,42-8,40 (м, 1H), 8,32-8,30 (м, 1H), 7,91 (тд,  $J=8,2, 2,5$  Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,14 (дд,  $J=8,5, 2,6$  Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 2,27-2,24 (м, 3H).

Пример 249. 6-(2,4-Дифтор-3-метилфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридина трифторацетат.



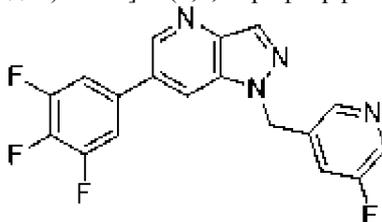
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 54) и (2,4-дифтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{13}F_3N_4$ , - 354,1; полученное  $m/z$ , - 355,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,69 (т,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,55-8,51 (м, 2H), 8,48-8,45 (м, 1H), 8,44-8,42 (м, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 5,83 (с, 2H), 2,27-2,24 (м, 3H).

Пример 250. 1-(2-Пиридилметил)-6-(3,4,5-трифторфенил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



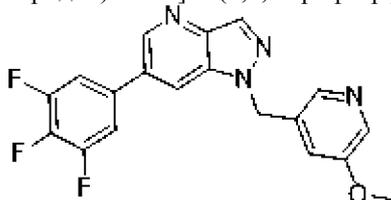
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 53) и (3,4,5-трифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{11}F_3N_4$ , - 340,1; полученное  $m/z$ , - 341,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,95 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,67-8,65 (м, 1H), 8,50-8,47 (м, 1H), 8,41-8,39 (м, 1H), 7,95-7,88 (м, 2H), 7,75 (тд,  $J=7,7, 1,8$  Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,10-7,07 (м, 1H), 5,86 (с, 2H).

Пример 251. 1-[(5-Фтор-3-пиридил)метил]-6-(3,4,5-трифторфенил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



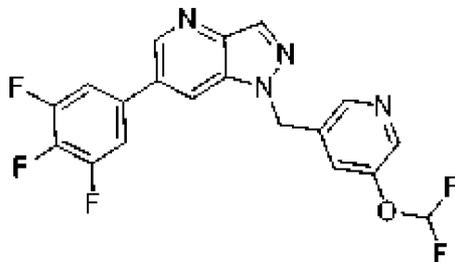
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 54) и (3,4,5-трифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{10}F_4N_4$ , - 358,1; полученное  $m/z$ , - 359,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,96 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,76-8,74 (дд,  $J=2,0, 1,0$  Гц, 1H), 8,52 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,49 (т,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,43 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,98-7,90 (м, 2H), 7,70-7,66 (м, 1H), 5,83 (с, 2H).

Пример 252. 1-[(5-Метокси-3-пиридил)метил]-6-(3,4,5-трифторфенил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



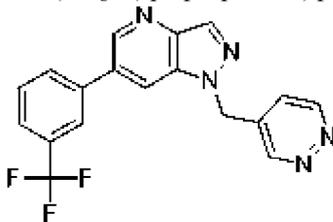
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 6-бром-1-((5-метоксипиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 14) и (3,4,5-трифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{13}F_3N_4O$ , -370,1; полученное  $m/z$ , - 371,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,94 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,76-8,72 (м, 1H), 8,44-8,38 (м, 1H), 8,22 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,18 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,98-7,88 (м, 2H), 7,37-7,30 (м, 1H), 5,76 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

Пример 253. 1-[[5-(Дифторметокси)-3-пиридил]метил]-6-(3,4,5-трифторфенил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



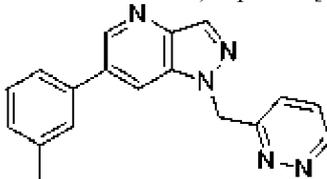
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 25, используя 6-бром-1-((5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 17) и (3,4,5-трифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{11}F_5N_4O$ , -406,1; полученное  $m/z$ , - 407,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,96 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,80-8,71 (м, 1H), 8,52-8,46 (м, 1H), 8,46-8,38 (м, 2H), 8,01-7,86 (м, 2H), 7,69-7,61 (м, 1H), 7,29 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 5,82 (с, 2H).

Пример 254. 1-(Пиридазин-4-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



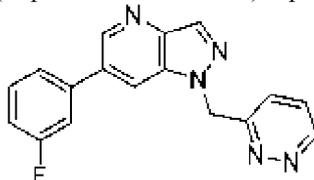
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, используя пиридазин-4-илметилметансульфонат (промежуточное соединение 8) вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{12}F_3N_5$ , - 355,1; полученное  $m/z$ , - 356,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,19-9,17 (м, 1H), 9,16-9,13 (м, 1H), 8,99 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,75-8,72 (м, 1H), 8,51-8,46 (м, 1H), 8,20-8,13 (м, 2H), 7,85-7,76 (м, 2H), 7,39-7,34 (м, 1H), 5,91 (с, 2H).

Пример 255. 6-(*m*-Толил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



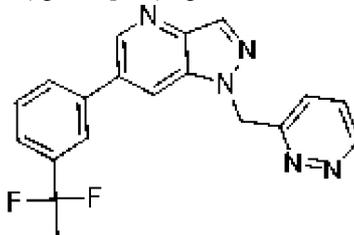
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридазин-3-илметил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 48) и *m*-толилбороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{15}N_5$ , - 301,1; полученное  $m/z$ , - 302,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,16 (дд,  $J=4,9$ , 1,6 Гц, 1H), 8,90 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,57-8,54 (м, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 7,68-7,64 (м, 2H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 1H), 6,10 (с, 2H), 2,42 (с, 3H).

Пример 256. 6-(3-Фторфенил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-б]пиридина трифторацетат.



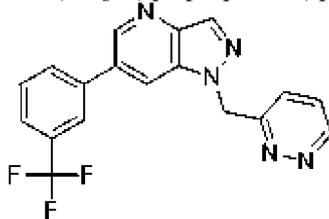
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридазин-3-илметил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 48) и (3-фторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}FN_5$ , - 305,1; полученное  $m/z$ , - 306,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,17 (дд,  $J=4,9$ , 1,6 Гц, 1H), 8,96 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,68-8,66 (м, 1H), 8,43-8,41 (м, 1H), 7,76-7,69 (м, 2H), 7,67 (дд,  $J=8,5$ , 4,9 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 1H), 7,46 (дд,  $J=8,5$ , 1,6 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 6,10 (с, 2H).

Пример 257. 6-[3-(1,1-Дифторэтил)фенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



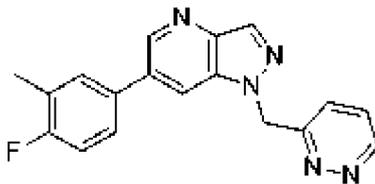
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(1,1-дифторэтил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 29) и 3-(хлорметил)пиридазин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{15}F_2N_5$ , - 351,1; полученное  $m/z$ , - 352,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,16 (дд,  $J=4,9$ , 1,6 Гц, 1H), 8,96 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,71-8,64 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,03-7,91 (м, 2H), 7,73-7,60 (м, 3H), 7,44 (дд,  $J=8,5$ , 1,6 Гц, 1H), 6,12 (с, 2H), 2,06 (т,  $J=18,9$  Гц, 3H).

Пример 258. 1-(Пиридазин-3-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридин.



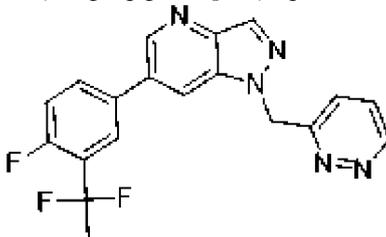
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридазин-3-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 48) и (3-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{12}F_3N_5$ , - 355,1; полученное  $m/z$ , - 356,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,16 (дд,  $J=5,0, 1,6$  Гц, 1H), 8,98 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,75-8,73 (м, 1H), 8,44-8,43 (м, 1H), 8,20-8,15 (м, 2H), 7,84-7,76 (м, 2H), 7,66 (дд,  $J=8,5, 4,9$  Гц, 1H), 7,44 (дд,  $J=8,5, 1,6$  Гц, 1H), 6,12 (с, 2H).

Пример 259. 6-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-б]пиридина трифтор-ацетат.



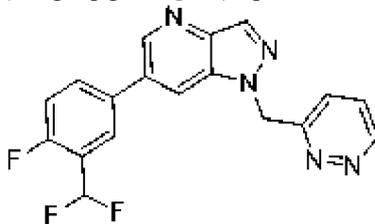
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-(пиридазин-3-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 48) и (4-фтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{14}FN_5$ , - 319,1; полученное  $m/z$ , - 320,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,16 (дд,  $J=5,0, 1,6$  Гц, 1H), 8,89 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,58-8,55 (м, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 7,80-7,77 (м, 1H), 7,71-7,65 (м, 2H), 7,45 (дд,  $J=8,5, 1,6$  Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 6,09 (с, 2H), 2,35-2,32 (м, 3H).

Пример 260. 6-[3-(1,1-Дифторэтил)-4-фторфенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



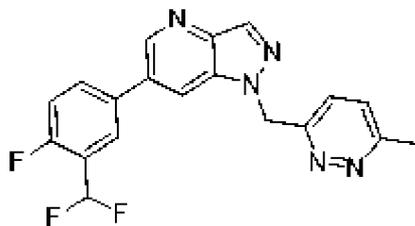
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 28) и 3-(хлорметил)пиридазин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_5$ , - 369,1; полученное  $m/z$ , - 370,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,16 (дд,  $J=4,9, 1,6$  Гц, 1H), 8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,69-8,62 (м, 1H), 8,47-8,37 (м, 1H), 8,08-7,99 (м, 1H), 8,01-7,93 (м, 1H), 7,66 (дд,  $J=8,5, 4,9$  Гц, 1H), 7,55 (дд,  $J=11,0, 8,6$  Гц, 1H), 7,44 (дд,  $J=8,6, 1,6$  Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 2,09 (т,  $J=19,1$  Гц, 3H).

Пример 261. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



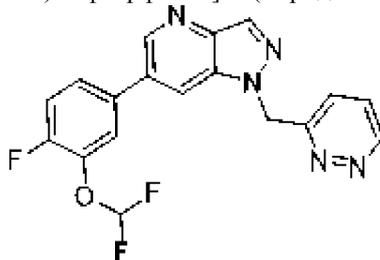
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 3-(хлорметил)пиридазин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{12}F_3N_5$ , - 355,1; полученное  $m/z$ , - 356,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,20-9,13 (м, 1H), 8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,70-8,64 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,15-8,03 (м, 2H), 7,66 (дд,  $J=8,5, 4,9$  Гц, 1H), 7,62-7,51 (м, 1H), 7,44 (дд,  $J=8,6, 1,6$  Гц, 1H), 7,29 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 6,10 (с, 2H).

Пример 262. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



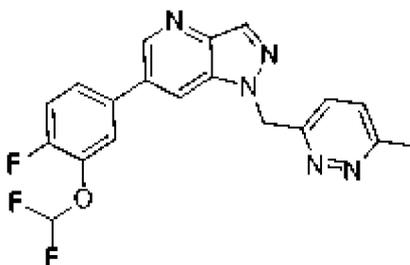
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 3-(хлорметил)-6-метилпиридазин (промежуточное соединение 2) вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_5$ , - 369,1; полученное  $m/z$ , - 370,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,66-8,62 (м, 1H), 8,40 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 8,11-8,04 (м, 2H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,51 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,29 (т,  $J=54,2$  Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 2,57 (с, 3H).

Пример 263. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



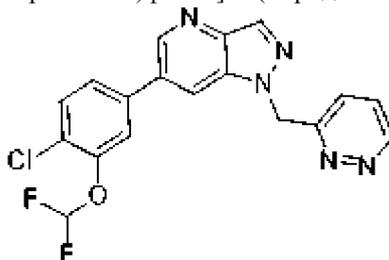
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 12, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 26) и 3-(хлорметил)-6-метилпиридазин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{12}F_3N_5O$ , - 371,1; полученное  $m/z$  - 372,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,19-9,14 (м, 1H), 8,92 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,65-8,60 (м, 1H), 8,44-8,40 (м, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,5, 2,2$  Гц, 1H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,66 (дд,  $J=8,5, 4,9$  Гц, 1H), 7,59 (дд,  $J=10,5, 8,6$  Гц, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,37 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 6,09 (с, 2H).

Пример 264. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 26) и 3-(хлорметил)-6-метилпиридазин (промежуточное соединение 2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_5O$ , - 385,1; полученное  $m/z$ , - 386,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,92 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,65-8,56 (м, 1H), 8,44-8,36 (м, 1H), 7,91-7,82 (м, 1H), 7,82-7,73 (м, 1H), 7,61 (дд,  $J=8,7, 1,9$  Гц, 1H), 7,52 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,38 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 2,57 (с, 3H).

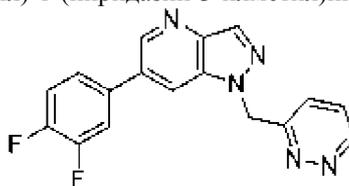
Пример 265. 6-[4-Хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(4-хлор-3-(дифторметокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 27) и 3-(хлорметил)пиридазин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{12}ClF_2N_5O$ , - 387,1; полученное  $m/z$ , - 388,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,19-9,12 (м, 1H), 8,95 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,69-8,64 (м, 1H),

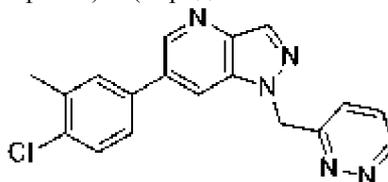
8,45-8,42 (м, 1H), 7,86-7,81 (м, 1H), 7,80-7,74 (м, 2H), 7,67 (дд, J=8,5, 5,0 Гц, 1H), 7,47-7,45 (м, 1H), 7,44 (т, J=73,8 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H).

Пример 266. 6-(3,4-Дифторфенил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



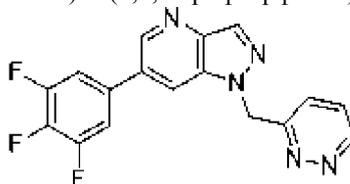
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридазин-3-илметил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 48) и (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>, - 323,1; полученное m/z, - 324,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (дд, J=4,9, 1,6 Гц, 1H), 8,94 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,67-8,65 (м, 1H), 8,42 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,00 (ддд, J=12,2, 7,7, 2,3 Гц, 1H), 7,75-7,71 (м, 1H), 7,67 (дд, J=8,5, 4,9 Гц, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,46 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H).

Пример 267. 6-(4-Хлор-3-метилфенил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



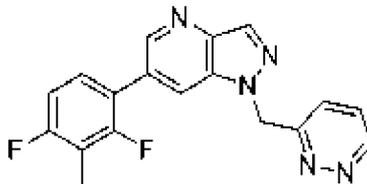
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, используя 6-бром-1-(пиридазин-3-илметил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 48) и (4-хлор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>, - 335,1; полученное m/z, - 336,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,16 (дд, J=4,9, 1,6 Гц, 1H), 8,91 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,62-8,59 (м, 1H), 8,41-8,40 (м, 1H), 7,88-7,85 (м, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,59-7,56 (м, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 6,09 (с, 2H), 2,44 (с, 3H).

Пример 268. 1-(Пиридазин-3-илметил)-6-(3,4,5-трифторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



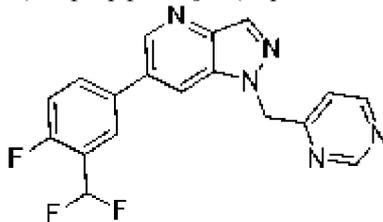
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридазин-3-илметил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 48) и (3,4,5-трифторфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, - 341,1; полученное m/z, - 342,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (дд, J=4,9, 1,6 Гц, 1H), 8,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,73-8,70 (м, 1H), 8,43 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,96-7,88 (м, 2H), 7,67 (дд, J=8,5, 4,9 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,6, 1,6 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H).

Пример 269. 6-(2,4-Дифтор-3-метилфенил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридина трифторацетат.



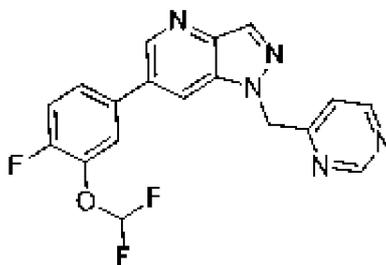
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, используя 6-бром-1-(пиридазин-3-илметил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 48) и (2,4-дифтор-3-метилфенил)бороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>, - 337,1; полученное m/z, - 338,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (дд, J=4,9, 1,6 Гц, 1H), 8,71 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,46-8,44 (м, 1H), 8,44-8,42 (м, 1H), 7,67 (дд, J=8,5, 4,9 Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,48 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 6,08 (с, 2H), 2,26-2,24 (м, 3H).

Пример 270. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-4-илметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



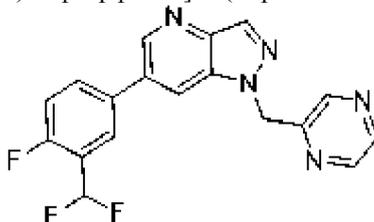
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 4-(хлорметил)пиримидин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{12}F_3N_5$ , - 355,1; полученное  $m/z$ , - 356,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,12-9,07 (м, 1H), 8,93 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,76-8,71 (м, 1H), 8,65-8,60 (м, 1H), 8,47-8,42 (м, 1H), 8,11-8,04 (м, 2H), 7,61-7,52 (м, 1H), 7,28 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 1H), 5,94 (с, 2H).

Пример 271. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-4-илметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



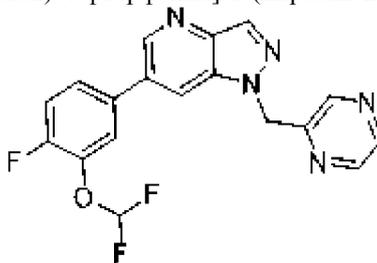
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) и 4-(хлорметил)пиримидин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{12}F_3N_5O$ , - 371,1; полученное  $m/z$ , - 372,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,14-9,06 (м, 1H), 8,96-8,90 (м, 1H), 8,73 (дд,  $J=5,2$ , 1,7 Гц, 1H), 8,61-8,55 (м, 1H), 8,48-8,41 (м, 1H), 7,89-7,81 (м, 1H), 7,81-7,73 (м, 1H), 7,63-7,52 (м, 1H), 7,37 (т,  $J=73,3$  Гц, 1H), 7,17-7,08 (м, 1H), 5,93 (с, 2H).

Пример 272. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-(пиразин-2-илметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



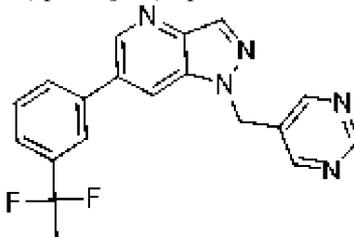
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 2-(хлорметил)пиразин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{12}F_3N_5$ , - 355,1; полученное  $m/z$ , - 356,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,66-8,63 (м, 1H), 8,59 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,59-8,56 (м, 1H), 8,56-8,54 (м, 1H), 8,39 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,11-8,05 (м, 2H), 7,61-7,54 (м, 1H), 7,29 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 5,97 (с, 2H).

Пример 273. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(пиразин-2-илметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



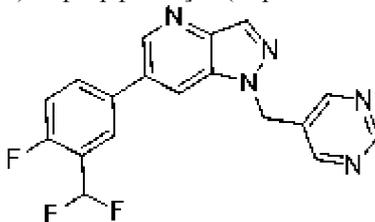
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 26) и 2-(хлорметил)пиридазин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{12}F_3N_5O$ , - 371,1; полученное  $m/z$ , - 372,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,97-8,86 (м, 1H), 8,65-8,58 (м, 2H), 8,60-8,51 (м, 2H), 8,44-8,36 (м, 1H), 7,91-7,82 (м, 1H), 7,83-7,74 (м, 1H), 7,66-7,56 (м, 1H), 7,38 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 5,96 (с, 2H).

Пример 274. 6-[3-(1,1-Дифторэтил)фенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



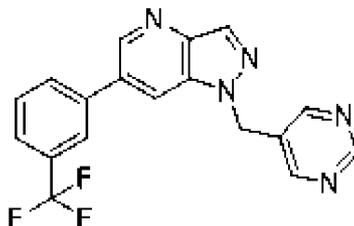
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 12, используя 6-(3-(1,1-дифторэтил)фенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 29) и 5-(хлорметил)пиримидин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{15}F_2N_5$ , - 351,1; полученное  $m/z$ , - 352,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,13 (с, 1H), 8,98-8,91 (м, 1H), 8,82 (с, 2H), 8,77-8,70 (м, 1H), 8,46-8,40 (м, 1H), 8,05-7,93 (м, 2H), 7,74-7,62 (м, 2H), 5,85 (с, 2H), 2,07 (т,  $J=18,9$  Гц, 3H).

Пример 275. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



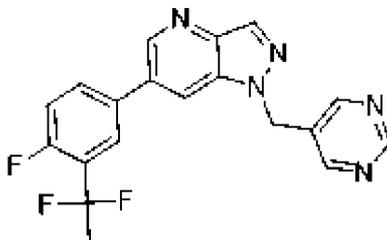
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 5-(хлорметил)пиримидин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{12}F_3N_5$ , - 355,1; полученное  $m/z$ , - 356,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,13 (с, 1H), 8,91 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,82 (с, 2H), 8,76-8,70 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,15-8,05 (м, 2H), 7,64-7,54 (м, 1H), 7,31 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 5,84 (с, 2H).

Пример 276. 1-(Пиримидин-5-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-б]пиридина гидрохлорид.



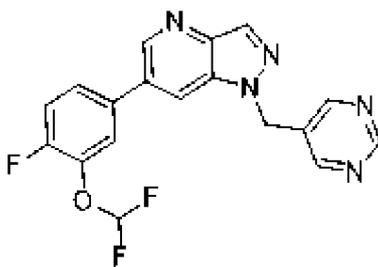
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 6, используя 5-пиримидинметанол вместо 4-(гидроксиметил)пиримидина.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,14 (с, 1H), 9,00 (д,  $J=1,73$  Гц, 1H), 8,92-8,79 (м, 3H), 8,46 (с, 1H), 8,28-8,15 (м, 2H), 7,74-7,90-7,74 (м, 2H), 5,87 (с, 2H).

Пример 277. 6-[3-(1,1-Дифторэтил)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3-б]пиридин.



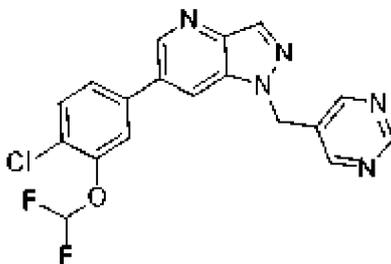
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 12, используя 6-(3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (промежуточное соединение 28) и 5-(хлорметил)пиримидин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_5$ , - 369,1; полученное  $m/z$ , - 370,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,13 (с, 1H), 8,91 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,82 (с, 2H), 8,75-8,68 (м, 1H), 8,45-8,39 (м, 1H), 8,09-8,01 (м, 1H), 8,02-7,95 (м, 1H), 7,57 (дд,  $J=11,0, 8,6$  Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 2,10 (т,  $J=19,1$  Гц, 3H).

Пример 278. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



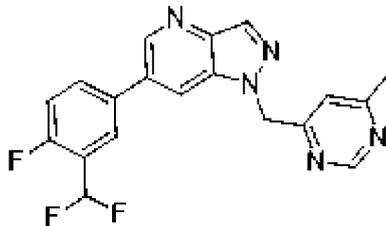
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 12, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 26) и 5-(хлорметил)пиримидин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{12}F_3N_5O$ , - 371,1; полученное  $m/z$  - 372,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,13 (с, 1H), 8,91 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,82 (с, 2H), 8,72-8,66 (м, 1H), 8,44-8,39 (м, 1H), 7,92-7,85 (м, 1H), 7,84-7,75 (м, 1H), 7,58 (дд,  $J=10,4, 8,7$  Гц, 1H), 7,38 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 5,83 (с, 2H).

Пример 279. 6-[4-Хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин.



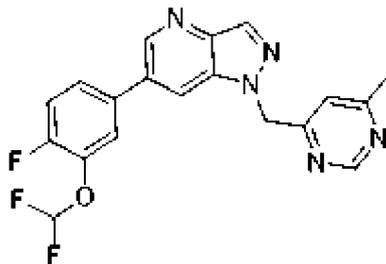
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 12, используя 6-(4-хлор-3-(дифторметокси)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 27) и 5-(хлорметил)пиримидин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{12}ClF_2N_5O$ , - 387,1; полученное  $m/z$ , - 388,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,13 (с, 1H), 8,94 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,82 (с, 2H), 8,77-8,69 (м, 1H), 8,47-8,40 (м, 1H), 7,89-7,83 (м, 1H), 7,82-7,76 (м, 2H), 7,44 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 5,84 (с, 2H).

Пример 280. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(6-метилпиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 4-(хлорметил)-6-метилпиримидин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_5$ , - 369,1; полученное  $m/z$ , - 370,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,99-8,88 (м, 2H), 8,64-8,58 (м, 1H), 8,47-8,40 (м, 1H), 8,13-8,03 (м, 2H), 7,62-7,52 (м, 1H), 7,29 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 7,04-6,98 (м, 1H), 5,87 (с, 2H), 2,39 (с, 3H).

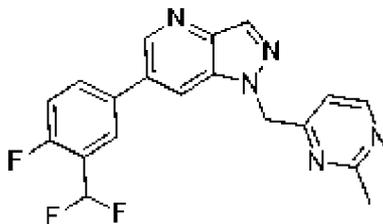
Пример 281. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(6-метилпиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 26) и 4-(хлорметил)-6-метилпиримидин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_5O$ , - 385,1; полу-

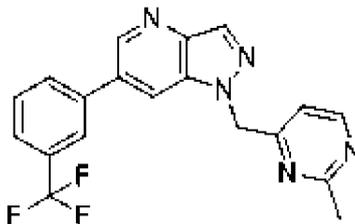
ченное  $m/z$ , - 386,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,95-8,93 (м, 1H), 8,93-8,92 (м, 1H), 8,59-8,55 (м, 1H), 8,43 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,85 (дд,  $J=7,6, 2,3$  Гц, 1H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,58 (дд,  $J=10,5, 8,6$  Гц, 1H), 7,36 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 7,05-6,99 (м, 1H), 5,86 (с, 2H), 2,40 (с, 3H).

Пример 282. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



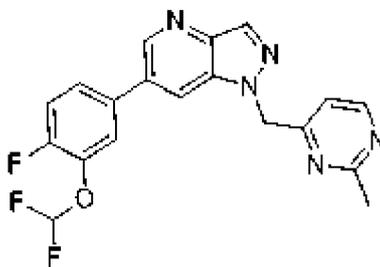
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 4-(хлорметил)-2-метилпиримидин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_5$ , - 369,1; полученное  $m/z$ , -370,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,94 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,65-8,61 (м, 1H), 8,58 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,48-8,43 (м, 1H), 8,13-8,03 (м, 2H), 7,62-7,51 (м, 1H), 7,28 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 6,71 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,87 (с, 2H), 2,58 (с, 3H).

Пример 283. 1-[(2-Метилпиримидин-4-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



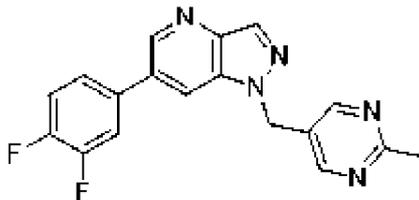
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 6, используя (2-метилпиримидин-4-ил)метанол вместо 4-(гидрокси)метилпиримидина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_5$ , - 369,1; полученное  $m/z$ , - 370,1  $[M+H]^+$ .

Пример 284. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



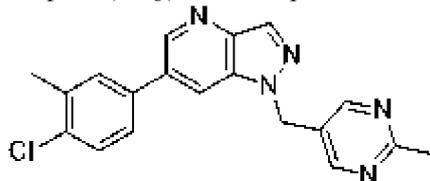
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 26) и 4-(хлорметил)-2-метилпиримидин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_5O$ , - 385,1; полученное  $m/z$ , - 386,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,94 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,63-8,53 (м, 2H), 8,50-8,39 (м, 1H), 7,89-7,82 (м, 1H), 7,82-7,74 (м, 1H), 7,58 (дд,  $J=10,1, 9,0$  Гц, 1H), 7,36 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 6,71 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 2,58 (с, 3H).

Пример 285. 6-(3,4-Дифторфенил)-1-[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридина трифторацетат.



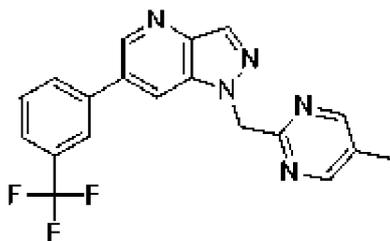
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным примеру 4, используя (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту вместо (3-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{13}F_2N_5$ , - 337,1; полученное  $m/z$ , - 338,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,92 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,75-8,69 (м, 3H), 8,42-8,38 (м, 1H), 8,05-7,99 (м, 1H), 7,78-7,72 (м, 1H), 7,68-7,60 (м, 1H), 5,76 (с, 2H), 2,58 (с, 3H).

Пример 286. 6-(4-Хлор-3-метилфенил)-1-[(2-метилпириимидин-5-ил)метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



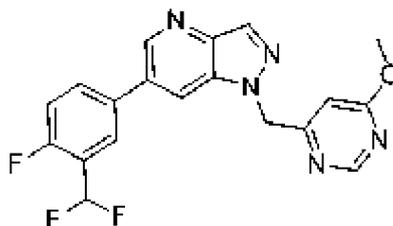
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным примеру 4, используя (4-хлор-3-метилфенил)бороновую кислоту вместо (3-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{16}ClN_5$ , - 349,1; полученное  $m/z$ , - 350,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,89 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,72 (с, 2H), 8,68-8,66 (м, 1H), 8,39-8,38 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,73-7,69 (дд,  $J=8,4, 2,3$  Гц, 1H), 7,61-7,56 (м, 1H), 5,77 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).

Пример 287. 1-[(5-Метилпириимидин-2-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



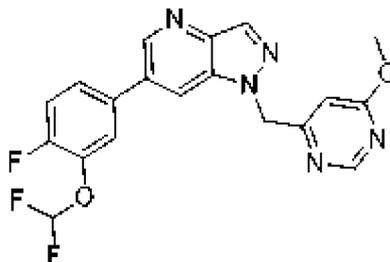
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 2-(хлорметил)-5-метилпириимидин вместо 2-(хлорметил)пиримидина гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_5$ , - 369,1; полученное  $m/z$ , - 370,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,96 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,64-8,62 (м, 3H), 8,58-8,55 (м, 2H), 8,38-8,35 (м, 1H), 8,18-8,13 (м, 2H), 7,84-7,74 (м, 2H), 5,97 (с, 2H), 2,22 (с, 3H).

Пример 288. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(6-метоксипиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



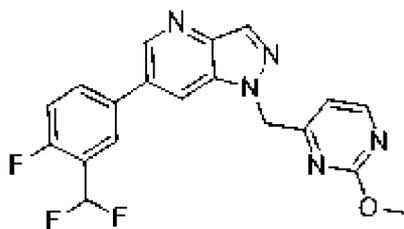
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 4-(хлорметил)-6-метоксипиримидин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_5O$ , - 385,1; полученное  $m/z$ , - 386,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,92 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H) 8,70 (д,  $J=1,1$  Гц, 1H), 8,63-8,59 (м, 1H), 8,42 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,12-8,04 (м, 2H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,28 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 6,51-6,49 (м, 1H), 5,83 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).

Пример 289. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(6-метоксипиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин.



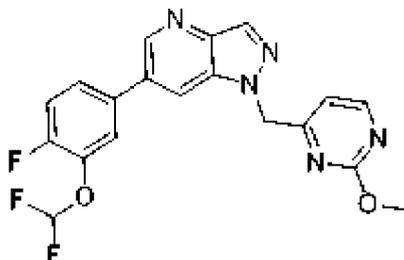
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 26) и 4-(хлорметил)-6-метоксипиримидин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_5O_2$ , - 401,1. полученное  $m/z$ , - 402,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,92 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,70 (д,  $J=1,1$  Гц, 1H), 8,59-8,54 (м, 1H), 8,42 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,85 (дд,  $J=7,6, 2,3$  Гц, 1H), 7,80-7,75 (м, 1H), 7,58 (дд,  $J=10,5, 8,6$  Гц, 1H), 7,37 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 6,52-6,49 (м, 1H), 5,82 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).

Пример 290. 6-[3-(Дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(2-метоксипиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



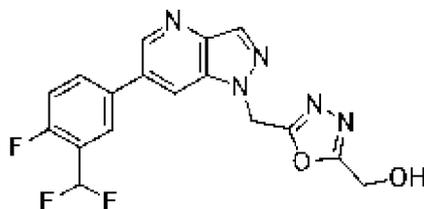
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 4-(хлорметил)-2-метоксипиримидин вместо 2-(хлорметил)-5-метил-1,3-оксазола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_5O$ , - 385,1; полученное  $m/z$ , -386,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,65-8,59 (м, 1H), 8,51 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,47-8,40 (м, 1H), 8,12-8,03 (м, 2H), 7,61-7,51 (м, 1H), 7,28 (т,  $J=54,1$  Гц, 1H), 6,66 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).

Пример 291. 6-[3-(Дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(2-метоксипиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 26) и 4-(хлорметил)-2-метоксипиримидин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}F_3N_5O_2$ , - 401,1; полученное  $m/z$ , - 402,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,61-8,55 (м, 1H), 8,51 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,46-8,42 (м, 1H), 7,88-7,81 (м, 1H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,59 (дд,  $J=10,2, 8,7$  Гц, 1H), 7,36 (т,  $J=73,2$  Гц, 1H), 6,66 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).

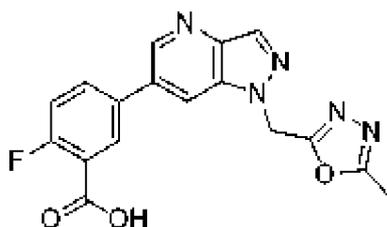
Пример 292. (5-(((6-(3-(Дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанол.



Стадия А. 2-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(((6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол. 6-(3-(Дифторметил)-4-фторфенил)-177-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 65, 187 мг, 0,709 ммоль), 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол (205 мг, 0,780 ммоль) и карбонат цезия (347 мг, 1,06 ммоль) растворяли в DMF (3 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение одного часа. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом, органический слой промывали 2 раза водой, сушили ( $MgSO_4$ ) и концентрировали. Очистка (FCC,  $SiO_2$ , 0-100% этилацетат/гексаны) позволяла получить 310 мг (0,633 ммоль, выход 89%) указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{26}F_3N_5O_2Si$ , - 489,2; полученное  $m/z$ , - 490,2  $[M+H]^+$ .

Стадия В. (5-(((6-(3-(Дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанол. 2-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(((6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол (263 мг, 0,537 ммоль) и фторид цезия (816 мг, 5,37 ммоль) помещали в MeCN (10 мл) и перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакционную смесь разбавляли метанолом, концентрировали на Celite® и очищали на силикагеле (50-100% этилацетат/гексаны), а затем обращенно-фазной ВЭЖХ (способ F) с получением 66,7 мг (0,178 ммоль, выход 33%) целевого продукта. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{12}F_3N_5O_2$ , - 375,1; полученное  $m/z$ , - 376,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,86 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,48 (дд,  $J=1,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,31 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,06-7,92 (м, 2H), 7,50-7,39 (м, 1H), 7,08 (т,  $J=54,6$  Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,69 (с, 2H).

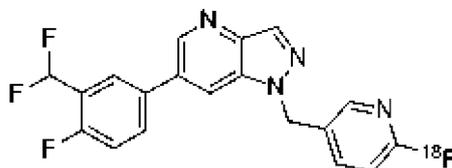
Пример 293. 2-Фтор-5-(1-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)бензойная кислота.



Стадия А. Этил-2-фтор-5-(1-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)бензоат. К раствору 2-((6-бром-1H-пиразол[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение 19, 120 мг, 0,408 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 3-этоксикарбонил-4-фторфенилбороновую кислоту (115 мг, 0,530 ммоль), RuPhos Pd G3 (17 мг, 0,020 ммоль) и карбонат цезия (399 мг, 1,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, оставляли охлаждаться до комн. темп. и разделяли между водой и DCM. Водный слой экстрагировали 2 раза с помощью DCM, а объединенные органические слои концентрировали и очищали на силикагеле (0-100% этилацетат/гексаны) с получением 70 мг (0,184 ммоль, выход 45%) желаемого продукта. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, - 381,1; полученное m/z, - 382,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В. 2-Фтор-5-(1-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)бензойная кислота. Этил-2-фтор-5-(1-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)бензоат (70 мг, 0,184 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл) и добавляли 1 н. водн.раствор NaOH (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, осторожно подкисляли 1N водн. HCl и экстрагировали 5X с помощью DCM. Объединенные органические слои концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ G) с получением 2,5 мг (0,0071 ммоль, выход 4%) указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, - 353,1; полученное m/z, - 354,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,80 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=6,7, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 5,80 (с, 2H), 2,44 (с, 3H). Протон карбоновой кислоты не наблюдался.

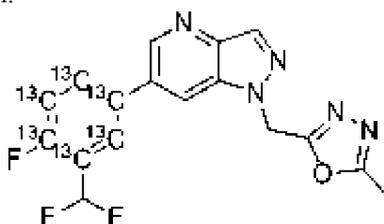
Пример 294. 6-(3-(Дифторметил)-4-фторфенил)-1-((6-фтор-18F)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.



[<sup>18</sup>F]фтор в транспортировочном флаконе (полученном от циклотронной установки) переносили на ионообменный картридж и захватывали им. Затем его элюировали в реакционный сосуд (RV1) модуля Synthra RNPlus® с раствором карбоната калия (1,09 мг, 0,011 ммоль) и Kryptofix 222 (7,2 мг, 0,019 ммоль) в 0,8 мл смеси ацетонитрил/вода (6/2, об./об.). Растворитель выпаривали в потоке азота при температуре 85°C в вакууме. Добавляли безводный CH<sub>3</sub>CN (0,5 мл) и повторяли вышеописанный процесс при повышении температуры до 110°C в течение 3,5 мин. Реакционный сосуд затем охлаждали до 70°C, после чего в реакционный сосуд добавляли раствор (3,0 мг, 0,0069 ммоль) 1-((6-бромпиридин-3-ил)метил)-6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (промежуточное соединение 68) в безводном NMP (0,7 мл). Реакционную смесь нагревали при температуре 120°C в течение 10 мин. Реактор охлаждали до 40°C, разбавляли водой (4,3 мл) и содержимое переносили в контур инжектора ВЭЖХ для очистки.

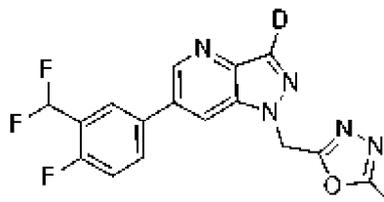
Очистку выполняли методом ВЭЖХ с применением полупрепаративной колонки Eclipse XDB-C18 (5 мкм, 9,4 мм × 250 мм) со смесью 10-мМ NH<sub>4</sub>OAc и MeCN (53:47 об./об.) при скорости потока 4 мл/мин с УФ-детектированием при длине волны 254 нм. Очищенный раствор с изотопным индикатором разбавляли 30 мл воды и пропускали через картридж SepPak Light C-18. Картридж C-18 дополнительно промывали 10 мл воды, после чего использовали 0,5 мл EtOH для элюирования изотопного индикатора. Раствор с изотопным индикатором дополнительно разбавляли 4,5 мл солевого раствора. Готовый состав содержит 10% этанола, подходящего для внутривенной инъекции (в/в).

Пример 295. 2-((6-(3-(Дифторметил)-4-фторфенил)-1,2,3,4,5,6-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 10, используя 2-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1,2,3,4,5,6-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (промежуточное соединение 67) и промежуточное соединение 19, 2-((6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>11</sub><sup>13</sup>C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, - 365,12; полученное m/z, -3668,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 296. 2-[[3-Дейтерио-6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



Стадия А. 2-((3-Бром-6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол. Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, используя 3-бром-6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение 66) и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, - 437,0; полученное m/z, - 438,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,85 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,85-7,82 (м, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 6,98 (т, J=54,8 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 2,51 (с, 3H).

Стадия В. 2-[[3-Дейтерио-6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол. Pd/C (10%, 36 мг, 0,03 ммоль) добавляли к смеси 2-((3-бром-6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (15 мг, 0,03 ммоль) и DIPEA (59 мкл, 0,3 ммоль) в DMF (1 мл) при комнатной температуре. После добавления Pd/C реакционную смесь продували газом D<sub>2</sub> (99,96% атомов D). Через 10 мин реакционную смесь продували азотом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали (FCC, SiO<sub>2</sub>, 0-99% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 47%, Н: D 0,09:1,00). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>DF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, - 360,1; полученное m/z, - 361,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,82 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,87-7,83 (м, 1H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 6,98 (т, J=54,8 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 2,50 (с, 3H).

Биологические анализы.

Влияние испытуемых изделий на клонированные человеческие ионные каналы NR1/GluN2B, экспрессированные в клетках млекопитающих.

Рецепторы NMDA представляют собой ионные каналы, которые имеют высокую проницаемость к ионам Ca<sup>2+</sup>, что позволяет отслеживать функцию рецептора NMDA с использованием клеточного анализа потока кальция. В данном анализе коагонисты, глутамат и глицин, добавляют к клеткам, гетерологично экспрессирующим человеческие рецепторы NMDA GluN1/GluN2B, чтобы инициировать приток Ca<sup>2+</sup> в клетку. Динамику изменения внутриклеточной концентрации кальция измеряют с использованием флуоресцентного красителя и устройства FLIPR (флуоресцентный планшетный спектрофотометр).

За двадцать четыре часа до измерений экспрессию рецепторов NMDA в стабильной клеточной линии индуцируют с помощью индуцибельной системы Tet-On в присутствии неселективного блокатора рецептора NMDA. В день эксперимента среду для клеточной культуры аккуратно промывали, а клетки окрашивали, используя набор Calcium 5 Dye (Molecular Devices), в буферном растворе для окрашивания, содержащем 137 mM NaCl, 4 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,5 mM MgCl<sub>2</sub> (стандартный анализ) или 1,5 mM MgCl<sub>2</sub> (анализ HTS), 10 mM HEPES и 5 mM D-глюкозы; pH 7,4. Через 1 ч инкубации при комнатной температуре краситель вымывали аналитическим буфером (137 mM NaCl (стандартный анализ) или 150 mM (HTS-анализ), 4 mM KCl (стандартный анализ) или 3 mM (HTS-анализ), 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,01 mM ЭДТА, 10 mM HEPES и 5 mM D-глюкозы; pH 7,4). В спектрофотометре FLIPR TETRA к клеткам добавляют различные концентрации исследуемых соединений в течение 5 мин, при этом отслеживают флуоресценцию для определения потенциальной активности агониста. Далее в течение еще 5 мин добавляют коагонисты - глутамат и глицин. Концентрация глутамата, соответствующая ~ EC<sub>40</sub> (стандартный анализ) или EC<sub>40</sub> (HTS-

анализ), используется для максимального увеличения окна сигнала в анализе и способности определения антагонистов рецепторов NMDA и отрицательных аллостерических модуляторов. В анализе также присутствует насыщающая концентрация (10 мкМ) глицина. Неселективный антагонист рецептора NMDA, (+)МК-801, используется в качестве положительного контроля активности антагониста. Количественно определяют флуоресцентный сигнал в присутствии исследуемых соединений и нормализуют по сигналу, обнаруженному в соответствующих контрольных лунках.

Таблица 3

№ прим.	Название соединения	GluN2B IC50 (μM)
1	1-(пиримидин-2-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,800
2	1-[(5-бром-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,329
3	5-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;	0,483
4	1-[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	4,670
5	1-(пиазин-2-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,237
6	1-(пиримидин-4-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,819
7	2-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол;	0,748
8	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-оксазол;	0,028
9	2-[[6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-оксазол;	0,078
10	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-	0,019

	ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	
11	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(1H-пиразол-4-илметил)пиразол[4,3-b]пиридин;	0,486
12	6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-(3-пиримидилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,026
13	6-[3-(дифторметил)-4-фтор-фенил]-1-[(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразол[4,3-b]пиридин;	1,960
14	1-[(3-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразол[4,3-b]пиридин;	4,740
15	5-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-N-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин;	>2,99
16	5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;	1,050
17	5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ол;	0,064
18	5-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;	3,550
19	N-(5-((6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;	>2,99
20	3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,2,4-оксадиазол;	0,751
21	1-бензил-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	3,280
22	1-[(3-фторфенил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	1,820
23	3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]бензонитрил;	0,400
24	1-[(4-метоксифенил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	7,930
25	6-[3-(трифторметил)фенил]-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	>10
26	3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]бензонитрил;	0,062
27	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(3,5-дифторфенил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,394
28	3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-фтор-бензонитрил;	0,125
29	3-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]бензонитрил;	0,065
30	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(3,5-дифторфенил)метил]пиразол[4,3-b]пиридин;	0,536

31	3-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-фтор-бензонитрил;	0,389
32	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-метил-2-тиенил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	>2,99
33	6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-((5-фторфиофен-2-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин;	1,030
34	5-((6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)тиофен-2-карбонитрил;	0,353
35	6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-(1H-пиразол-4-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,648
36	1-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,668
37	1-[(2,5-диметилпиразол-3-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	3,950
38	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(1H-пиразол-4-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,226
39	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,271
40	6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-1-(1H-пиразол-4-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,825
41	6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-(1H-пиразол-4-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,423
42	5-[[6-(4-Фторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метилизоксазол;	0,475
43	3-[[6-(4-Фторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол;	0,139
44	3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]изоксазол;	0,165
45	3-[[6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол;	0,044
46	4-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]оксазол;	0,538
47	5-метил-3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]изоксазол.	0,148
48	5-[[6-(4-фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-2-метил-оксазол;	0,113
49	2-[[6-(4-фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-оксазол;	0,053
50	5-[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]изоксазол;	0,031

51	3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]изоксазол;	0,023
52	5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метилизоксазол;	0,022
53	3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол;	0,018
54	5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-2-метил-оксазол;	0,133
55	4-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-2-метил-оксазол;	0,285
56	3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-4-метилизоксазол;	0,056
57	4-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3,5-диметилизоксазол;	0,082
58	3-[[6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил] пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол;	0,158
59	3-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол;	0,061
60	5-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-2-метил-оксазол;	0,559
61	2-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-оксазол;	0,160
62	3-[[6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилизоксазол;	0,159
63	5-[[6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-2-метил-оксазол;	0,268
64	5-метил-3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]изотиазол;	2,240
65	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилтиазол;	0,084
66	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-4-метилтиазол;	0,410
67	4-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-2-метилтиазол;	0,466
68	2-[[6-(4-фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилтиазол;	0,265
69	2-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилтиазол;	0,104
70	2-[[6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилтиазол;	0,350

71	1-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразол[4,3-b]пиридин;	0,891
72	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(1-метилтриазол-4-ил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,827
73	6-[3-(дифторметил)-4-фтор-фенил]-1-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразол[4,3-b]пиридин;	0,383
74	6-[3-(дифторметил)-4-фтор-фенил]-1-[(4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразол[4,3-b]пиридин;	0,111
75	6-[3-(дифторметил)-4-фтор-фенил]-1-[(4,5-диметил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразол[4,3-b]пиридин;	0,139
76	6-[3-(дифторметил)-4-фтор-фенил]-1-[(5-этил-4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразол[4,3-b]пиридин;	3,830
77	2-[[6-(5-хлор-2-тиенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,089
78	2-метил-5-[[6-[5-(трифторметил)-2-тиенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол;	0,143
79	2-[[6-[5-(дифторметил)-2-тиенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,153
80	5-[[6-(4-фторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;	0,957
81	5-[[6-(3-метоксифенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;	2,310
82	2-[[6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,160
83	2-[[6-[3-(1,1-дифторэтил)фенила]-3-фторпиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,126
84	3-метил-5-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,2,4-оксадиазол;	0,293
85	2-метил-5-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол;	0,143
86	5-метил-3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,2,4-оксадиазол;	0,202
87	5-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,2,4-оксадиазол;	0,383
88	2-метил-5-[[6-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол;	0,467
89	2-[[6-(4-фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,037
90	2-[[3-фтор-6-(4-фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,033

91	2-[[6-(4-фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол;	0,145
92	2-[[6-(3-хлор-4-фторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,090
93	2-[[6-(3-хлор-4-фторфенил)-3-фтор-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,087
94	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол;	0,058
95	5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;	0,040
96	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-фторпиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,038
97	3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,2,4-оксадиазол;	0,041
98	3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол;	0,034
99	2-циклопропил-5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол;	0,070
100	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-изопропил-1,3,4-оксадиазол;	0,550
101	5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-N, N-диметил-1,3,4-оксадиазол-2-амин;	>2,99
102	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол;	0,049
103	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-фенил-1,3,4-оксадиазол;	>2,99
104	2-[[6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,244
105	2-[[6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-3-фторпиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,367
106	2-[[6-[4-хлор-3-(дифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,115
107	2-[[6-[4-хлор-3-(дифторметил)фенил]-3-фторпиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,347
108	5-[[6-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;	0,815
109	5-[[6-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;	3,260
110	5-[[6-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;	0,400

111	5-[[6-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил] пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;	0,183
112	5-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;	0,289
113	2-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,104
114	3-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,2,4-оксадиазол;	0,279
115	2-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол;	0,414
116	2-[[6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,283
117	2-[[6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-3-фторпиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,655
118	2-[[6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	0,035
119	2-[[6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол;	0,245
120	4-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]тиадиазол;	0,895
121	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол;	0,025
122	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;	0,018
123	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-фторпиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;	0,042
124	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-метил-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;	0,066
125	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-этил-1,3,4-тиадиазол;	0,138
126	5-((6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-N-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин;	1,620
127	2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метокси-1,3,4-тиадиазол;	0,850
128	N-(5-((6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин);	>2,99
129	2-(дифторметил)-5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол;	0,017
130	2-циклопропил-5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол;	0,123

131	2-[[6-[4-хлор-3-(диформетил)фенил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;	0,057
132	2-[[6-(4-фтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;	0,033
133	2-[[6-[3-(диформетокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;	0,072
134	2-[[6-[3-(диформетокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин-1-ил]метил]-5-метокси-1,3,4-тиадиазол;	1,320
135	2-[[6-[4-хлор-3-(диформетокси)фенил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;	0,133
136	2-[[6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;	0,017
137	6-(4-метил-2-тиенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,116
138	1-[[5-метил-3-пиридил]метил]-6-(4-метил-2-тиенил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,159
139	6-(5-метил-2-тиенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,089
140	5-[[6-(5-хлор-2-тиенил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;	0,170
141	6-(3-хлор-2-тиенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,061
142	5-[[6-[5-(диформетил)-2-тиенил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;	0,219
143	1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(5-(трифторметил)тиофен-2-ил)-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,132
144	5-[[6-[5-(трифторметил)-2-тиенил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;	0,582
145	1-[[6-(фтор-3-пиридил)метил]-6-( <i>m</i> -толил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,036
146	1-[[5-(фтор-3-пиридил)метил]-6-( <i>m</i> -толил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,009
147	3-фтор-1-[[5-(фтор-3-пиридил)метил]-6-( <i>m</i> -толил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,048
148	6-(4-хлорфенил)-1-[[5-(фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,634
149	6-(4-фторфенил)-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	3,460
150	6-(4-фторфенил)-1-[[5-метокси-3-пиридил]метил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,410
151	1-[[5-(диформетокси)-3-пиридил]метил]-6-(4-фторфенил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	1,150
152	6-(3-фторфенил)-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	2,180

153	6-(2-фторфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,720
154	6-(3-метоксифенил)-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	7,371
155	1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]-6-(3-метоксифенил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	1,650
156	6-[3-(дифторметил)фенил]-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,740
157	5-[[6-[3-(дифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;	0,064
158	1-[(5-хлор-3-пиридил)метил]-6-[3-(дифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,014
159	6-[3-(дифторметокси)фенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,249
160	6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,112
161	6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,040
162	1-(2-пиридилметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,930
163	1-(3-пиридилметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,090
164	1-(4-пиридилметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,798
165	1-[(6-метил-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	2,170
166	1-[(2-метил-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,870
167	1-[(5-метил-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,250
168	1-[(4-метил-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,161
169	1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,234
170	1-[(2-фтор-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	1,040
171	1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,212
172	1-[(2-метокси-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	7,780

173	1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,210
174	6-[3-(трифторметил)фенил]-1-[[6-(трифторметил)-3-пиридил]метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	11,899
175	6-[3-(трифторметил)фенил]-1-[[5-(трифторметил)-3-пиридил]метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	2,300
176	6-[3-(трифторметил)фенил]-1-[[4-(трифторметил)-3-пиридил]метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	1,300
177	6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,023
178	3-фтор-6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,026
179	6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-[(2-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,507
180	6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,062
181	6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-[(4-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,113
182	6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,064
183	6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,021
184	6-(3,5-дифторфенил)-1-[(4-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,068
185	6-(3,5-дифторфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,045
186	6-(3,4-дифторфенил)-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	2,520
187	6-(3,4-дифторфенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,218
188	6-(3,4-дифторфенил)-1-[(2-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	3,620
189	6-(3,4-дифторфенил)-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,070
190	6-(3,4-дифторфенил)-1-[(4-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,158
191	6-(3,4-дифторфенил)-1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,176
192	6-(3,4-дифторфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,048
193	6-(3,4-дифторфенил)-1-[(5-метокси-3-	0,277

	пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	
194	1-[[5-(дифторметокси)-3-пиридил]метил]-6-(3,4-дифторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,850
195	6-(3-хлор-4-фторфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,025
196	6-(3-хлор-4-фторфенил)-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,152
197	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,130
198	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,008
199	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-метл-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,034
200	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,012
201	6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,016
202	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,014
203	5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;	0,031
204	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(6-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	1,620
205	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(6-метокси-2-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,177
206	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(2-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиразин;	0,307
207	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиразин;	0,028
208	1-[(5-хлор-3-пиридил)метил]-6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,026
209	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-(дифторметил)-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,020
210	1-[[5-(дифторметокси)-3-пиридил]метил]-6-[3-(дифторметил)-4-фтор-фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин.	0,110
211	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-(трифторметил)-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,047
212	5-[[6-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;	0,067
213	1-[(5-хлор-3-пиридил)метил]-6-[3-(дифторметил)-2-	0,068

	фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	
214	6-(3,4-дихлорфенил)-1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	1,910
215	6-(3,4-дихлорфенил)-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,217
216	6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,109
217	6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,189
218	6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,107
219	5-[[6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;	0,158
220	6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,089
221	1-[(5-хлор-3-пиридил)метил]-6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,064
222	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,502
223	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,038
224	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,056
225	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,039
226	5-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;	0,068
227	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(6-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	1,620
228	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(6-метокси-2-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,383
229	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(2-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,716
230	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,048
231	1-[(5-хлор-3-пиридил)метил]-6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,039
232	6-[4-хлор-3-(дифторметил)фенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,040
233	1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]-6-[4-фтор-3-	0,075

	(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	
234	6-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,092
235	6-(3-бром-4-фторфенил)-1-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,253
236	5-[[6-[4-хлор-3-(1,1-дифторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;	0,494
237	6-[4-хлор-3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-[(5-хлор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,200
238	6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,117
239	6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-[(5-метоил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,120
240	6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,166
241	5-[[6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;	0,151
242	6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-[(5-метокси-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,500
243	6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-[(5-хлор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,146
244	6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-(2-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,310
245	6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,033
246	6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-[(5-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,052
247	6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-[(4-метил-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,128
248	6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-[(6-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,062
249	6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,040
250	1-(2-пиридилметил)-6-(3,4,5-трифторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	2,630
251	1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]-6-(3,4,5-трифторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,025
252	1-[[5-метокси-3-пиридил)метил]-6-(3,4,5-трифторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин;	0,382
253	1-[[5-(дифторметокси)-3-пиридил]метил]-6-(3,4,5-	0,980

	трифторфенил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	
254	1-(пиридазин-4-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,548
255	6-( <i>m</i> -толил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,329
256	6-(3-фторфенил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	1,410
257	6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,110
258	1-(пиридазин-3-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,240
259	6-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,030
260	6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,162
261	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,023
262	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,273
263	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,112
264	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,626
265	6-[4-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,115
266	6-(3,4-дифторфенил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,670
267	6-(4-хлор-3-метилфенил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,404
268	1-(пиридазин-3-илметил)-6-(3,4,5-трифторфенил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,673
269	6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,108
270	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-4-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,176
271	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-4-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,401
272	6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(пиразин-2-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,037
273	6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(пиразин-2-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,320

274	6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,051
275	6-[3-(диформетил)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,012
276	1-(пиримидин-5-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,145
277	6-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,065
278	6-[3-(диформетокси)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,052
279	6-[4-хлор-3-(диформетокси)фенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,090
280	6-[3-(диформетил)-4-фторфенил]-1-[(6-метилпиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,226
281	6-[3-(диформетокси)-4-фторфенил]-1-[(6-метилпиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,984
282	6-[3-(диформетил)-4-фторфенил]-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,387
283	1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	3,250
284	6-[3-(диформетокси)-4-фторфенил]-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,942
285	6-(3,4-дифторфенил)-1-[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	>10
286	6-(4-хлор-3-метилфенил)-1-[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	3,016
287	1-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	3,243
288	6-[3-(диформетил)-4-фторфенил]-1-[(6-метоксипиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,182
289	6-[3-(диформетокси)-4-фторфенил]-1-[(6-метоксипиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,350
290	6-[3-(диформетил)-4-фторфенил]-1-[(2-метоксипиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,320
291	6-[3-(диформетокси)-4-фторфенил]-1-[(2-метоксипиримидин-4-ил)метил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	0,938
292	(5-((6-(3-(диформетил)-4-фторфенил-1H-пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанол;	0,170
293	2-фтор-5-(1-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин-6-ил)бензойная кислота;	>10
294	6-(3-(диформетил)-4-фторфенил)-1-((6-фтор-18F)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин;	Н/И
295	2-[[3-бром-6-[3-(диформетил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;	Н/И
296	2-[[6-[3-(диформетил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол; и	Н/И
297	2-[[3-дейтерио-6-[3-(диформетил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3- <i>b</i> ]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол.	0,024

Н/и - не исследовали.

Протокол для микросомальной стабильности печени (коэффициент экстракции).

Микросомальная стабильность печени. Исследования микросомальной стабильности (Chrovian et al., "1H-Pyrrolo[3,2-*b*]pyridine GluN2B-Selective Negative Allosteric Modulators". ACS Med Chem Lett. 2019

Jan 10; 10(3):261-266) были проведены с использованием рабочей станции для роботизированной обработки жидкости Biomek® FX (Beckman Coulter, г. Брея, штат Калифорния, США), состоящей из 96-канальной головки пипетки, 12-позиционной панели рабочей станции и инкубатора планшетов. Испытуемые соединения (1 мкМ) добавляли в реакционную смесь, состоящую из буферного 100-мМ фосфата калия (рН 7,4), 3-мМ MgCl<sub>2</sub> и 0,5 мг/мл микросом печени мышей, крыс и человека (BD Gentest). Реакцию доводили до 37°C и инициировали добавлением NADPH до конечной концентрации 1 мМ. После перемешивания на платформе отбирали аликвоты по 50 мкл из реакционной пластины через 0, 5, 10, 20, 40 и 60 мин и гасили четырьмя объемами ацетонитрила с добавлением 500 мкг/мл фенитоина в качестве внутреннего стандарта. Планшеты с погашенными реакционными смесями центрифугировали при 5700 об/мин в течение 10 мин при 4°C и надосадочную жидкость разбавляли 1:3 в воде перед анализом ЖХ/МС/МС. Период полувыведения соединения получали из графиков натурального логарифма процентного содержания оставшегося соединения в зависимости от времени для определения внутреннего клиренса. Прогнозируемый печеночный клиренс получали из величины внутреннего клиренса с использованием уравнений из модели с достаточным перемешиванием (Current Drug Metabolism, 2008, 9, 940-951), где коррекция связывания с белками плазмы не выполнялась, а отношение концентрации в плазме к концентрации в крови считалось равным единице. Коэффициент экстракции (ER) рассчитывали путем деления прогнозируемого печеночного клиренса на скорость кровотока видов (Q), где Q составляет 90, 55 и 21,7 мл/мин/кг для мышей, крыс и человека соответственно.

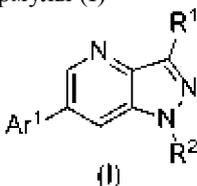
Результаты анализа, проведенного для соединений из примеров, показаны в табл. 4.

№ примера	Коэффициент экстракции при 1 мкМ
8	0,68
10	0,31
52	0,69
96	< 0,298
97	0,42
122	0,60
198	0,65
202	0,57
261	< 0,298
275	0,36

#### Конкретные варианты осуществления

Настоящее описание иллюстрируется приведенными ниже конкретными вариантами осуществления 1-51.

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I)



где R<sup>1</sup> представляет собой H, галоген или CH<sub>3</sub>;

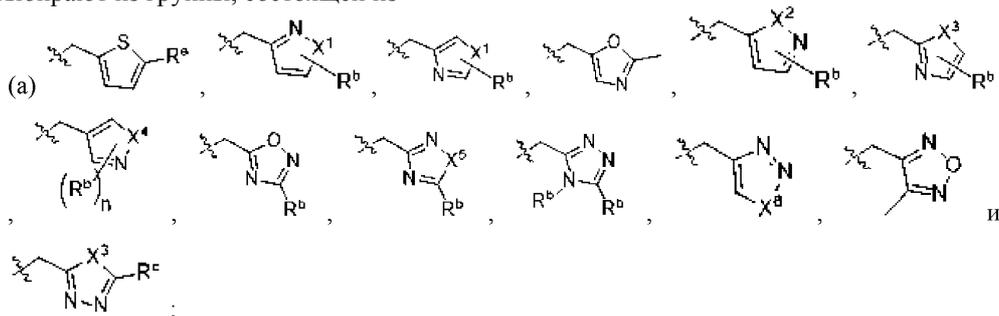
Ar<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из:

(a) фенила, замещенного одним заместителем, который выбирают из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, ОС<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила и ОС<sub>1-6</sub>галогеналкила;

(b) фенила, замещенного двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, ОС<sub>1-6</sub>галогеналкила и СО<sub>2</sub>Н; и

(c) тиенила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила; и пиридина, замещенного CF<sub>3</sub>; и

R<sup>2</sup> выбирают из группы, состоящей из



где R<sup>a</sup> представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил или CN;

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1-2</sub>алкил;

R<sup>c</sup> выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, CH<sub>2</sub>OH, OC<sub>1-6</sub>алкила, OH, NH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH(C=O)CH<sub>3</sub>, циклопропила и фенила;

X<sup>1</sup> представляет собой NCH<sub>3</sub>, S или O;

X<sup>2</sup> представляет собой O, NH или NCH<sub>3</sub>;

X<sup>3</sup> представляет собой O или S;

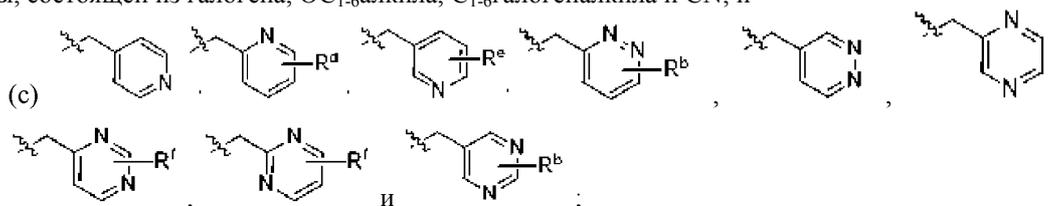
X<sup>4</sup> представляет собой NH или O;

X<sup>5</sup> представляет собой NCH<sub>3</sub> или O;

X<sup>6</sup> представляет собой NCH<sub>3</sub> или S;

a n составляет 2;

(b) бензила; бензила, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OC<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила и CN; и



где R<sup>d</sup> представляет собой H или OC<sub>1-6</sub>алкил;

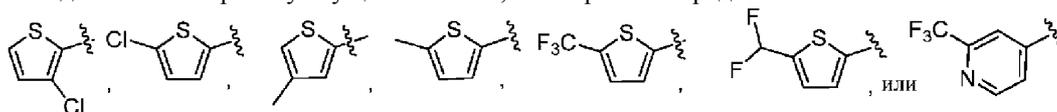
R<sup>e</sup> представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из H, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, OC<sub>1-6</sub>алкила, OC<sub>1-6</sub>галогеналкила и CN; и R<sup>f</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил или OC<sub>1-6</sub>алкил; и их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по варианту осуществления 1, в котором R<sup>1</sup> представляет собой H.

3. Соединение по варианту осуществления 1, в котором R<sup>1</sup> представляет собой F.

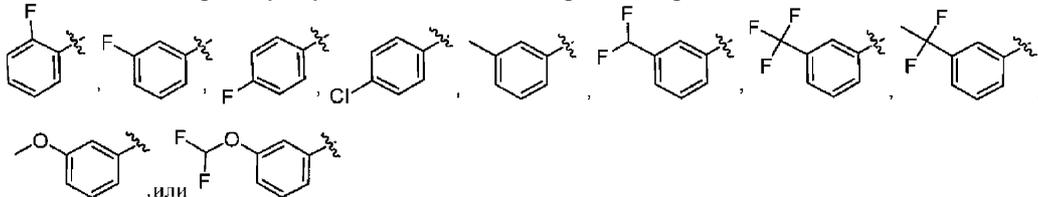
4. Соединение по варианту осуществления 1, в котором R<sup>1</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>.

5. Соединение по варианту осуществления 1, в котором Ar<sup>1</sup> представляет собой



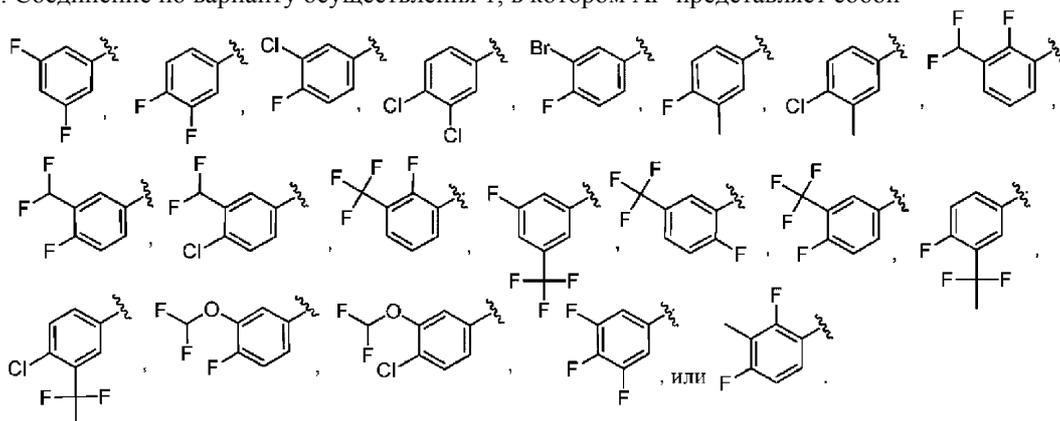
6. Соединение по варианту осуществления 1, в котором Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил, замещенный F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или OCHF<sub>2</sub>.

7. Соединение по варианту осуществления 1, в котором Ar<sup>1</sup> представляет собой



8. Соединение по варианту осуществления 1, в котором Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил, замещенный двумя заместителями, два или три из которых независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или OCHF<sub>2</sub>.

9. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $Ar^1$  представляет собой



10. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $R^1$  представляет собой  $CH_3$  или  $CN$ .

11. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $R^b$  представляет собой  $H$ ,  $CH_3$  или  $CH_2CH_3$ .

12. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $R^b$  представляет собой  $H$  или  $CH_3$ .

13. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $R^c$  представляет собой  $H$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OH$ ,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $NH(C=O)CH_3$ , циклопропил или фенил.

14. Соединение по варианту осуществления 1, где  $R^d$  представляет собой  $H$ .

15. Соединение по варианту осуществления 1, где  $R^d$  представляет собой  $OCH_3$ .

16. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $R^e$  представляет собой  $H$ ,  $Br$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $CH_3$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_2H$  или  $CN$ .

17. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $R^f$  представляет собой  $H$ ,  $CH_3$  или  $OCH_3$ .

18. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $X^1$  представляет собой  $NCH_3$ .

19. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $X^1$  представляет собой  $O$ .

20. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $X^1$  представляет собой  $S$ .

21. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $X^2$  представляет собой  $O$ .

22. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $X^2$  представляет собой  $NH$ .

23. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $X^2$  представляет собой  $NCH_3$ .

24. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $X^3$  представляет собой  $O$ .

25. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $X^3$  представляет собой  $S$ .

26. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $X^4$  представляет собой  $NH$ .

27. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $X^4$  представляет собой  $O$ .

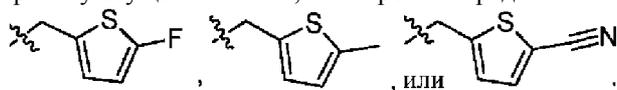
28. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $X^5$  представляет собой  $NCH_3$ .

29. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $X^5$  представляет собой  $O$ .

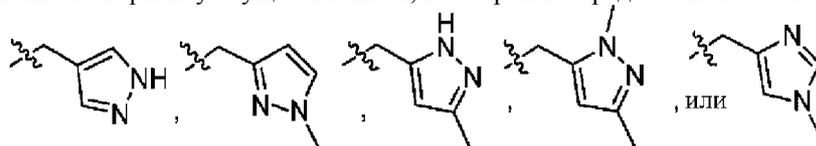
30. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $X^6$  представляет собой  $NCH_3$ .

31. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $X^6$  представляет собой  $S$ .

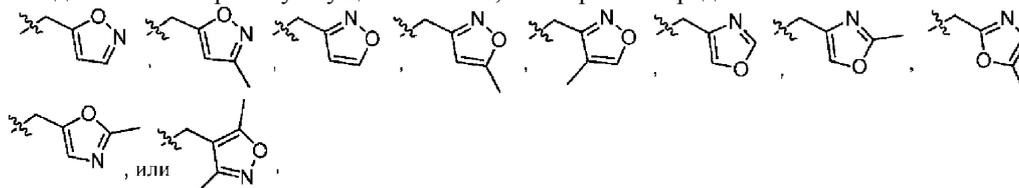
32. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $R^2$  представляет собой



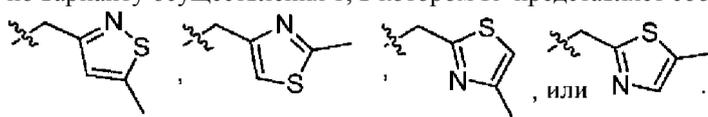
33. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $R^2$  представляет собой



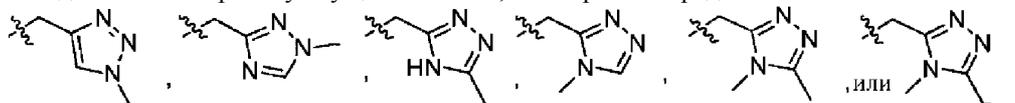
34. Соединение по варианту осуществления 1, в котором  $R^2$  представляет собой



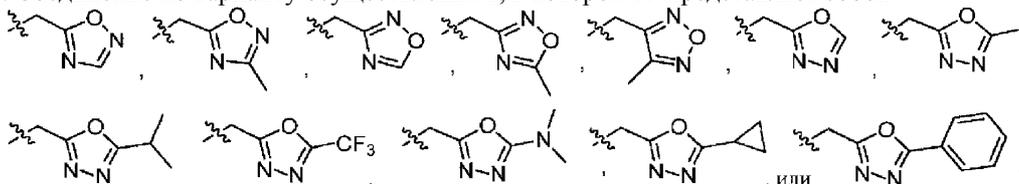
35. Соединение по варианту осуществления 1, в котором R<sup>2</sup> представляет собой



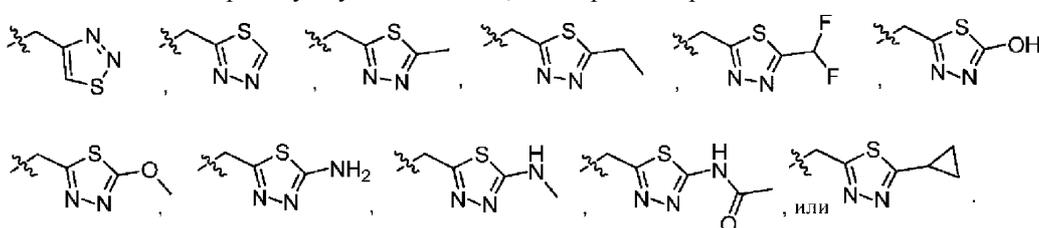
36. Соединение по варианту осуществления 1, в котором R<sup>2</sup> представляет собой



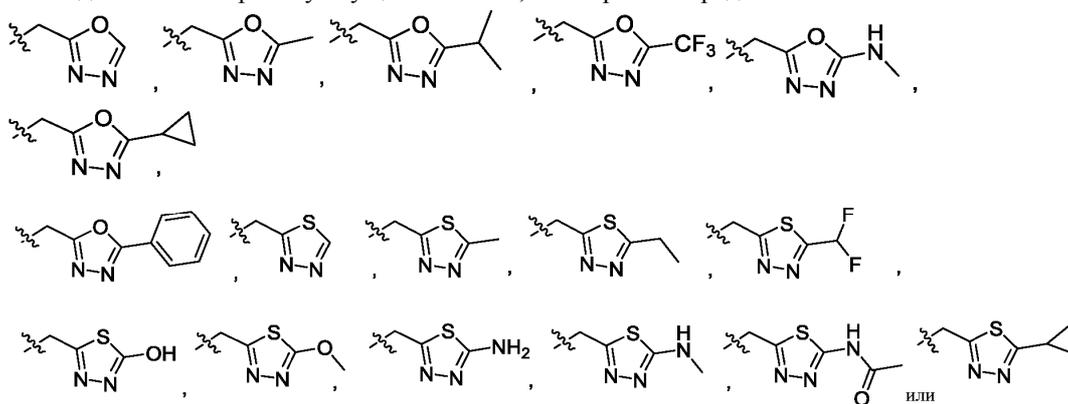
37. Соединение по варианту осуществления 1, в котором R<sup>2</sup> представляет собой



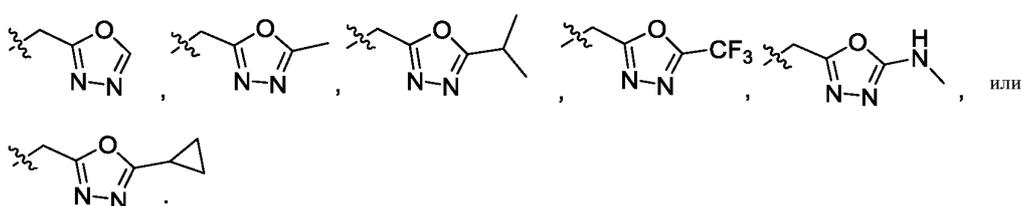
38. Соединение по варианту осуществления 1, в котором R<sup>2</sup> представляет собой



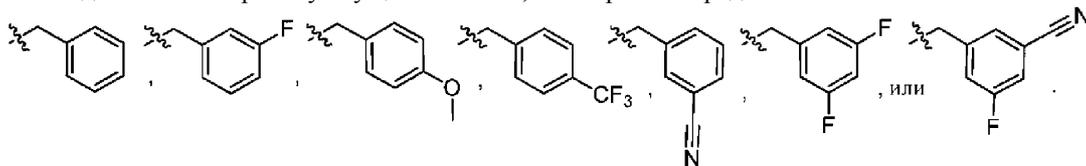
39. Соединение по варианту осуществления 1, в котором R<sup>2</sup> представляет собой



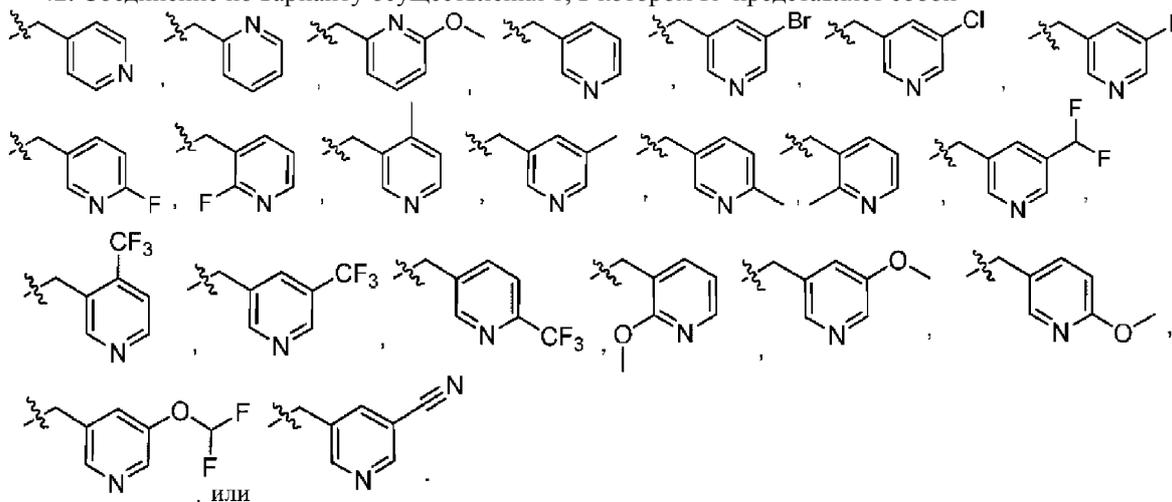
40. Соединение по варианту осуществления 1, в котором R<sup>2</sup> представляет собой



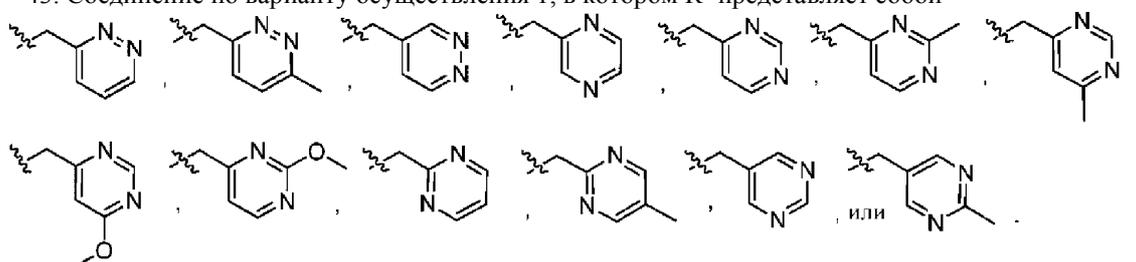
41. Соединение по варианту осуществления 1, в котором R<sup>2</sup> представляет собой



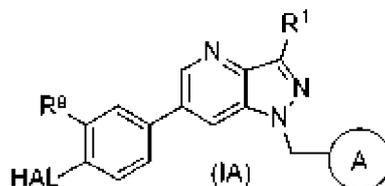
42. Соединение по варианту осуществления 1, в котором R<sup>2</sup> представляет собой



43. Соединение по варианту осуществления 1, в котором R<sup>2</sup> представляет собой



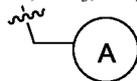
44. Соединение по варианту осуществления 1 и его фармацевтически приемлемые соли, имеющее структуру формулы (IA)



где R<sup>1</sup> представляет собой H, F или CH<sub>3</sub>;

HAL представляет собой F или Cl;

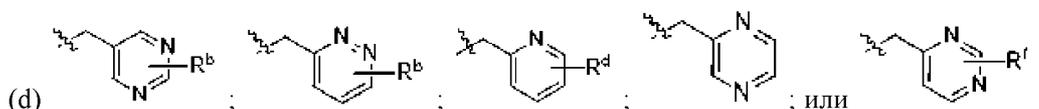
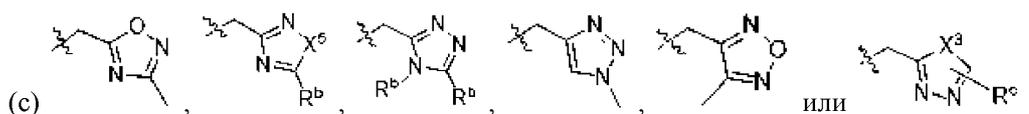
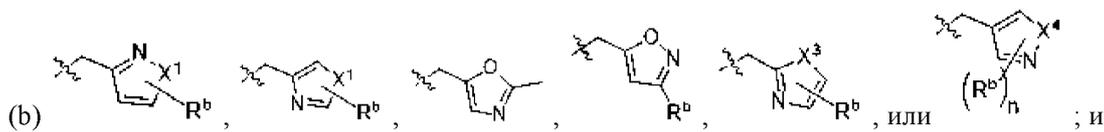
R<sup>2</sup> выбирают из группы, состоящей из H, Cl, CH<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> и OCF<sub>2</sub>H; и



представляет собой



где R<sup>a</sup> представляет собой F, CH<sub>3</sub> или CN;



X<sup>1</sup> представляет собой O, NCH<sub>3</sub> или S;

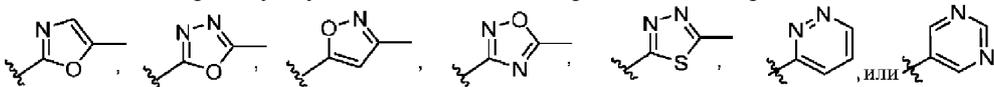
X<sup>3</sup> представляет собой O или S; X<sup>4</sup> представляет собой NH или O; X<sup>5</sup> представляет собой NCH<sub>3</sub> или

O;

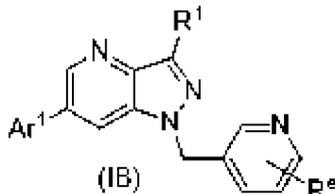
каждый  $R^b$  независимо представляет собой H,  $CH_3$  или  $CH_2CH_3$ ;  $R^c$  выбирают из группы, состоящей из H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $OCH_3$ , OH,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $NH(C=O)CH_3$ , циклопропила и фенила;  $R^d$  представляет собой H или  $OCH_3$ ; и

$R^f$  представляет собой H,  $CH_3$  или  $OCH_3$ .

45. Соединение по варианту осуществления 44, в котором кольцо А представляет собой



46. Соединение по варианту осуществления 1 и его фармацевтически приемлемые соли, имеющее структуру формулы (IB)



где  $R^1$  представляет собой H, F или  $CH_3$ ;

$R^e$  представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из H, Br, Cl, F,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $OC_{1-4}$ алкила,  $OC_{1-4}$ галогеналкила и CN; и  $Ag^1$  выбран из группы, состоящей из:

(a) фенила, замещенного одним заместителем, который выбирают из группы, состоящей из Cl, F,  $C_{1-4}$ алкила,  $OC_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $OC_{1-4}$ галогеналкила;

(b) фенила, замещенного двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Br, Cl, F,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $OC_{1-4}$ галогеналкила; и

(c) тиенила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из Cl,  $CH_3$ ,  $CHF_2$  и  $CF_3$ .

47. Соединение по варианту осуществления 46, в котором  $R^1$  представляет собой H, а  $R^e$  представляет собой H или F.

48. Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

1-(пиримидин-2-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин;

1-[(5-бром-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин;

5-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрил;

1-[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин;

1-(пиазин-2-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин;

1-(пиримидин-4-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин;

2-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол;

2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-5-метилоксазол;

2-[[6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-5-метилоксазол;

2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;

6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(1Н-пиразол-4-илметил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин;

6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин;

6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин;

1-[(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин;

5-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-N-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин;

5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;

5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ол;

5-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;

N-(5-((6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;

3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-1,2,4-оксадиазол;

1-бензил-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин;

1-[(3-фторфенил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин;

3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]бензонитрил;

1-[(4-метоксифенил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин;

6-[3-(трифторметил)фенил]-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин;

3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]бензонитрил;

6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(3,5-дифторфенил)метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин;

3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-5-фторбензонитрил;

3-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]бензонитрил;











2-[[3-бром-6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол; и

2-[[3-дейтерио-6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;

и его фармацевтически приемлемые соли.

49. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилоксазол;

2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;

5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метилизоксазол;

2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-фторпиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол;

3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,2,4-оксадиазол;

2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол;

6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;

6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридин;

6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин; и

6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридин;

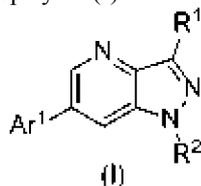
и его фармацевтически приемлемые соли.

50. Способ лечения субъекта, страдающего или у которого диагностирована резистентная к лечению депрессия, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому одному из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли.

51. Способ лечения субъекта, страдающего или у которого диагностировано большое депрессивное расстройство, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому одному из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее описание дополнительно проиллюстрировано конкретными вариантами осуществления 1-53 ниже.

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где R<sup>1</sup> представляет собой H, галоген или CH<sub>3</sub>;

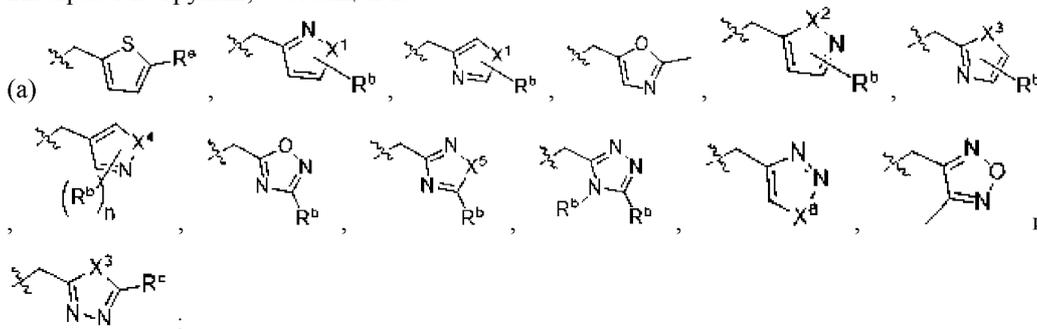
Ar<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из:

(a) фенила, замещенного одним заместителем, который выбирают из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, ОС<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила и ОС<sub>1-6</sub>галогеналкила;

(b) фенила, замещенного двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, ОС<sub>1-6</sub>галогеналкила и CO<sub>2</sub>H; и

(c) тиенила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила; и пиридина, замещенного CF<sub>3</sub>; и

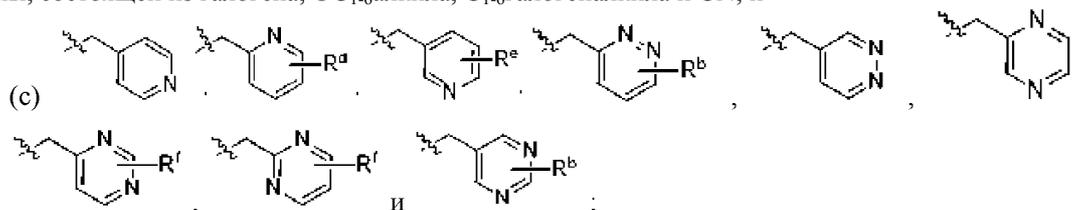
R<sup>2</sup> выбирают из группы, состоящей из



где R<sup>a</sup> представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил или CN; каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1-2</sub>алкил;

R<sup>c</sup> выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, CH<sub>2</sub>OH, ОС<sub>1-6</sub>алкила, OH, NH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH(C=O)CH<sub>3</sub>, циклопропила и фенила; X<sup>1</sup> представляет собой NCH<sub>3</sub>, S или O; X<sup>2</sup> представляет собой O, NH или NCH<sub>3</sub>; X<sup>3</sup> представляет собой O или S; X<sup>4</sup> представляет собой NH или O;

$X^5$  представляет собой  $NCH_3$  или  $O$ ;  $X^6$  представляет собой  $NCH_3$  или  $S$ ; а  $n$  составляет 2;  
 (b) бензила; бензила, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $OC_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $CN$ ; и



где  $R^d$  представляет собой  $H$  или  $OC_{1-6}$ алкил;

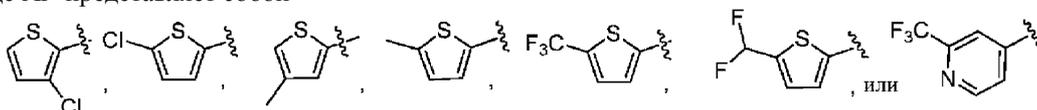
$R^e$  представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из  $H$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $OC_{1-6}$ алкила,  $OC_{1-6}$ галогеналкила и  $CN$ ; и  $R^f$  представляет собой  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкил или  $OC_{1-6}$ алкил.

2. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $R^1$  представляет собой  $H$ .

3. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $R^1$  представляет собой  $F$ .

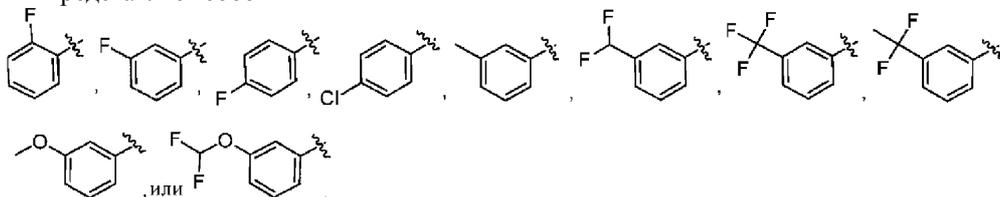
4. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ .

5. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ag^1$  представляет собой



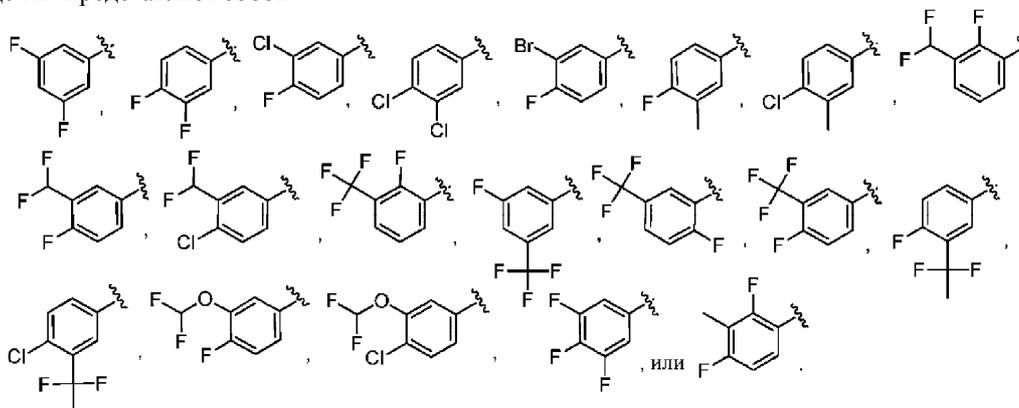
6. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, причем  $Ag$  представляет собой фенил, замещенный  $F$ ,  $Cl$ ,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CH_3$  или  $OCHF_2$ .

7. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ag^1$  представляет собой



8. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ag^1$  представляет собой фенил, замещенный двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $CH_3$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CH_3$  и  $OCHF_2$ .

9. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ag^1$  представляет собой



10. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^a$  представляет собой  $F$ ,  $CH_3$  или  $CN$ .

11. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^b$  представляет собой  $H$ ,  $CH_3$  или  $CH_2CH_3$ .

12. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^b$  представляет собой  $H$  или  $CH_3$ .

13. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^c$  представляет собой H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ , OH,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $NH(C=O)CH_3$ , циклопропил или фенил.

14. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых  $R^d$  представляет собой H.

15. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^d$  представляет собой  $OCH_3$ .

16. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^e$  представляет собой H, Br, Cl, F,  $CH_3$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_2H$  или CN.

17. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^f$  представляет собой H,  $CH_3$  или  $OCH_3$ .

18. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X^1$  представляет собой  $NCH_3$ .

19. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X^1$  представляет собой O.

20. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X^1$  представляет собой S.

21. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых  $X^2$  представляет собой O.

22. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых  $X^2$  представляет собой NH.

23. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X^2$  представляет собой  $NCH_3$ .

24. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых  $X^3$  представляет собой O.

25. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X^3$  представляет собой S.

26. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых  $X^4$  представляет собой NH.

27. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых  $X^4$  представляет собой O.

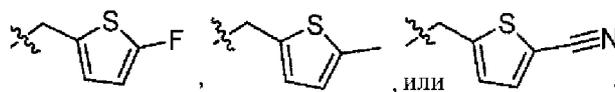
28. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X^5$  представляет собой  $NCH_3$ .

29. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых  $X^5$  представляет собой O.

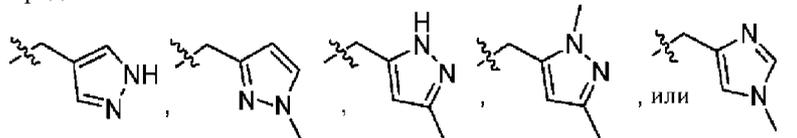
30. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X^6$  представляет собой  $NCH_3$ .

31. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X^6$  представляет собой S.

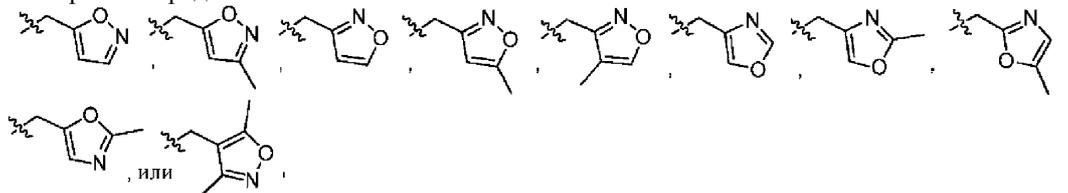
32. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых  $R^2$  представляет собой



33. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых  $R^2$  представляет собой

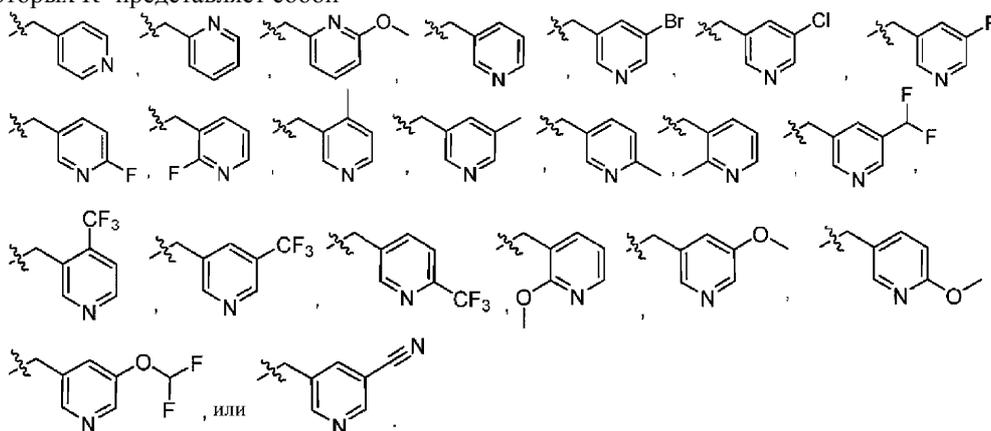


34. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых  $R^2$  представляет собой

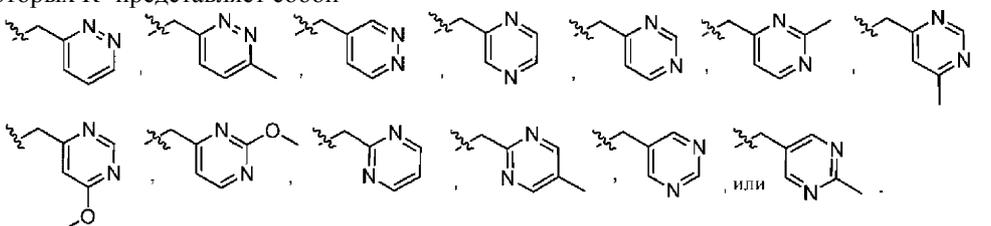




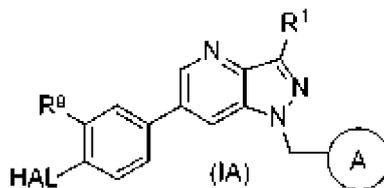
42. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых  $R^2$  представляет собой



43. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, в которых  $R^2$  представляет собой



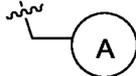
44. Соединение по варианту осуществления 1 и его фармацевтически приемлемые соли, имеющие структуру формулы (IA)



где  $R^1$  представляет собой H, F или  $CH_3$ ;

HAL представляет собой F или Cl;

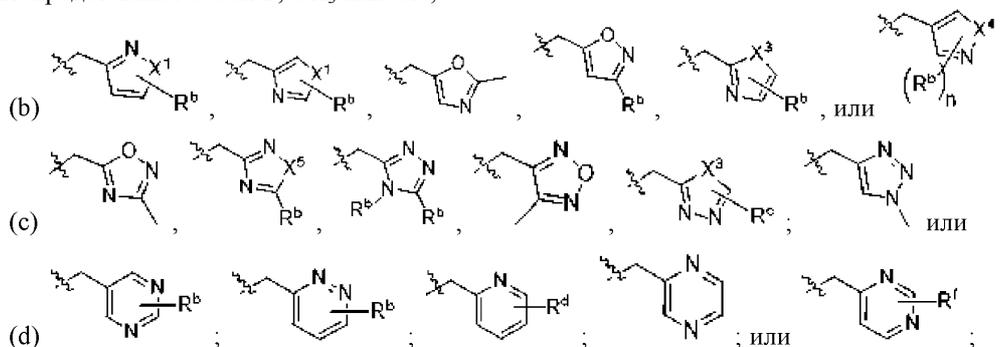
$R^b$  выбирают из группы, состоящей из H, Cl,  $CH_3$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_2CH_3$ ,  $CF_3$  и  $OCF_2H$ ; и



представляет собой



где  $R^a$  представляет собой F,  $CH_3$  или CN;

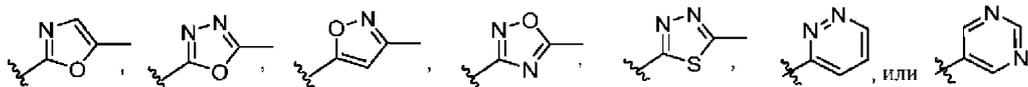


$X^1$  представляет собой O,  $NCH_3$  или S;  $X^3$  представляет собой O или S;  $X^4$  представляет собой NH или O;  $X^5$  представляет собой  $NCH_3$  или O;

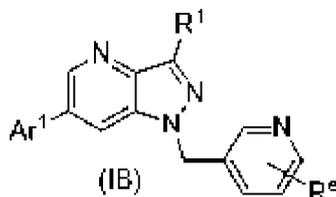
каждый  $R^b$  независимо представляет собой H,  $CH_3$  или  $CH_2CH_3$ ;  $R^c$  выбирают из группы, состоящей из H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $OCH_3$ , OH,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $NH(C=O)CH_3$ , циклопропила и фенила;  $R^d$  представляет собой H или  $OCH_3$ ; и

$R^f$  представляет собой H,  $CH_3$  или  $OCH_3$ .

45. Соединение по варианту осуществления 44 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором кольцо А представляет собою



46. Соединение по варианту осуществления 1 и его фармацевтически приемлемые соли, имеющие структуру формулы (1B)



где  $R^1$  представляет собой H, F или  $CH_3$ ;

$R^e$  представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из H, Br, Cl, F,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $OC_{1-4}$ алкила,  $OC_{1-4}$ галогеналкила и CN; и  $Ar^1$  выбран из группы, состоящей из:

(а) фенила, замещенного одним заместителем, который выбирают из группы, состоящей из Cl, F,  $C_{1-4}$ алкила,  $OC_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $OC_{1-4}$ галогеналкила;

(б) фенила, замещенного двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Br, Cl, F,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $OC_{1-4}$ галогеналкила; и

(с) тиенила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из Cl,  $CH_3$ ,  $CHF_2$  и  $CF_3$ .

47. Соединение по варианту осуществления 46 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $R^1$  представляет собой H, а  $R^e$  представляет собой H или F.

48. Соединение, выбранное из соединений из табл. 1, и его фармацевтически приемлемых солей.

49. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-48 или его фармацевтически приемлемая соль.

50. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-48.

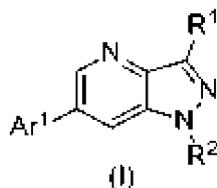
51. Фармацевтически приемлемая соль соединения по любому одному из вариантов осуществления 1-48.

52. Способ лечения субъекта, страдающего или у которого диагностирована резистентная к лечению депрессия, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому одному из вариантов осуществления 1-48 или его фармацевтически приемлемой соли.

53. Способ лечения субъекта, страдающего или у которого диагностировано большое депрессивное расстройство, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому одному из вариантов осуществления 1-48 или его фармацевтически приемлемой соли.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $R^1$  представляет собой H, галоген или  $CH_3$ ;

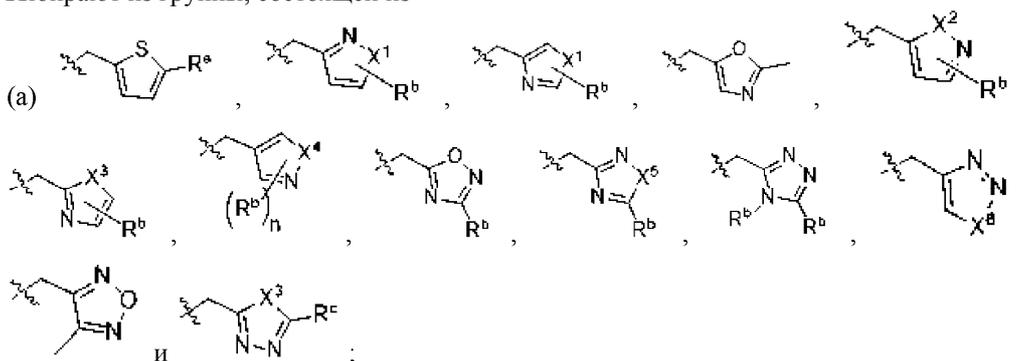
$Ar^1$  выбран из группы, состоящей из:

(а) фенила, замещенного одним заместителем, который выбирают из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $OC_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $OC_{1-6}$ галогеналкила;

(б) фенила, замещенного двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $OC_{1-6}$ галогеналкила и  $CO_2H$ ; и

(с) тиенила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила; и пиридина, замещенного  $CF_3$ ; и

R<sup>2</sup> выбирают из группы, состоящей из



где R<sup>a</sup> представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил или CN;  
каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1-2</sub>алкил;  
R<sup>c</sup> выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, CH<sub>2</sub>OH, OC<sub>1-6</sub>алкила, OH, NH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH(C=O)CH<sub>3</sub>, циклопропила и фенила;

X<sup>1</sup> представляет собой NCH<sub>3</sub>, S или O;

X<sup>2</sup> представляет собой O, NH или NCH<sub>3</sub>;

X<sup>3</sup> представляет собой O или S;

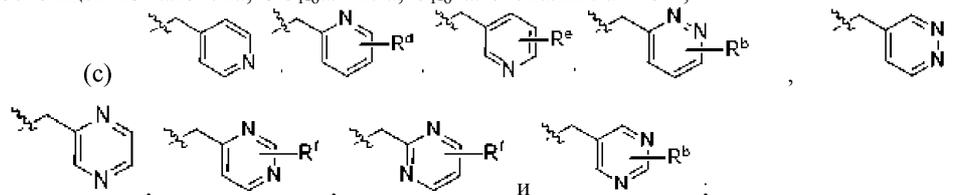
X<sup>4</sup> представляет собой NH или O;

X<sup>5</sup> представляет собой NCH<sub>3</sub> или O;

X<sup>6</sup> представляет собой NCH<sub>3</sub> или S и

n составляет 2;

(b) бензила; бензила, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OC<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила и CN; и



где R<sup>d</sup> представляет собой H или OC<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>e</sup> представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из H, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, OC<sub>1-6</sub>алкила, OC<sub>1-6</sub>галогеналкила и CN; и

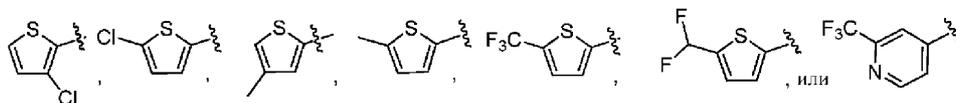
R<sup>f</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил или OC<sub>1-6</sub>алкил.

2. Соединение п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R<sup>1</sup> представляет собой H.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R<sup>1</sup> представляет собой F.

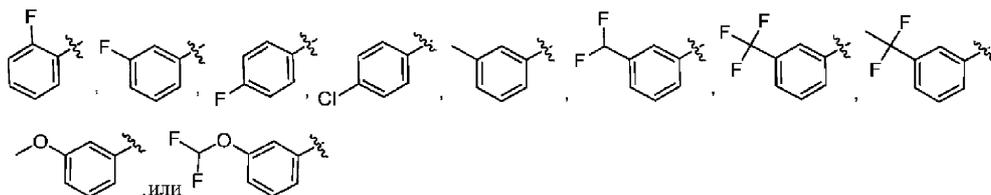
4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R<sup>1</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Ag<sup>1</sup> представляет собой



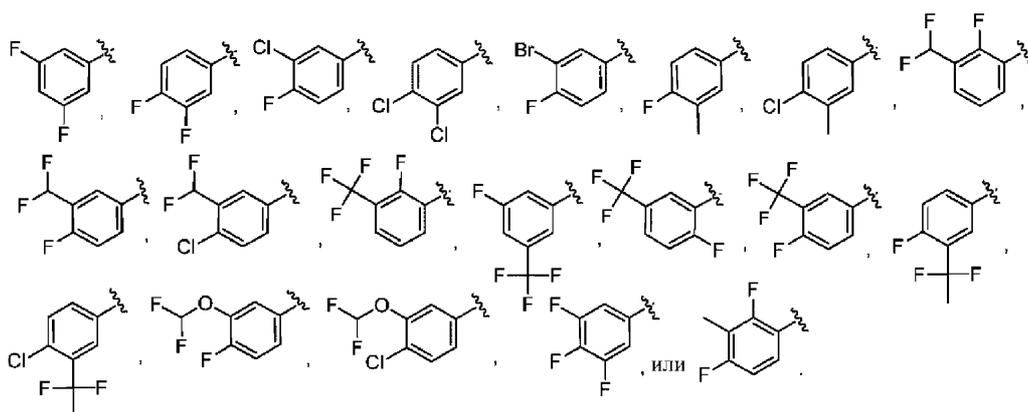
6. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, причем Ag<sup>1</sup> представляет собой фенил, замещенный F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или OCHF<sub>2</sub>.

7. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Ag<sup>1</sup> представляет собой

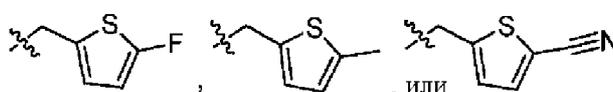


8. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Ag<sup>1</sup> представляет собой фенил, замещенный двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и OCHF<sub>2</sub>.

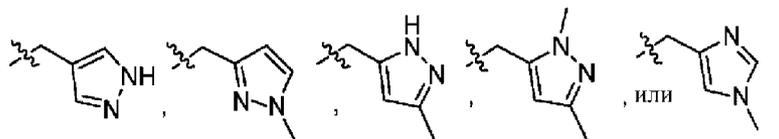
9. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $R^1$  представляет собой



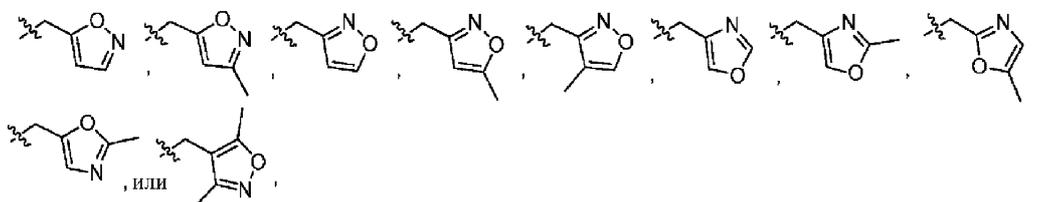
10. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $R^2$  представляет собой



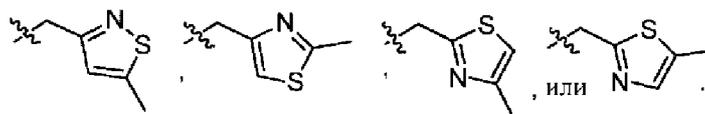
11. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой



12. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой



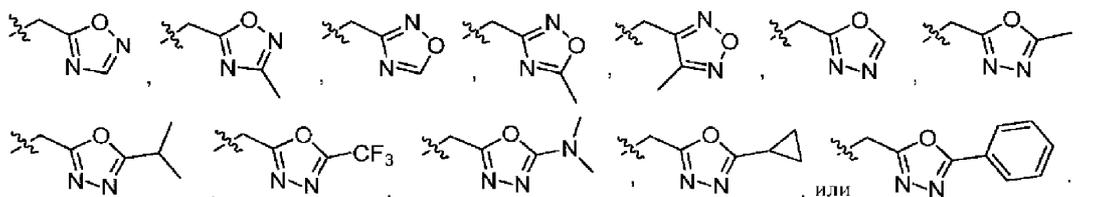
13. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $R^2$  представляет собой



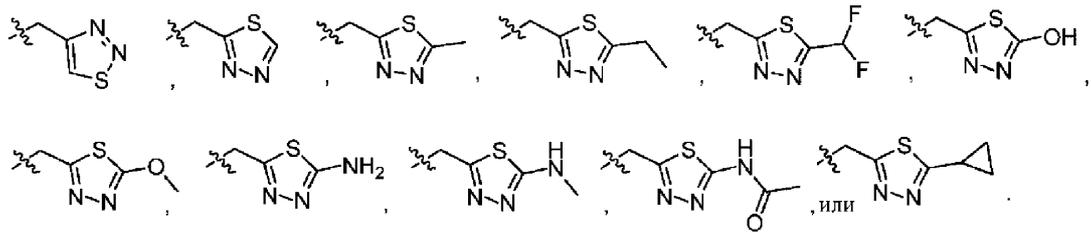
14. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой



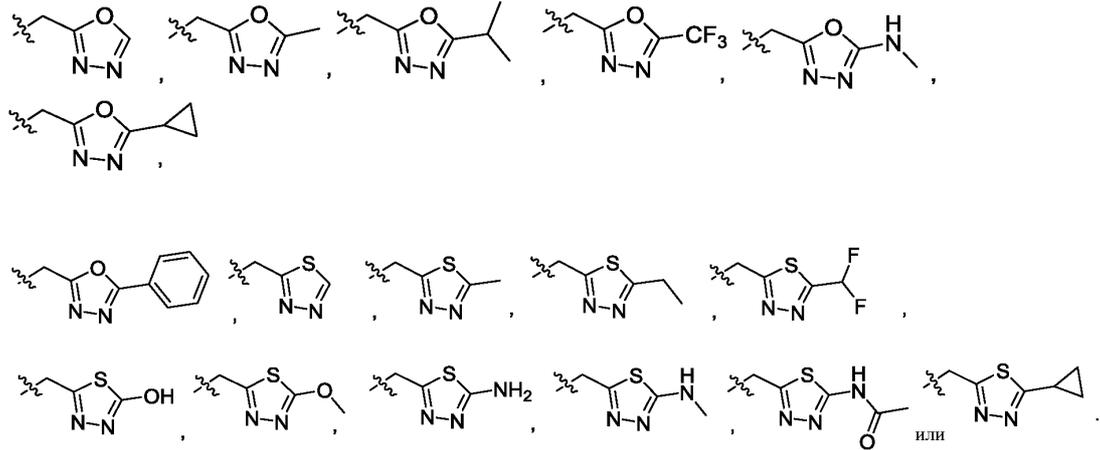
15. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой



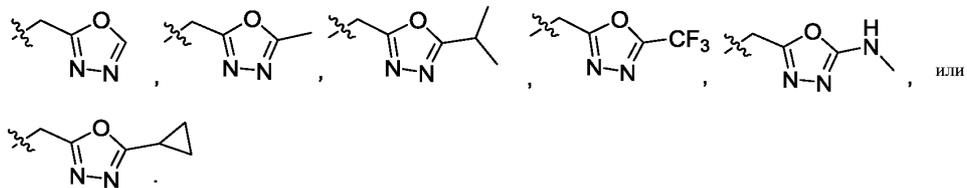
16. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой



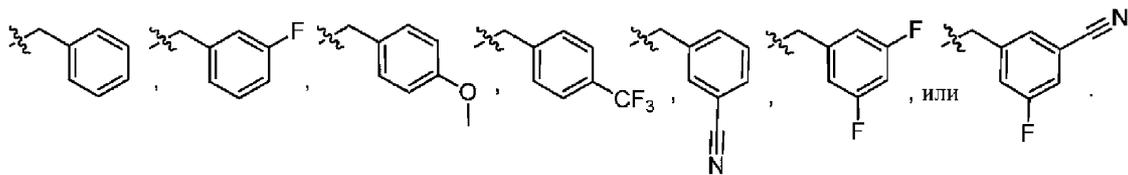
17. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $R^2$  представляет собой



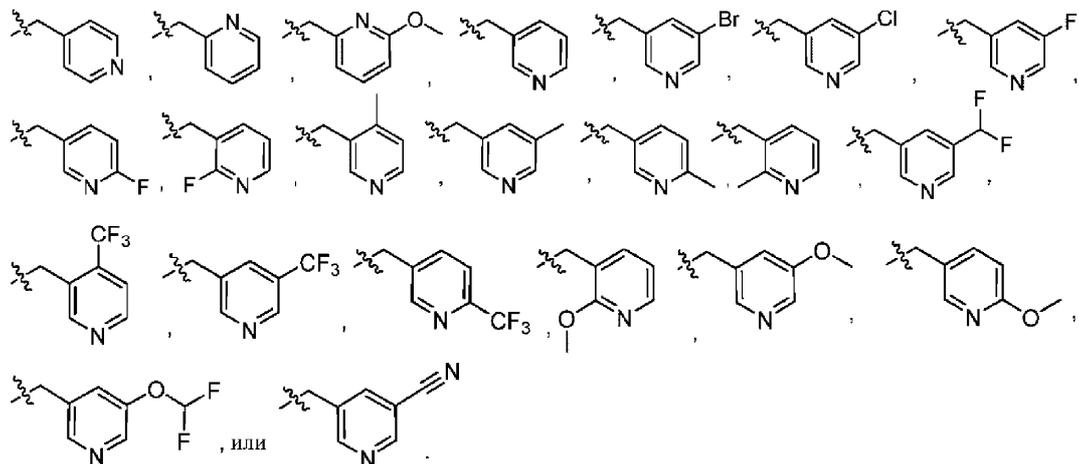
18. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой



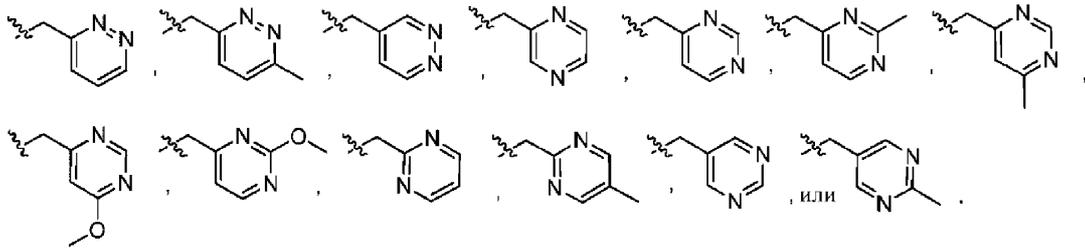
19. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой



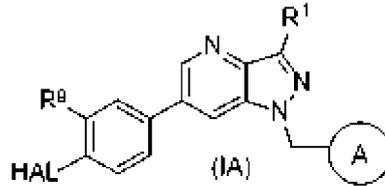
20. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой



21. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой



22. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (IA)

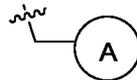


или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $R^1$  представляет собой H, F или  $CH_3$ ;

HAL представляет собой F или Cl;

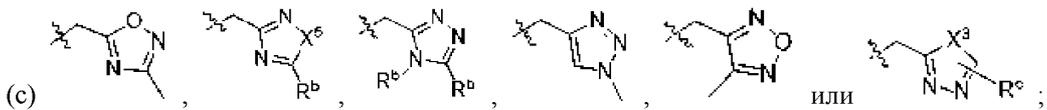
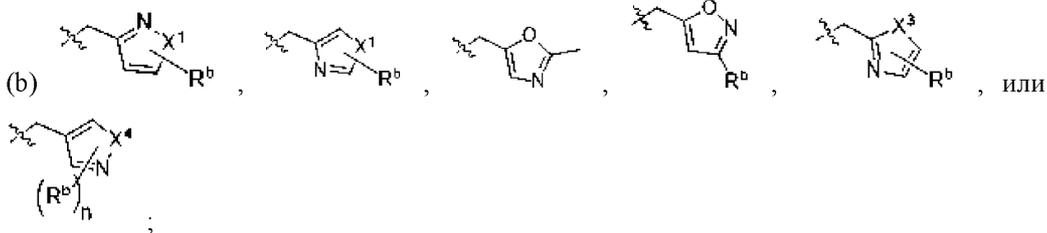
$R^B$  выбирают из группы, состоящей из H, Cl,  $CH_3$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_2CH_3$ ,  $CF_3$  и  $OCF_2H$ ; и



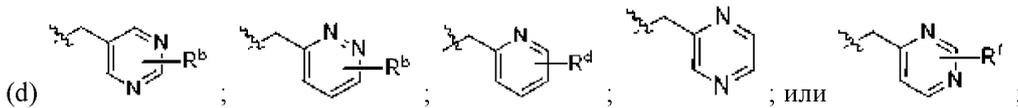
представляет собой



где  $R^a$  представляет собой F,  $CH_3$  или CN;



или



$X^1$  представляет собой O,  $NCH_3$  или S;

$X^3$  представляет собой O или S;

$X^4$  представляет собой NH или O;

$X^5$  представляет собой  $NCH_3$  или O;

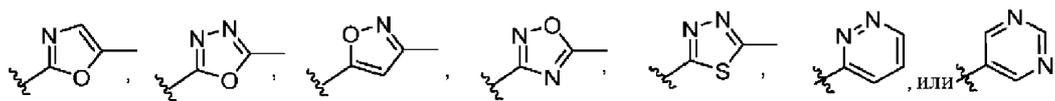
каждый  $R^b$  независимо представляет собой H,  $CH_3$  или  $CH_2CH_3$ ;

$R^c$  выбирают из группы, состоящей из H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $OCH_3$ , OH,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $NH(C=O)CH_3$ , циклопропила и фенила;

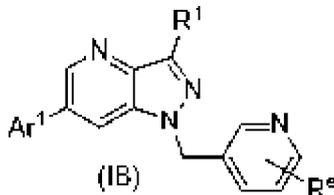
$R^d$  представляет собой H или  $OCH_3$  и

$R^f$  представляет собой H,  $CH_3$  или  $OCH_3$ .

23. Соединение по п.22 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором кольцо А представляет собой



24. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (IB)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $R^1$  представляет собой H, F или  $CH_3$ ;

$R^e$  представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из H, Br, Cl, F,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $OC_{1-4}$ алкила,  $OC_{1-4}$ галогеналкила и CN; и

$Ar^1$  выбран из группы, состоящей из:

(а) фенила, замещенного одним заместителем, который выбирают из группы, состоящей из Cl, F,  $C_{1-4}$ алкила,  $OC_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $OC_{1-4}$ галогеналкила;

(б) фенила, замещенного двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из Br, Cl, F,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $OC_{1-4}$ галогеналкила; и

(с) тиенила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из Cl,  $CH_3$ ,  $CHF_2$  и  $CF_3$ .

25. Соединение по п.24 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $R^1$  представляет собой H, а  $R^e$  представляет собой H или F.

26. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

1-(пиримидин-2-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

1-[(5-бром-3-пиридил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

5-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]пиридин-3-карбонитрила;

1-[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

1-(пиазин-2-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

1-(пиримидин-4-илметил)-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

2-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазола;

2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-5-метилоксазола;

2-[[6-(2,4-дифтор-3-метилфенил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-5-метилоксазола;

2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазола;

6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-(1Н-пиразол-4-илметил)пиразол[4,3-*b*]пиридина;

6-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразол[4,3-*b*]пиридина;

1-[(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразол[4,3-*b*]пиридина;

5-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-N-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин;

5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;

5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ола;

5-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;

N-(5-((6-(3-(дифторметокси)-4-фторфенил)-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид;

3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-1,2,4-оксадиазола;

1-бензил-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

1-[(3-фторфенил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло [4,3-*b*]пиридина;

3-[[6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]бензонитрила;

1-[(4-метоксифенил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

6-[3-(трифторметил)фенил]-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]бензонитрила;

6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(3,5-дифторфенил)метил]пиразоло[4,3-*b*]пиридина;

3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]-5-фторбензонитрила;

3-[[6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил]метил]бензонитрила;

6-[3-(дифторметокси)-4-фторфенил]-1-[(3,5-дифторфенил)метил]пиразол[4,3-*b*]пиридина;











6-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-((6-фтор-18F)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина;

2-[[3-бром-6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазола;

2-[[3-дейтерио-6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазола;

или его фармацевтически приемлемые соли.

27. Соединение по п.26, которое выбрано из группы, состоящей из

2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метилоксазола;

2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазола;

5-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-3-метилизоксазола;

2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-фторпиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-оксадиазола;

3-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,2,4-оксадиазола;

2-[[6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил]метил]-5-метил-1,3,4-тиадиазола;

6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(3-пиридилметил)пиразоло[4,3-b]пиридина;

6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-[(5-фтор-3-пиридил)метил]пиразоло[4,3-b]пиридина;

6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(пиридазин-3-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридина;

6-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-(пиримидин-5-илметил)пиразоло[4,3-b]пиридина;

или его фармацевтически приемлемые соли.

28. Способ лечения субъекта, страдающего или у которого диагностирована резистентная к лечению депрессия, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемой соли.

29. Способ лечения субъекта, страдающего или у которого диагностировано большое депрессивное расстройство, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемой соли.

