



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012131416/04, 21.12.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.12.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

30.07.2010 US 61/369,201;

29.09.2010 US 61/387,582;

22.12.2009 US 61/289,003;

02.06.2010 US 61/350,631

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2014 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 20.01.2016 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2007095024 A1, 23.08.2007. WO 2007000339 A1, 14.01.2007. WO 2007109211 A2, 27.09.2007. J. HURS, D. G. WIBBERLEY: "22. 2-Bromomethylnicotinates: reaction with nucleophilic reagents", J. CHEM. SOC., 1962, pages 119-122. WO 2004108672 A1, 16.12.2004. ЕА 200970936 A1, 26.02.2010.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 23.07.2012

(86) Заявка РСТ:
US 2010/061484 (21.12.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/087776 (21.07.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

АРОНОВ Алекс (US),

КАМ Джон Х. (US),

ДЭВИС Роберт Дж. (US),

ПИРС Альберт К. (US),

ВАН Цзянь (US),

НАНТАКУМАР Сугантини (US),

КАО Дзингронг (US),

БАНДАРАГЕ Упул К. (US),

КРЮГЕР Элейн (US),

ТИРАН Амауд Ле (FR),

ЛИАО Юшенг (US),

МЕССЕРСМИТ Дэвид (US),

КОЛЛИЕР Филип Н. (US),

ГРЕЙ Рональд (US),

О'ДОУД Хардвин (US),

ХЕНДЕРСОН Джеймс А. (US),

ГРИЙО Анн-Лор (US)

(73) Патентообладатель(и):

ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ

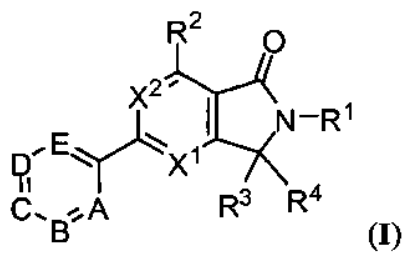
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(54) ИНГИБИТОРЫ ФОСФАТИДИЛИНОЗИТОЛ-3-КИНАЗЫ НА ОСНОВЕ ИЗОИНДОЛИНОНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям, пригодным в качестве ингибиторов PI3K, в частности PI3Kγ. Также изобретение относится к фармацевтически приемлемым композициям, содержащим указанные соединения, и к способам

применения композиций для лечения различных заболеваний, состояний или нарушений. 5 н. и 13 з.п. ф-лы, 2 табл., 26 пр.



R U 2 5 7 3 5 6 9 C 2

R U 2 5 7 3 5 6 9 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 573 569** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012131416/04, 21.12.2010

(24) Effective date for property rights:
21.12.2010

Priority:

(30) Convention priority:

30.07.2010 US 61/369,201;

29.09.2010 US 61/387,582;

22.12.2009 US 61/289,003;

02.06.2010 US 61/350,631

(43) Application published: 27.01.2014 Bull. № 3

(45) Date of publication: 20.01.2016 Bull. № 2

(85) Commencement of national phase: 23.07.2012

(86) PCT application:

US 2010/061484 (21.12.2010)

(87) PCT publication:

WO 2011/087776 (21.07.2011)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

ARONOV Aleks (US),

KAM Dzhon Kh. (US),

DEhVIS Robert Dzh. (US),

PIRS Al'bert K. (US),

VAN Tszjan' (US),

NANTAKUMAR Sugantini (US),

KAO Dzingrong (US),

BANDARAGE Upul K. (US),

KRJuGER Ehlejn (US),

TIRAN Amaud Le (FR),

LIAO Jusheng (US),

MESSERSMIT Dehvid (US),

KOLLIER Filip N. (US),

GREJ Ronal'd (US),

O'DOUD Khardvin (US),

KhENDERSON Dzhejms A. (US),

GRIJO Ann-Lor (US)

(73) Proprietor(s):

VERTEKS FARMAS'JuTIKALZ

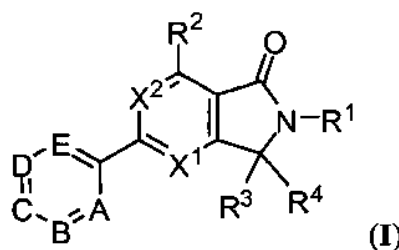
INKORPOREJTED (US)

(54) ISOINDOLINONE-BASED PHOSPHATIDYLINOSITOL-3-KINASE INHIBITORS

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutically acceptable compositions containing the above compounds, and to methods for using the compositions for treating various diseases, conditions or disorders



EFFECT: invention refers to the compounds applicable as PI3K, particularly PI3K γ inhibitors.

18 cl, 2 tbl, 26 ex

ТЕХНИЧЕСКАЯ ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, пригодным в качестве ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Также изобретение относится к фармацевтически приемлемым композициям, содержащим соединения по изобретению, и к способам

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

PI3K представляют собой семейство киназ липидов, которые катализируют фосфорилирование мембранного липида фосфатидилинозитола (PI) по 3'-ОН кольца инозитола с образованием PI 3-фосфата [PI(3)P, PIP], PI 3,4-бифосфата [PI(3,4)P₂, PIP₂] и PI 3,4,5-трифосфата [PI(3,4,5)P₃, PIP₃]. PI(3,4)P₂ и PI(3,4,5)P₃ действуют в качестве центров для привлечения различных белков внутриклеточной передачи сигнала, которые, в свою очередь, образуют комплексы передачи сигнала для трансляции внеклеточных сигналов на цитоплазматическую сторону плазматической мембраны.

До настоящего времени идентифицировано восемь PI3K млекопитающих, включая четыре PI3K класса I. Класс Ia включает PI3K α , PI3K β и PI3K δ . Все из ферментов класса Ia представляют собой гетеродимерные комплексы, содержащие каталитическую субъединицу (p110 α , p110 β или p110 δ), связанную с содержащей SH2-домен адаптерной субъединицей p85. PI3K класса Ia активируются через передачу сигнала тирозинкиназы и вовлечены в пролиферацию и выживание клеток. PI3K α и PI3K β также вовлечены в образование опухоли при различных злокачественных опухолях человека. Таким образом, фармакологические ингибиторы PI3K α и PI3K β пригодны для лечения различных типов злокачественной опухоли.

PI3K γ , единственный представитель PI3K класса Ib, состоит из каталитической субъединицы p110 γ , которая связана с регуляторной субъединицей p101. PI3K γ регулируется сопряженными с G-белком рецепторами (GPCR) через связь с субъединицами $\beta\gamma$ гетеротримерных G-белков. PI3K γ экспрессируется, главным образом, в кроветворных клетках и кардиомиоцитах и вовлечена в воспаление и функционирование тучных клеток. Таким образом, фармакологические ингибиторы PI3K γ пригодны для лечения различных воспалительных заболеваний, аллергии и сердечно-сосудистых заболеваний.

Хотя был разработан ряд ингибиторов PI3K, остается потребность в дополнительных соединениях для ингибирования PI3K для лечения различных нарушений и заболеваний, особенно нарушений и заболеваний, поражающих центральную нервную систему (ЦНС). Таким образом, было бы желательно разработать дополнительные соединения, которые являются пригодными в качестве ингибиторов PI3K, которые проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было открыто, что соединения по этому изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции являются эффективными в качестве ингибиторов PI3K, в частности PI3K γ . Таким образом, изобретение относится к соединениям, имеющим общую формулу:

или их фармацевтически приемлемым солям, где каждый из A, B, C, D, E, X¹, X², R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как определено в настоящем описании.

Также изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые включают соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. Эти соединения и фармацевтические композиции пригодны для лечения или снижения тяжести различных нарушений, включая аутоиммунные заболевания и

воспалительные заболевания ЦНС.

Соединения и композиции, предусматриваемые в рамках настоящего изобретения, также пригодны для исследования РІЗК в биологических и патологических явлениях; исследованиях внутриклеточных каскадов передачи сигнала, опосредуемых такими

киназами; и для сравнительной оценки новых ингибиторов киназ.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения и общая терминология

Как используют в рамках изобретения, применяются следующие определения, если нет иных указаний. Для целей настоящего изобретения, химические элементы указаны в соответствии с периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, основные принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Соединения, которые изображены с определенными стереохимическими центрами, являются стереохимически чистыми, но, тем не менее, с не определенной абсолютной стереохимией. Такие соединения могут иметь либо R-конфигурацию, либо S-конфигурацию. В тех случаях, когда такое абсолютное распределение определено, хиральный центр(ы) обозначен на изображении как R или S.

Как описано в настоящем описании, соединения по настоящему изобретению необязательно могут быть замещены одним или несколькими заместителями, такими как представлены, главным образом, выше, или как проиллюстрировано конкретными классами, подклассами и типами по изобретению. Будет понятно, что выражение "необязательно замещенный" используют взаимозаменяемо с выражением "замещенный или незамещенный". Как правило, термин "замещенный", которому либо предшествует, либо не предшествует термин "необязательно", относится к замене водородных радикалов в данной структуре радикалом конкретного заместителя. Если нет иных указаний, необязательно замещенная группа может обладать заместителем в каждом поддающемся замещению положении группы. Когда более одного положения в данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители могут быть либо одинаковыми в каждом положении, либо они могут отличаться.

Как описано в настоящем описании, когда термин "необязательно замещенный" предшествует перечню, указанный термин относится ко всем последующим поддающимся замещению группам в этом перечне. Например, если X представляет собой галоген; необязательно замещенный C₁₋₃алкил или фенил; X может представлять собой либо необязательно замещенный алкил, либо или необязательно замещенный фенил. Аналогично, если термин "необязательно замещенный" следует после перечня, указанный термин также относится ко всем поддающимся замещению группам в предшествующем перечне, если нет иных указаний. Например: если X представляет собой галоген, C₁₋₃алкил или фенил, где X необязательно замещен J^X, тогда как C₁₋₃алкил, так и фенил, может быть необязательно замещен J^X. Как будет понятно специалисту в данной области, группы, такие как H, галоген, NO₂, CN, NH₂, OH или OCF₃ не включены, поскольку они не являются поддающимися замещению группами. Если радикал заместителя или структура не идентифицированы или не определены как

"необязательно замещенные", радикал заместителя или структура являются незамещенными.

Комбинации заместителей, предусматриваемых этим изобретением, предпочтительно представляют собой комбинации, которые приводят к стабильным или химически допустимым соединениям. Термин "стабильный", как используют в рамках изобретения, относится к соединениям, которые по существу не изменяются под воздействием условий, обеспечивающих их продукцию, детекцию и предпочтительно их выделение, очистку и применение для одной или нескольких целей, описанных в настоящем описании.

Термин "алифатический" или "алифатическая группа", как используют в рамках изобретения, означает прямую (т.е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит один или несколько элементов ненасыщенности. Если нет иных указаний, алифатические группы содержат 1-20 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-10 атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-8 атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-6 атомов углерода, и в других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-4 атомов углерода. Пригодные алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные или алкинильные группы. Дополнительные примеры алифатических групп включают метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, винил и втор-бутил. Термины "алкил" и приставка "алк-", как используют в рамках изобретения, включают как неразветвленную, так и разветвленную насыщенную углеводородную цепь. Термин "алкилен", как используют в рамках изобретения, соответствует насыщенной двухвалентной прямой или разветвленной углеводородной группе, и его примерами являются метилен, этилен, изопропилен и т.п. Термин "алкилиден", как используют в рамках изобретения, соответствует двухвалентной неразветвленной алкильной соединительной группе. Термин "алкенил", как используют в рамках изобретения, соответствует одновалентной прямой или разветвленной углеводородной группе, содержащий одну или несколько углерод-углеродных двойных связей. Термин "алкинил", как используют в рамках изобретения, соответствует одновалентной прямой или разветвленной углеводородной группе, содержащей одну или несколько углерод-углеродных тройных связей.

Термин "циклоалифатический" (или "карбоцикл") относится к моноциклическому C_3 - C_8 углеводороду или бициклическому C_8 - C_{12} углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит один или несколько элементов ненасыщенности, но который не является ароматическим, и который имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы, и где любое отдельное кольцо в указанной бициклической кольцевой системе имеет 3-7 членов. Пригодные циклоалифатические группы включают, но не ограничиваются ими, циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил. Следующие примеры алифатических групп включают циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклогептенил.

Термин "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклоалифатический" или "гетероциклический", как используют в рамках изобретения, относится к моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системе, в которой по меньшей мере одно кольцо в системе содержит один или несколько гетероатомов, которые являются одинаковыми или отличаются, и которая является полностью насыщенной или которая содержит один или несколько элементов ненасыщенности, но которая не является ароматической, и которая имеет одну точку присоединения к

остальной части молекулы. В некоторых вариантах осуществления "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклоалифатическая" или "гетероциклическая" группа имеет от трех до четырнадцати членов в кольце, где один или несколько членов кольца представляет собой гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы, азота или фосфора, и каждое кольцо в системе содержит от 3 до 8 членов в кольце.

Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, следующие моноциклы: 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидротиофенил, 3-тетрагидротиофенил, 2-морфолино, 3-морфолино, 4-морфолино, 2-тиоморфолино, 3-тиоморфолино, 4-тиоморфолино, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 1-пиразолинил, 3-пиразолинил, 4-пиразолинил, 5-пиразолинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2-тиазолидинил, 3-тиазолидинил, 4-тиазолидинил, 1-имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 4-имидазолидинил, 5-имидазолидинил; и следующие бициклы: 3-1Н-бензимидазол-2-он, 3-(1-алкил)бензимидазол-2-он, индолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, бензотиолан, бензодитиан и 1,3-дигидроимидазол-2-он.

Термин "гетероатом" означает один или несколько из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния, включая любую окисленную форму азота, серы или фосфора; кватернизованную форму любого основного азота; или поддающийся замещению азот гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NR^+ (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле).

Термин "ненасыщенный", как используют в рамках изобретения, означает, что группа имеет один или несколько элементов ненасыщенности.

Термин "алкокси" или "тиоалкил", как используют в рамках изобретения, относится к алкильной группе, как определено выше, связанной с основной углеродной цепью через атом кислорода ("алкокси") или серы ("тиоалкил").

Термины "галогеналкил", "галогеналкенил" и "галогеналкокси" означают алкил, алкенил или алкокси, в зависимости от обстоятельств, замещенный одним или несколькими атомами галогена. Термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

Термин "арил", используемый отдельно или в качестве части более крупной группы, как в "аралкиле", "аралкокси" или "арилоксиалкиле", относится к моноциклической, бициклической или трициклической карбоциклической кольцевой системе, имеющей всего от шести до четырнадцати членов в кольце, где указанная кольцевая система имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы, по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов кольца. Термин "арил" можно использовать взаимозаменяемо с термином "арильное кольцо". Примеры арильных колец включают фенил, нафтил и антрацен.

Термин "гетероарил", используемый отдельно или в качестве части более крупной группы, как в "гетероаралкиле" или "гетероариалкокси" относится к моноциклической, бициклической и трициклической кольцевой системе, имеющей всего от пяти до четырнадцати членов в кольце, где указанная кольцевая система имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы, по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, по меньшей мере одно кольцо в системе содержит один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, серы или фосфора, и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов в кольце. Термин "гетероарил" можно использовать взаимозаменяемо с термином "гетероарильное кольцо" или термином "гетероароматический".

Дополнительные примеры гетероарильных колец включают следующие моноциклы:

2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, пиридазинил (например, 3-пиридазинил), 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, тетразолил (например, 5-тетразолил), триазолил (например, 2-триазолил и 5-триазолил), 2-тиенил, 3-тиенил, пиразолил (например, 2-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, пиразинил, 1,3,5-триазинил, и следующие бициклы: бензимидазолил, бензофурил, бензотиофенил, индолил (например, 2-индолил), пуринил, хинолинил (например, 2-хинолинил, 3-хинолинил, 4-хинолинил) и изохинолинил (например, 1-изохинолинил, 3-изохинолинил или 4-изохинолинил).

В некоторых вариантах осуществления арильная (включая аралкил, аралкокси, арилоксиалкил и т.п.) или гетероарильная (включая гетероаралкил, гетероарилалкокси и т.п.) группа может содержать один или несколько заместителей. Пригодные заместители на ненасыщенном атоме углерода арильной или гетероарильной группы включают: галоген; C₁₋₄алифатическую группу, -OH; -OR°; -SH°; -SR°; 1,2-метилендиокси; 1,2-этилендиокси; фенил (Ph); -O(Ph); -(CH₂)₁₋₂(Ph); -CH=CH(Ph); -NO₂; -CN; -NH₂; -NH(R°); -N(R°)₂; -NHC(O)R°; -NR°C(O)R°; -NHC(S)R°; -NR°C(S)R°; -NHC(O)NH₂; -NHC(O)NH(R°); -NHC(O)N(R°)₂; -NR°C(O)NH(R°); -NR°C(O)N(R°)₂; -NHC(S)NH₂; -NHC(S)N(R°)₂; -NHC(S)NH(R°); -NR°C(S)NH(R°); -NR°C(S)N(R°)₂; -NHC(O)OR°; -NR°C(O)OR°; -C(O)OH; -C(O)OR°; -C(O)R°; -C(S)R°; -C(O)NH₂; -C(O)NH(R°); -C(O)N(R°)₂; -C(S)NH₂; -C(S)NH(R°); -C(S)N(R°)₂; -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(R°); -OC(O)N(R°)₂; -OC(O)R°; -C(NOR°)H; -C(NOR°)R°; -S(O)₂R°; -S(O)₃R°; -S(O)₃H; -S(O)₂NH₂; -S(O)₂NH(R°); -S(O)₂N(R°)₂; -S(O)R°; -NHS(O)₂R°; -NR°S(O)₂R°; -N(OR°)R°; -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R°; -1-R°; -1-N(R°)₂; -1-SR°; -1-OR°; -1-(C₃₋₁₀циклоалифатическую группу), -1-(C₆₋₁₀арил), -1-(5-10-членный гетероарил), -1-(5-10-членный гетероцикл), оксо, C₁₋₄галогеналкокси, C₁₋₄галогеналкил, -1-NO₂, -1-CN, -1-OH, -1-CF₃; или два заместителя, на одном атоме углерода или на различных атомах углерода, вместе с атомом углерода или промежуточными атомами углерода, с которыми они связаны, образуют 5-7-членное насыщенное, ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, где L представляет собой группу C₁₋₆алкилена, в которой вплоть до трех элементов метилена заменены -NH-, -NR°-, -O-, -S-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR°-, -C(=N-CN), -NHCO-, -NR°CO-, -NHC(O)O-, -NR°C(O)O-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂NR°-, -NHS(O)₂-, -NR°S(O)₂-, -NHC(O)NH-, -NR°C(O)NH-, -NHC(O)NR°-, -NR°C(O)NR°, -OC(O)NH-, -OC(O)NR°-, -NHS(O)₂NH-, -NR°S(O)₂NH-, -NHS(O)₂NR°-, -NR°S(O)₂NR°-, -S(O)- или -S(O)₂-, и где каждый встречающийся R° независимо выбран из необязательно замещенной C₁₋₆алифатической группы, незамещенного 5-6-членного гетероарильного или гетероциклического кольца, фенила или -CH₂(Ph), или два независимо встречающихся R°, на одном заместителе или на различных заместителях, взятые вместе с атомом(ами), с которыми связана каждая группа R°, образуют 5-8-членное гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо или 3-8-членное циклоалкильное кольцо, где указанное гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Неограничивающие необязательные заместители на алифатической группе R° включают -NH₂, -NH(C₁₋₄

алифатическую группу), $-N(C_{1-4}\text{алифатическую группу})_2$, галоген, $C_{1-4}\text{алифатическую группу}$, $-OH$, $-O(C_{1-4}\text{алифатическую группу})$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}\text{алифатическую группу})$, $-O(\text{галоген}C_{1-4}\text{алифатическую группу})$ или галоген C_{1-4} алифатическую группу, где каждая из указанных выше $C_{1-4}\text{алифатических групп}$ в R° является незамещенной.

В некоторых вариантах осуществления алифатическая или гетероалифатическая группа или неароматическое гетероциклическое кольцо могут содержать один или несколько заместителей. Пригодные заместители на насыщенном атоме углерода алифатической или гетероалифатической группы или неароматического гетероциклического кольца выбирают из заместителей, приведенных выше для ненасыщенного атома углерода арильной или гетероарильной группы и, кроме того, включают следующие: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)O(\text{алкил})$, $=NNHS(O)_2(\text{алкил})$ или $=NR^*$, где каждый R^* независимо выбран из водорода или необязательно замещенной $C_{1-8}\text{алифатической группы}$. Необязательные заместители на алифатической группе R выбраны из $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}\text{алифатической группы})$, $-N(C_{1-4}\text{алифатической группы})_2$, галогена, $C_{1-4}\text{алифатической группы}$, $-OH$, $-O(C_{1-4}\text{алифатической группы})$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}\text{алифатической группы})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}\text{алифатической группы})$, $-C(O)N(C_{1-4}\text{алифатической группы})_2$, $-O(\text{галоген}-C_{1-4}\text{алифатической группы})$ и галоген($C_{1-4}\text{алифатической группы}$), где каждая из указанных выше $C_{1-4}\text{алифатических групп}$ R^* является незамещенной; или два R^* на одном азоте, взятые вместе с азотом, образуют 5-8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления необязательные заместители на атоме азота неароматического гетероциклического кольца включают $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ или $-NR^+S(O)_2R^+$; где R^+ представляет собой водород, необязательно замещенную $C_{1-6}\text{алифатическую группу}$, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный $-O(Ph)$, необязательно замещенный $-CH_2(Ph)$, необязательно замещенный $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$; необязательно замещенный $-CH=CH(Ph)$; или незамещенное 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо, имеющее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота или серы, или два независимо встречающихся R^+ , на одном заместителе или различных заместителях, взятые вместе с атомом(ами), с которыми связана группа R^+ , образуют 5-8-членное гетероциклическое, арильное или гетероарильное или 3-8-членное циклоалкильное кольцо, где указанное гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Необязательные заместители на алифатической группе или фенильном кольце R^+ выбраны из $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}\text{алифатической группы})$, $-N(C_{1-4}\text{алифатической группы})_2$, галогена, $C_{1-4}\text{алифатической группы}$, $-OH$, $-O(C_{1-4}\text{алифатической группы})$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}\text{алифатической группы})$, $-O$

(галоген(C₁₋₄алифатической группы)), или галоген(C₁₋₄алифатической группы), где каждая из указанных выше C₁₋₄алифатических групп в R⁺ является незамещенной.

Как подробно описано выше, в некоторых вариантах осуществления два независимо встречающихся R^o (или R⁺, или любая другая переменная, сходным образом определенная в настоящем описании), могут, взятые вместе с атомом(ами), с которым каждая из переменных связана, образовывать 5-8-членное гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо или 3-8-членное циклоалкильное кольцо. Иллюстративные кольца, которые образуются, когда два независимо встречающихся R^o (или R⁺, или любые другие переменные, сходным образом определенные в настоящем описании), взятые вместе с атомом(ами), с которыми каждая из переменных связана, включают, но не ограничиваются ими, следующие: а) два независимо встречающихся R^o (или R⁺, или любые другие переменные, сходным образом определенные в настоящем описании), которые связаны с одним атомом и, взятые с этим атомом, образуют кольцо, например N(R^o)₂, где оба встречающихся R^o, взятые вместе с атомом азота, образуют пиперидин-1-ильную, пиперазин-1-ильную или морфолин-4-ильную группу; и б) два независимо встречающихся R^o (или R⁺, или любые другие переменные, сходным образом определенные в настоящем описании), которые связаны с различными атомами и, взятые вместе с обоими из этих атомов, образуют кольцо, например, где фенильная группа замещена двумя встречающимися OR^o, эти два встречающихся R^o, взятые вместе с атомами кислорода, с которыми они связаны, образуют конденсированное 6-членное кислородсодержащее кольцо. Будет понятно, что может образовываться множество других колец, когда два независимо встречающихся R^o (или R⁺, или любые переменные, сходным образом определенные в настоящем описании), взятые вместе с атомом(ами), с которым каждая из переменных связана, и что подразумевается, что примеры, подробно описанные выше, не являются ограничивающими.

В некоторых вариантах осуществления элемент метилена алкильной или алифатической цепи необязательно заменен другим атомом или группой. Примеры таких атомов или групп включают, но не ограничиваются ими, -NR^o-, -O-, -S-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR^o-, -C(=N-CN), -NR^oCO-, -NR^oC(O)O-, -S(O)₂NR^o-, -NR^oS(O)₂-, -NR^oC(O)NR^o-, -OC(O)NR^o-, -NR^oS(O)₂NR^o-, -S(O)- или -S(O)₂-, где R^o является таким, как определено в настоящем описании. Если нет иных указаний, необязательные замены образуют химически стабильное соединение. Необязательная замена атома или группы может встречаться в цепи или на любом конце цепи; т.е. в точке присоединения и/или также на конце. Две необязательных замены также могут быть соседними друг с другом в цепи, при условии, что это приводит к химически стабильному соединению. Если нет иных указаний, если замена встречается на конце, заменяющий атом связан с H на конце. Например, если один элемент метилена -CH₂CH₂CH₃ необязательно заменен -O-, полученное соединение может представлять собой -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃ или -CH₂CH₂OH.

Как описано в настоящем описании, связь, изображенная от заместителя к центру одного кольца во множественной кольцевой системе (как представлено ниже) отражает замещение заместителем в поддающемся замещению положении любого из колец во множественной кольцевой системе. Например, структура а отражает возможное замещение в любом из положений, представленных в структуре б.

Структура а

Структура б

Это также применимо к множественным кольцевым системам, конденсированным с необязательными кольцевыми системами (которые изображаются пунктирными линиями). Например, в структуре с, X представляет собой необязательный заместитель как для кольца А, так и для кольца В.

Структура с

Однако, если каждое из двух колец во множественной кольцевой системе имеет отличающиеся заместители, изображенные от центра каждого кольца, тогда, если нет иных указаний, каждый заместитель отражает только замещение на кольце, к которому он присоединен. Например, на структуре d, Y представляет собой необязательный заместитель только для кольца А, и X представляет собой необязательный заместитель только для кольца В.

Структура d

Термин "защитная группа", как используют в рамках изобретения, обозначает группы, предназначенные для защиты функциональной группы, например, такой как спирт, амин, карбоксил, карбонил и т.д., от нежелательных реакций в процессе синтеза. Обычно используемые защитные группы описаны в Greene and Wuts, Protective Groups In Organic Synthesis, 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999), которая включена в настоящий документ в качестве ссылки. Примеры азот-защитных групп включают ацильную, ароильную или карбамильную группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, о-нитрофеноксиацетил, α-хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил и хиральные вспомогательные группы, такие как защищенные или незащищенные D-, L- или D,L-аминокислоты, такие как аланин, лейцин, фенилаланин и т.п.; сульфонильные группы, такие как бензолсульфонил, п-толуолсульфонил и т.п.; карбаматные группы, такие как бензилоксикарбонил, п-хлорбензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, п-бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(п-бифенилил)-1-метилэтоксикарбонил, α,α-диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, флуоренил-9-метоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил, фенилтиокарбонил и т.п., арилалкильные группы, такие как бензил, трифенилметил, бензилоксиметил и т.п., и силильные группы, такие как триметилсилил и т.п. Предпочтительными N-защитными группами являются формил, ацетил, бензоил, пивалоил, трет-бутилацетил, аланил, фенилсульфонил, бензил, трет-бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

Термин "пролекарство", как используют в рамках изобретения, обозначает соединение, которое трансформируется *in vivo* в соединение формулы I или соединение, приведенное в таблице 1. Такая трансформация может обеспечиваться, например, гидролизом в крови или ферментативной трансформацией пролекарственной формы в исходную форму в крови или ткани. Пролекарства соединений по изобретению могут представлять собой, например, сложные эфиры. Сложные эфиры, которые можно использовать в качестве пролекарств в рамках настоящего изобретения, представляют

собой фениловые сложные эфиры, алифатические (C_1 - C_{24}) сложные эфиры, ацилоксиметилловые сложные эфиры, карбонаты, карбаматы и сложные эфиры аминокислот. Например, соединение по изобретению, которое содержит ОН-группу, может быть ацилированным в этом положении в его форме пролекарства. Другие
 5 формы пролекарств включают фосфаты, например, такие как фосфаты, образующиеся при фосфонировании ОН-группы на исходном соединении. Подробное обсуждение пролекарств предоставлено в T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, и Judkins et al., Synthetic
 10 Communications 26(23):4351-4367, 1996, каждая из которых включена в настоящий документ в качестве ссылки.

Если нет иных указаний, структуры, представленные в настоящем описании, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, R- и S-конфигурации для каждого
 15 асимметричного центра, изомеры по двойной связи (Z) и (E), и конформационные изомеры (Z) и (E). Таким образом, в объем изобретения входят единичные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси соединений по настоящему изобретению.

Если нет иных указаний, в объем изобретения входят все таутомерные формы соединений по изобретению. Кроме того, если нет иных указаний, структуры, изображенные в настоящем описании, также включают соединения, которые отличаются только присутствием одной или нескольких изотопно обогащенных форм. Например, в объем настоящего изобретения входят соединения, имеющие структуры по настоящему изобретению, за исключением замены водорода дейтерием или тритием, или замены
 20 углерода ^{13}C - или ^{14}C -обогащенным углеродом. Такие соединения пригодны, например, в качестве аналитических инструментов, зондов в биологических анализах, или в качестве ингибиторов РІЗК с улучшенным терапевтическим профилем.

Описание соединений по изобретению

В одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы I:
 30 или их фармацевтически приемлемой соли, где:

X^1 представляет собой N или CH ;

X^2 представляет собой N, CH или $\text{C}-\text{CH}_3$;

R^1 выбран из фенильного кольца, 5-6-членного гетероарильного кольца, кольца пиридона, или 9-10-членной конденсированной бициклической гетероарильной или гетероциклической кольцевой системы, где каждое из указанных колец или кольцевых систем необязательно замещено 1 или 2 независимо встречающимися R^{1a} , и каждое из указанных гетероарильных или гетероциклических колец имеет 1, 2 или 3 гетероатома,
 40 выбранных из азота, кислорода или серы;

R^{1a} представляет собой хлор, фтор, C_{1-8} алифатическую группу, -
 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}_{3-6}$ циклоалифатическую группу, $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -5-6-членную гетероциклическую группу, имеющую вплоть до двух гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или
 45 серы, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ алифатическую группу, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу), $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу) $_2$ или $-\text{S}$

(O)₂C₁₋₄алифатическую группу, где вплоть до 3 несоседних атомов углерода указанной алифатической или циклоалифатической группы R^{1a} могут быть замещены -O-, -S- или -N(R^{1b})-, и где каждая из алифатической, циклоалифатической или гетероциклической групп R^{1a} необязательно и независимо замещена вплоть до 4 встречающимися J^R;

каждый J^R независимо представляет собой фтор, оксо, -(CH₂)₀₋₂CN, -(CH₂)₀₋₂CF₃, -C(O)R^{1b}, -C(O)N(R^{1b})₂, -C(O)O(R^{1b}), -N(R^{1b})₂, -N(R^{1b})C(O)R^{1b}, -(CH₂)₀₋₂OR^{1b}, фенил или 5-6-членный гетероарил, 4-6-гетероциклил, или 9-11-членный конденсированный бициклический гетероарил или гетероциклил, причем каждое из указанных гетероарильных или гетероциклических колец имеет вплоть до 3 атомов, выбранных из азота, кислорода или серы, где каждая из указанных циклоалифатических, фенильных, гетероарильных или гетероциклических групп необязательно замещена вплоть до 2 R^{1c};

каждый R^{1b} независимо выбран из водорода, C₁₋₈алифатической группы, -(CH₂)₀₋₁C₃₋₆циклоалифатической группы, -(CH₂)₀₋₁C₄₋₆гетероциклической группы, имеющей вплоть до двух гетероатомов, выбранных из N или O, или две R^{1b}, вместе с атомом, с которым они связаны, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое алифатическое, циклоалифатическое или гетероциклическое кольцо необязательно замещено посредством вплоть до трех атомов F или вплоть до двух -ОН, -C₁₋₂алкильных или -OC₁₋₂алкильных групп;

каждый R^{1c} независимо представляет собой фтор, хлор, C₁₋₄алифатическую группу, -(CH₂)₀₋₂ОН, -CN, -C(O)C₁₋₄алифатическую группу или -C(O)OC₁₋₄алифатическую группу;

R² представляет собой водород, F, Cl, CF₃, C₁₋₂алифатическую группу, C₃₋₄циклоалифатическую группу, -N(CH₃)₂, -N(CH₂)₃, -OCF₃, -OCHF₂ или -OC₁₋₂алифатическую группу;

R³ представляет собой водород, C₁₋₆алифатическую группу, C₃₋₆циклоалифатическую группу, C₄₋₇гетероциклическую группу, имеющую 1 или 2 атома, выбранных из N или O, -(CH₂)₀₋₁CF₃, -ОН, -OC₁₋₆алифатическую группу, -OC₃₋₆циклоалифатическую группу, -OC₃₋₆гетероциклическую группу, имеющую один атом кислорода, -O(CH₂)₂OC₁₋₂алифатическую группу или -OC₁₋₂алкилC(O)OC₁₋₃алифатическую группу, или бензил; и

R⁴ представляет собой водород или C₁₋₆алкил; или R³ и R⁴ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют 3-6-членное циклоалифатическое кольцо, 3-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее вплоть до двух атомов, выбранных из N или O, или C₂алкенил, где каждая из указанных алифатических, циклоалифатических или гетероциклических групп R³, R⁴, или R³ и R⁴ вместе необязательно замещена посредством вплоть до трех атомов F или вплоть до двух C₁₋₂алкильных, -C(O)C₁₋₄алкильных, -C(O)OC₁₋₄алкильных, -ОН, или -OC₁₋₂алкильных групп;

A представляет собой N или CR^A;

B представляет собой N или CR^B, или A=B представляет собой атом серы;

C представляет собой N или CR^C ;

D представляет собой N или CR^D ;

E представляет собой N или CR^E , где не более двух из A, B, C, D или E представляют собой N;

R^A представляет собой водород, CH_3 или OCH_3 ;

R^B представляет собой водород, F, Cl, C_{1-3} алифатическую группу, $-(CH_2)_{0-1}CF_3$, $-(CH_2)_{0-1}CHF_2$ или $-O(CH_2)_{0-1}CF_3$;

R^C представляет собой водород, F, Cl, C_{1-3} алифатическую группу, $-(CH_2)_{0-1}CF_3$, $-(CH_2)_{0-1}CHF_2$, $N(R^{1b})_2$, -OH, $-O(CH_2)_{0-1}CF_3$ или $-OC_{1-8}$ алифатическую группу, где вплоть до 2 несоседних атомов углерода указанной алифатической группы могут быть замещены -O-;

R^D представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-4} алифатическую группу, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-4}$ алифатическую группу, $-C(O)N(R^{1b})_2$, -CN, $-C(R^{D1})=N-OR^{1b}$, $-N(R^{1b})_2$, $-N(R^{D1})C(O)C_{1-4}$ алифатическую группу, $-N(R^{D1})C(O)$ фенил, $-N(R^{D1})S(O)_2C_{1-4}$ алифатическую группу, $-N(R^{D1})S(O)_2N(R^{1b})_2$, $-N(R^{D1})S(O)_2$ фенил-OH, $-OC_{1-8}$ алифатическую группу, $-O(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$ циклоалифатическую группу, $-SC_{1-4}$ алифатическую группу, $-S(O)C_{1-4}$ алифатическую группу, $-S(O)_2C_{1-4}$ алифатическую группу или $-S(O)_2N(R^{1b})_2$; где вплоть до 2 несоседних атомов углерода указанной алифатической, циклоалифатической или гетероциклической группы R^D может быть замещен -O-, и каждый из указанной алифатической группы, циклоалифатической группы или фенила R^D могут быть замещены посредством вплоть до 5 атомов фтор; или R^D и R^C , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенильное или пиридильное кольцо;

каждый R^{D1} независимо представляет собой водород или C_{1-2} алкил; и

R^E представляет собой водород, F, Cl, $-NHC(O)C_{1-8}$ алифатическую группу, -OH, $-OC_{1-2}$ алифатическую группу, $-(CH_2)_{0-1}CF_3$, $-(CH_2)_{0-1}CHF_2$, C_{1-3} алифатическую группу, C_{3-4} циклоалифатическую группу, $N(R^{1b})_2$, азетидин-1-ил.

В одном варианте осуществления соединения имеют формулу I и R^D представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-4} алифатическую группу, $-(CH_2)_{0-1}CF_3$, $-C(O)N(R^{1b})_2$, -CN, $-N(R^{1b})_2$, $-NHC(O)C_{1-8}$ алифатическую группу, -OH, $-O(CH_2)_{0-1}CF_3$, $-O(CH_2)_{0-1}CHF_2$, $-O(CH_2)_{0-1}CH_2F$, $-OC_{1-8}$ алифатическую группу, $-O(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$ циклоалифатическую группу, $-SC_{1-8}$ алифатическую группу, $-S(O)_2C_{1-8}$ алифатическую группу, $-S(O)_2N(R^{1b})_2$; где вплоть до 2 несоседних атомов углерода указанной алифатической, циклоалифатической или гетероциклической группы R^D могут быть замещены -O-, или R^D и R^C вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенильное или пиридильное кольцо; R^3 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, $-(CH_2)_{0-1}CF_3$, -OH, $-OC_{1-6}$ алкил, $-OC_{3-6}$ циклоалкил, $-OC_{3-6}$ гетероциклил, имеющий один атом кислорода, $-O(CH_2)_2OC_{1-2}$

алкил, или $-\text{OC}_{1-2}\text{алкилC(O)OC}_{1-3}\text{алкил}$ или бензил; и R^4 представляет собой водород или $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$; или R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо, 3-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один атом кислорода, где каждый из указанного алкила, циклоалкила или гетероциклила R^3 , R^4 , или R^3 и R^4 вместе необязательно замещен посредством вплоть до двух F, C_{1-2} алкилов или $-\text{OC}_{1-2}\text{алкилов}$.

В другом варианте осуществления соединения имеют формулу I и каждый R^{1b} независимо выбран из водорода, C_{1-4} алифатической группы или C_{3-6} циклоалифатической группы; R^B представляет собой водород, F, Cl, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OC}_{1-2}$ алифатическую группу, $-\text{CF}_3$ или C_{1-2} алифатическую группу; R^C представляет собой водород, F, Cl, C_{1-3} алифатическую группу, $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{1b})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$ или $-\text{OC}_{1-8}$ алифатическую группу; R^D представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-4} алифатическую группу, $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CF}_3$, $-\text{C(O)NHC}_{1-8}$ алифатическую группу, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{1b})_2$, $-\text{NHC(O)C}_{1-8}$ алифатическую группу, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OC}_{1-8}$ алифатическую группу, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}_{3-6}$ циклоалифатическую группу, $-\text{SC}_{1-8}$ алифатическую группу, $-\text{S(O)}_2\text{C}_{1-8}$ алифатическую группу, $-\text{S(O)}_2\text{N}(\text{R}^{1b})_2$; где вплоть до 2 несоседних атомов углерода указанной алифатической или циклоалифатической группы R^D могут быть замещены $-\text{O}-$, или R^D и R^C , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенильное или пиридинное кольцо; R^E представляет собой водород, F, Cl, $-\text{NHC(O)C}_{1-8}$ алифатическую группу, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OC}_{1-2}$ алифатическую группу, CF_3 , C_{1-2} алифатическую группу, C_{3-4} циклоалифатическую группу, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, азетидин-1-ил; R^2 представляет собой водород, F, Cl, CF_3 , C_{1-2} алифатическую группу, C_{3-4} циклоалифатическую группу, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2)_3$, $-\text{OCF}_3$ или $-\text{OC}_{1-2}$ алифатическую группу; и R^3 представляет собой водород, C_{1-2} алкил, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-2}\text{алкил}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OC}_{1-2}\text{алкил}$ или $-\text{OC}_{1-2}\text{алкилC(O)OC}_{1-2}\text{алкил}$; и R^4 представляет собой водород или C_{1-2} алкил.

В одном варианте осуществления соединения представляют собой соединения формулы II:

или их фармацевтически приемлемые соли, где:

X^1 представляет собой CH или N ;

R^1 выбран из фенильного кольца, 5-членного гетероарильного кольца, 6-членного гетероарильного кольца, или 9- или 10-членной конденсированной бициклической гетероарильной или гетероциклической кольцевой системы, где каждое из указанных колец или кольцевых систем необязательно замещено 1 или 2 независимо

встречающимися R^{1a} , и каждый из указанных гетероарильных или гетероциклических колец имеет 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы;

R^{1a} представляет собой хлор, фтор, C_{1-6} алифатическую группу,

C_{3-6} циклоалифатическую группу, $-CN$, $-C(O)R^{1b}$, $-C(O)N(R^{1b})_2$, $-C(O)O(R^{1b})$ или $-OR^{1b}$, где каждая из указанных алифатических или циклоалифатических групп необязательно замещена посредством вплоть до 3 встречающихся J^R ;

каждый J^R независимо представляет собой фтор, оксо, $-CN$, $-C(O)R^{1b}$, $-C(O)N(R^{1b})_2$, $-C(O)O(R^{1b})$, $-N(R^{1b})_2$, $-N(R^{1b})C(O)R^{1b}$, $-OR^{1b}$, или 5-членный гетероарил или гетероцикл, имеющий вплоть до 3 атомов, выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^{1b} независимо выбран из водорода, C_{1-4} алифатической группы или C_{3-6} циклоалифатической группы;

R^2 представляет собой водород, F, Cl, CF_3 или CH_3 ;

V представляет собой N;

S представляет собой CR^C , где каждый R^C представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-3} алифатическую группу, CF_3 , $-OCF_3$ или $-OC_{1-2}$ алифатическую группу; и

D представляет собой CR^D , где R^D представляет собой фтор, хлор, C_{1-3} алифатическую группу, CF_3 , $-OCF_3$ или $-OC_{1-2}$ алифатическую группу.

В одном варианте осуществления соединений формулы II, X^1 представляет собой N.

В одном варианте осуществления соединений формулы II, R^2 представляет собой CH_3 .

В следующем варианте осуществления представляет собой замещенный пиридин-3-ил.

В другом аспекте изобретение относится к соединениям формулы I-A:

или их фармацевтически приемлемым солям, где R^1 представляет собой где

R^{1a} представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, необязательно и независимо замещенный посредством $-CN$, вплоть до трех атомов F или вплоть до двух CH_3 , $-OC_{1-2}$ алкильной или $-OH$ группами;

R^2 представляет собой C_{1-2} алкил;

R^3 представляет собой водород, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный посредством вплоть до двух $-OH$ групп;

R^4 представляет собой водород или CH_3 , или R^3 и R^4 вместе образуют C_{3-6} циклоалкильное кольцо, необязательно замещенной посредством вплоть до двух OH -групп, или 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один атом кислорода или азота, необязательно замещенный C_{1-4} алкилом, $-C(O)C_{1-4}$ алкилом или $C(O)OC_{1-4}$ алкилом;

R^C представляет собой водород, F, C_{1-2} алкил или $-OC_{1-2}$ алкил; и

R^D представляет собой $-OR^{D1}$, $-C(O)N(R^{D1})R^{D2}$, $-S(O)_2N(R^{D1})R^{D2}$, $-S(O)_{1-2}R^{D2}$, $-N(R^{D1})S(O)_2R^{D2}$ или $-N(R^{D1})S(O)_2N(R^{D1})R^{D2}$, где

R^{D1} представляет собой водород или C_{1-2} алкил, и R^{D2} представляет собой C_{1-4} алкил,

-(CH₂)₀₋₁C₃₋₆циклоалкил или -(CH₂)₀₋₁C₄₋₆гетероциклил, имеющий вплоть до двух атомов кислорода или азота, причем каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен посредством вплоть до трех атомов F или вплоть до двух -ОН групп.

В одном варианте осуществления R^{1a} представляет собой C₁₋₂алкил, необязательно замещенный посредством вплоть до 3 атомов фтора.

В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой C₁₋₄алкил, необязательно замещенный CN.

В другом варианте осуществления R² представляет собой CH₃.

В другом варианте осуществления по меньшей мере один из R³ и R⁴ не является водородом.

В следующем варианте осуществления каждый из R³ и R⁴ представляет собой CH₃.

В другом варианте осуществления R³ и R⁴ вместе образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один атом кислорода или азота, необязательно замещенный C₁₋₄алкилом, -C(O)C₁₋₄алкилом или -C(O)OC₁₋₄алкилом.

В другом варианте осуществления для любого из соединений формул I, II или I-A, R¹ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, и необязательно замещенное 1 или 2 группами R^{1a}. Примеры включают необязательно замещенную пиразол-4-ильную, пиразол-3-ильную, имидазол-4-ильную, 1,2,3-триазол-4-ильную, 1,2,4-триазол-3-ильную, 1,2,5-триазол-3-ильную, 1,3-тиазол-4-ильную, 1,3-тиазол-2-ильную, 1,2-тиазол-5-ильную, 1,2-изоксазол-3-ильную кольцевые системы.

В другом варианте осуществления R¹ выбран из

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой

В другом варианте осуществления R¹ выбран из

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой

В одном варианте осуществления для любого из соединений формулы I, II или I-A, R¹ представляет собой

R² представляет собой CH₃;

R³ представляет собой водород, C₁₋₂алкил, OH или OCH₃;

R⁴ представляет собой водород или CH₃;

R^C представляет собой водород; и

R^D представляет собой -OC₁₋₂алкил или -OC₃₋₅циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен посредством вплоть до 3 атомов фтора.

В следующем варианте осуществления R¹ представляет собой 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил или 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил.

В одном варианте осуществления для любого из соединений формул I, II или I-A, R¹ представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 атома азота и необязательно замещенное 1 или 2 группами R^{1a}. В следующем варианте осуществления

R^1 представляет собой необязательно замещенное пиридильное кольцо.

В следующем варианте осуществления

R^1 представляет собой

5 R^2 представляет собой CH_3 ;

R^3 представляет собой водород, C_{1-2} алкил, OH или OCH_3 ;

R^4 представляет собой водород или CH_3 ;

10 R^C представляет собой водород, F, Cl, C_{1-3} алифатическую группу, $(CH_2)_{0-1}CF_3$, $-OCF_3$ или $-OC_{1-8}$ алифатическую группу; и

R^D представляет собой $-C(O)NHC_{1-8}$ алифатическую группу.

В другом варианте осуществления R^1 выбран из

15 В одном варианте осуществления для любого из соединений формул I, II или I-A, R^D представляет собой $-C(O)OH$, $-C(O)N(R^{1b})_2$, $-CN$, $-S(O)_2C_{1-8}$ алифатическую группу или $-S(O)_2N(R^{1b})_2$.

20 В другом варианте осуществления каждый из R^C и R^D независимо представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-3} алифатическую группу, CF_3 , $-OCF_3$, $-OCHF_2$ или $-OC_{1-2}$ алифатическую группу, где по меньшей мере один из R^C и R^D не является водородом.

25 В другом варианте осуществления R^C представляет собой водород, и R^D представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил, необязательно замещенный посредством вплоть до 3 атомов F. В следующем варианте осуществления R^C представляет собой водород, и R^D представляет собой $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $OCHF_2$ или OCH_2CHF_2 .

30 В другом варианте осуществления каждый из R^C и R^D представляет собой $-OCH_3$.

В одном варианте осуществления выбран из:

35 В другом варианте осуществления R^3 и R^4 вместе с промежуточным атомом углерода образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один атом, выбранный из N или O.

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению, выбранному из группы соединений, приведенных в таблице 1.

Также изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

40 В одном варианте осуществления композиция включает терапевтическое средство, выбранное из средства для лечения рассеянного склероза, противовоспалительного средства, иммуномодулирующего средства или иммунодепрессивного средства. Примеры таких дополнительных терапевтических средств включают бета-интерферон, глатирамир, натализумаб или митоксантрон.

45 В другом варианте осуществления изобретение относится к способу ингибирования активности PI3K-киназы у пациента путем введения пациенту соединения формулы I, II или I-A, или его фармацевтической композиции. В следующем варианте осуществления PI3K-гамма селективно ингибируется среди PI3K-альфа, PI3K-бета или PI3K-гамма. В

следующем варианте осуществления РІЗК-гамма селективно ингибируется среди РІЗК-альфа, РІЗК-бета и РІЗК-гамма.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести заболевания или состояния, выбранного из аутоиммунного заболевания или воспалительного заболевания головного мозга или спинного мозга, выбранного из рассеянного склероза, эпилепсии, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, болезни Гентингтона или бокового амиотрофического склероза у пациента путем введения пациенту соединения формулы I, II или I-A, или его фармацевтической композиции.

В следующем варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой рассеянный склероз.

В другом варианте осуществления способ лечения включает введение пациенту соединения или композиции по изобретению и дополнительного терапевтического средства, где дополнительное терапевтическое средство пригодно для подвергнутого лечению заболевания и его вводят вместе с соединением или композицией в качестве единичной дозированной формы или отдельно в качестве части множественной дозированной формы. Примерами таких дополнительных терапевтических средств являются средства, пригодные для лечения рассеянного склероза, такие как бета-интерферон, глатирамир, натализумаб или митоксантрон.

Также изобретение относится к нетерапевтическому способу ингибирования активности киназы РІЗК-гамма в биологическом образце *in vitro*, включающему контактирование указанного биологического образца с соединением формулы I, II или I-A, или композицией, содержащей указанное соединение.

Композиции, составы и введение соединений по изобретению

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно любой из формул или классов, описанных в настоящем описании. В следующем варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, представленное в таблице 1. В следующем варианте осуществления композиция, кроме того, содержит дополнительное терапевтическое средство.

Согласно другому варианту осуществления изобретение относится к композиции, содержащей соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. В одном варианте осуществления количество соединения в композиции по изобретению является таким, что оно является эффективным для подающегося измерению ингибирования РІЗК, в частности РІЗК γ , в биологическом образце или у пациента. В другом варианте осуществления количество соединения в композициях по изобретению является таким, что оно является эффективным для подающегося измерению ингибирования РІЗК α . В одном варианте осуществления композиция по изобретению изготовлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В следующем варианте осуществления композиция по изобретению изготовлена для перорального введения пациенту.

Термин "пациент", как используют в рамках изобретения, означает животного, предпочтительно млекопитающего, и наиболее предпочтительно человека.

Также следует понимать, что определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в свободной форме для лечения, или, когда это целесообразно, в качестве их фармацевтически приемлемых производных. В соответствии с настоящим изобретением, фармацевтически приемлемое производное включает, но не

ограничивается ими, фармацевтически приемлемые пролекарства, соли, сложные эфиры, соли таких сложных эфиров, или любой другой аддукт или производное, которые при введении пациенту, нуждающемуся в этом, способны предоставлять, прямо или непрямо, соединение, описанное в настоящем описании, или метаболит или его остаток. Как используют в рамках изобретения, термин "активный в отношении ингибирования метаболит или его остаток" означает, что метаболит или его остаток также является ингибитором РІЗК.

Как используют в рамках изобретения, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые являются пригодными, с медицинской точки зрения, для применения в контакте с тканями людей и низших животных без излишней токсичности, раздражения или аллергического ответа и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, S. M. Berge et al., описывают подробно фармацевтически приемлемые соли в работе J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, 1977, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению включают соли, образованные из пригодных неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, виннокаменная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают: адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензолсульфонаты, бензоаты, бисульфаты, бораты, бутираты, камфораты, камфорсульфонаты, цитраты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, формиаты, fumarаты, глюкогоптанаты, глицерофосфаты, глюконаты, гемисульфаты, гептанаты, гексанаты, гидройодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактобионаты, лактаты, лаураты, лаурилсульфаты, малаты, малеаты, малонаты, метансульфонаты, 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, олеаты, оксалаты, пальмитаты, памоаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, стеараты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, п-толуолсульфонаты, ундеканаты, валераты и т.п. Соли, происходящие пригодных оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$ -соли. Также изобретение предусматривает кватернизацию любой их основных азотсодержащих групп соединений, описанных в настоящем описании. Путем такой кватернизации можно получать растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, когда это является пригодным, нетоксические соли аммония, четвертичного аммония и катионов аминов, образованных с использованием противоионов, такие как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, C_{1-8} сульфонат и арилсульфонат.

Как описано выше, фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению, кроме того, содержат фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель, который, как используют в рамках изобретения, включает любые и все растворители, разбавители или другие жидкие носители, дисперсионные или

суспензионные добавки, поверхностно-активные вещества, обеспечивающие изотоничность вещества, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие вещества, смазывающие вещества и т.п., пригодные для конкретной желаемой дозированной формы. В Remington: The Science и Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, содержание каждой из которых включено в настоящий документ в качестве ссылки, описаны различные носители, используемые для изготовления фармацевтически приемлемых композиций и известные способы их получения. За исключением случаев, когда какой-либо общепринятый носитель несовместим с соединениями по изобретению, например, вследствие возникновения какого-либо нежелательного биологического эффекта или в ином случае взаимодействия неблагоприятным образом с другим компонентом(ами) фармацевтически приемлемой композиции, его применение предусмотрено в объеме этого изобретения.

Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота или сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат натрия, дигидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисалицилат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилен-полиоксипропилен, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошковый трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; не содержащую пирогенов воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, вещества для высвобождения, вещества для покрытия, подсластители, вкусовые добавки и отдушки, консерванты и антиоксиданты, также могут присутствовать в композиции в соответствии с мнением лица, составляющего композицию.

Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного аэрозоля, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин "парентеральный", как используют в рамках изобретения, включает подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставной, внутрисиновиальный, внутригрудинный, интратекальный, внутриглазной, внутрипеченочный, проводимый внутрь очага повреждения, эпидуральный, внутриспинномозговой и внутричерепной способы инъекции или инфузии. Предпочтительно, композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъеклируемые формы композиций по изобретению могут представлять собой водную или маслянистую суспензию. Эти суспензии могут быть изготовлены в соответствии со способами, известными в данной

области, с использованием пригодных диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ. Стерильный инъеклируемый препарат также может представлять собой стерильный инъеклируемый раствор или суспензию в нетоксичном парантерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых наполнителей и растворителей, которые можно использовать, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные жирные масла.

Для этой цели можно использовать любое легкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, пригодны для получения инъеклируемых препаратов, также как природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных версиях. Эти масляные растворы или суспензии также могут содержать разбавитель или диспергирующее вещество на основе спирта длинной цепи, такое как карбоксиметилцеллюлоза или сходные диспергирующие вещества, которые обычно используют при изготовлении фармацевтически приемлемых дозированных форм, включая эмульсии и суспензии. Также для изготовления состава можно использовать другие широко используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween, Span и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используются при изготовлении фармацевтически приемлемых твердых, жидких или иных дозированных форм.

Фармацевтически приемлемые композиции по изобретению можно вводить перорально в любой перорально приемлемой дозированной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения, обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы, пригодные разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда для перорального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими веществами. Если желательно, также можно добавлять определенные подсластители, вкусовые добавки или красители.

Альтернативно фармацевтически приемлемые композиции по изобретению можно вводить в форме суппозитория для ректального введения. Их можно получать путем смешения средства с пригодным не вызывающим раздражения эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, таким образом, плавится в прямой кишке, высвобождая терапевтическое средство. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции по этому изобретению также можно вводить местно, особенно когда мишень для лечения включает области или органы, легкодоступные при местном применении, включая заболевания глаза, кожи или нижнего отдела кишечника. Пригодные составы для местного введения легко получают для каждой из этих областей или органов.

Местное применение для нижнего отдела кишечника можно осуществлять с помощью состава ректального суппозитория (см. выше) или в пригодном составе для применения с помощью клизмы. Также можно использовать местные чрескожные пластыри.

Для местного применения фармацевтически приемлемые композиции можно изготавливать в форме пригодной мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители

для местного введения соединений по изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, соединение полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду.

Альтернативно, фармацевтические композиции можно изготавливать в виде пригодного лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Пригодные носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, воск на основе цетиловых сложных эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического применения, фармацевтически приемлемые композиции могут быть изготовлены в форме микронизированных суспензий в изотоническом стерильном физиологическом растворе со скорректированным значением pH или в другом водном растворе, или, предпочтительно, в качестве растворов в изотоническом стерильном физиологическом растворе со скорректированным значением pH или другом водном растворе, либо с консервантом, таким как хлорид бензалкония, либо без него. Альтернативно, для офтальмологического применения фармацевтические композиции можно изготавливать в форме мази, такой как вазелин. Фармацевтически приемлемые композиции по изобретению также можно вводить при помощи назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают способами, хорошо известными в области изготовления фармацевтических препаратов, и их можно получать в форме растворов в физиологическом растворе с использованием бензинового спирта или других пригодных консервантов, усиливающих всасывание средств для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других общепринятых растворяющих или диспергирующих веществ.

Наиболее предпочтительно, фармацевтически приемлемые композиции по изобретению изготавливают для перорального введения.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям, жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, например, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие вещества и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масла, масло из зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции также могут включать адъюванты, такие как смачивающие вещества, эмульгирующие и суспендирующие вещества, подсластители, вкусовые добавки и отдушки.

Инъецируемые препараты, например, стерильные инъецируемые водные или масляные суспензии можно изготавливать известными способами с использованием пригодных диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ. Стерильный инъецируемый препарат также может представлять собой стерильный инъецируемый раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, находятся вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве

растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные жирные масла. Для этой цели можно использовать любое легкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения инъеклируемых препаратов используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

5 Инъеклируемые составы можно стерилизовать, например, фильтрацией через сдерживающий бактерии фильтр, или путем включения стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другом стерильном носителе для инъекций перед применением.

10 Для пролонгирования эффекта соединения по настоящему изобретению часто желательно замедлить всасывание соединения из области подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно осуществлять с использованием жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью. В этом случае уровень всасывания соединения зависит от скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы.

15 Альтернативно растворение или суспендирование соединения в масляном носителе обеспечивает замедленное всасывание парентерально вводимой формы соединения. Инъеклируемые депо-формы получают путем формирования микроинкапсулированных матриц соединения в биodeградируемые полимеры, такие как полилактид-полиглицолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера и характеристик конкретного
20 используемого полимера, можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биodeградируемых полимеров включают сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъеклируемые депо-составы также получают путем заключения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно
25 представляют собой суппозитории, которые можно получать смешением соединений по изобретению с пригодными не вызывающими раздражения эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, таким образом, плавятся в прямой кишке или вагинальной полости
30 и высвобождают активное соединение.

Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальций
35 фосфат и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, например, такими как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, с) смачивающими веществами, такими как глицерин, д) дезинтегрирующими веществами, такими как агар-агар,
40 карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия, е) удерживающими раствор веществами, такими как парафин, ф) ускоряющими всасывание веществами, такими как четвертичные соединения аммония, г) смачивающими веществами, например, такими как цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая
45 глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль, дозированная форма также содержит буферные агенты.

Твердые композиции сходного типа также можно использовать в качестве

наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п. Твердые дозированные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно получать с покрытиями и оболочками, такими как желудочно-резистентные оболочки и другие покрытия, хорошо известные в области изготовления фармацевтических составов. Они необязательно могут содержать замутняющие вещества и также могут иметь такую композицию, чтобы высвободить активный ингредиент (ы) только, или предпочтительно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры композиций для покрытия, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции сходного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими эксципиентами, как указано выше. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно получать с покрытиями и оболочками, такими как желудочно-резистентные покрытия, контролирующее высвобождение покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области изготовления фармацевтических составов. В таких твердых дозированных формах активное соединение можно смешивать по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозированные формы также могут содержать, согласно обычной практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества для таблетирования и другие добавки для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль, дозированные формы также могут содержать буферные средства. Они необязательно могут содержать замутняющие вещества и также могут иметь композицию, чтобы высвободить активный ингредиент(ы) только, или предпочтительно, в определенной части кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры композиций покрытия, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски.

Дозированные формы для местного или чрескожного введения соединения по изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалируемые средства или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, если требуется. Также в объем изобретения входят офтальмологические составы, ушные капли и глазные капли. Кроме того, настоящее изобретение охватывает применение чрескожных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Такие дозированные формы можно получать путем растворения или диспергирования соединения в надлежащей среде. Также можно использовать усиливающие всасывание вещества для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем предоставления контролирующей скорости мембраны, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Соединения по изобретению предпочтительно изготавливают в единичной дозированной форме для простоты введения и единообразия дозировки. Выражение "единичная дозированная форма", как используют в рамках изобретения, относится к физически дискретной единице вещества, пригодной для пациента, подлежащего лечению. Однако понятно, что общее суточное применение соединений и композиций по

настоящему изобретению будет определяться лечащим врачом, в соответствии с медицинской точкой зрения. Конкретный уровень эффективной дозы для любого конкретного пациента или организма, зависят от различных факторов, включающих нарушение, подвергаемое лечению и тяжесть нарушения; активность конкретного используемого соединения; конкретной используемой композиции; возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и режима питания пациента; времени введения, пути введения и скорости экскреции конкретного используемого соединения; длительности лечения; терапевтических средств, используемых в комбинации или по совпадению с конкретным используемым соединением, и сходных факторов, хорошо известных в области медицины.

Количество соединений по настоящему изобретению, которое можно комбинировать с материалами носителей для получения композиции в единичной дозированной форме, может варьировать, в зависимости от хозяина, подвергаемого лечению, или конкретного способа введения. Предпочтительно, композиции должны быть изготовлены так, чтобы дозировку 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки можно было вводить пациенту, получающему эти композиции.

В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подлежащего лечению или профилактике, также в композициях по изобретению могут присутствовать дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения или профилактики состояния. Как используют в рамках изобретения, дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения или профилактики конкретного заболевания или состояния, известны как "пригодные для заболевания или состояния, подлежащего лечению". Примеры дополнительных терапевтических средств предоставлены ниже.

Количество дополнительного терапевтического средства, присутствующего в композициях по изобретению, не превышает количество, которое обычно вводят в композиции, содержащей это терапевтическое средство в качестве единственного активного вещества. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического средства в композициях по настоящему изобретению находится в диапазоне приблизительно от 50% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей это средство в качестве единственного терапевтически активного средства.

Применения соединений и композиций по изобретению

В одном аспекте изобретения изобретение относится к способу лечения или снижения тяжести опосредуемого РІЗК состояния или заболевания в головном мозге или спинном мозге пациента. Термин "опосредуемое РІЗК заболевание", как используют в рамках изобретения, означает любое заболевание или другое вредоносное состояние, известное тем, что при нем изоформа РІЗК играет роль. В одном варианте осуществления изоформа РІЗК представляет собой РІЗК γ .

Таким образом, в одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения опосредуемого РІЗК γ заболевания центральной нервной системы. Такие состояния включают, но не ограничиваются ими, воспалительные заболевания и связанные с аутоиммунными процессами заболевания центральной нервной системы. Таким образом, изобретение относится к способу лечения или снижения тяжести заболевания или состояния, выбранного из аутоиммунного заболевания или воспалительного заболевания центральной нервной системы пациента, включающему введение указанному пациенту соединения или композиции по изобретению.

В следующем варианте осуществления соединение по изобретению является селективным в отношении ингибирования РІЗК γ -изоформы. В одном варианте

осуществления соединения по изобретению является более селективными в отношении ингибирования изоформы PI3K-гамма относительно изоформы PI3K-альфа в анализе *in vitro* по меньшей мере в 20 раз. В другом варианте осуществления селективные в отношении PI3K γ соединения по изобретению ингибируют гамма-изоформу

5 относительно каждой из альфа-, бета- и дельта-изоформ в анализе *in vitro* по меньшей мере в 3 раза. В другом варианте осуществления PI3K γ -селективные соединения по изобретению ингибируют гамма-изоформу относительно каждой из альфа-, бета- и дельта-изоформ в анализе *in vitro* по меньшей мере в 5 раз. В другом варианте осуществления PI3K γ -селективные соединения по изобретению ингибируют гамма-

10 изоформу относительно каждой из альфа-, бета- и дельта-изоформ в анализе *in vitro* по меньшей мере в 10 раз.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения или снижения тяжести воспалительного или аутоиммунного заболевания или нарушения центральной нервной системы. В другом варианте осуществления изобретение относится

15 к способу лечения или снижения тяжести симптома воспалительного или аутоиммунного заболевания или нарушения центральной нервной системы. В следующем варианте осуществления изобретение относится к способу лечения нейровоспаления. Такие заболевания или нарушения включают, но не ограничиваются ими, рассеянный склероз, поперечный миелит, прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию, менингит,

20 энцефалит, миелит, энцефаломиелит, внутричерепной или внутрипозвоночный абсцесс, флебит или тромбофлебит внутричерепных венозных синусов, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Пика, боковой амиотрофический склероз, связанная с ВИЧ деменция, лобно-височная деменция, или травматическое повреждение головного мозга или спинного мозга.

25 Также было описано, что PI3K γ является важной при заболеваниях или нарушениях, характеризующихся активацией резидентных клеток, таких как микроглия. См. Jin et al., 2010, Biochemical and Biophysical Research Communications 399:458-464. Микроглия может усиливать нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (BBB) и ставить под угрозу выживание нейронов вследствие высвобождения активных форм

30 кислорода или провоспалительных цитокинов и других нейротоксинов. Ингибирование активации микроглии может защитить головной мозг после ишемического инсульта, а также других нервно-сосудистых нарушений, таких как рассеянный склероз.

Соединения или композиции по изобретению можно вводить с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, где дополнительное терапевтическое

35 средство пригодно для подвергаемого лечению заболевания и дополнительное терапевтическое средство вводят вместе с соединением или композицией по изобретению в качестве единой дозированной формы или отдельно от соединения или композиции в качестве части множественной дозированной формы. Дополнительное терапевтическое средство можно вводить в то же время, что и соединение по изобретению или в другое

40 время. В последнем случае введение может быть разделено, например, периодом 6 часов, 12 часов, 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 1 месяц или 2 месяца.

Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств или других антипролиферативных средств, которые можно комбинировать с соединениями по

45 изобретению, включают таксаны, ингибиторы ароматазы, антрациклины, нацеленные на микротрубочки лекарственные средства, лекарственные средства, направленные против топоизомеразы, нацеленные моноклональные или поликлональные антитела, ингибиторы молекулярной мишени или фермента (например, ингибитор киназы), или

аналоги цитидина. В одном варианте осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой амсакрин, анастрозол, аспарагиназа, AvastinTM (бевацизумаб) азатиоприн, бикалутамид, блеомицин, камптотецин, кармустин, хлорамбуцил, циклофосфамид, цитарабин (araC), даунонибицин, дактиномицин, доксорубицин (адриамицин), эпирубицин, эпотилон, этопозид, экземестан, флударабин, 5-фторурацил (5-FU), флутамид, GemzarTM (гемцитабин), GleevecTM (иматаниб), HerceptinTM (трастузумаб), идарубицин, ифосфамид, интерферон, интерлейкин, иринотекан, лектрозол, леупролид, ломустин, ловастатин, мехлорэтамин, магестрол, мелфалан, 6-меркаптопурин, метотрексат (MTX), минозин, митомицин, митоксантрон, навелбин, нокодазол, производные платины, такие как цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин, ралоксифен, тамоксифен, TaxotereTM (доцетаксел), TaxolTM (паклитаксел), тенипозид, топотекан, фактор некроза опухоли (TNF), винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин или ZoladexTM (гозерелин). Другое химиотерапевтическое средство также может представлять собой цитокин, такой как G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор). В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, метаболит, аналог или производное, можно вводить в комбинации с хирургической операцией, лучевой терапией или со стандартными химиотерапевтическими комбинациями, такими как, но не ограничиваясь ими, CMF (циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил), CAF (циклофосфамид, адриамицин и 5-фторурацил), AC (адриамицин и циклофосфамид), FEC (5-фторурацил, эпирубицин, и циклофосфамид), ACT или ATC (адриамицин, циклофосфамид и паклитаксел), или CMFP (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил и преднизон).

Дополнительные терапевтические средства также включают средства, пригодные для лечения рассеянного склероза (MS), например, такие как бета-интерферон (например, Avonex® и Rebif®), глатирамир (Copaxone®), Tysabri® (натализумаб), Betaseron® (IFN-бета) и митоксантрон.

Изобретение относится к способу ингибирования активности PI3K-киназы в биологическом образце, который включает контактирование биологического образца с соединением или композицией по изобретению. Термин "биологический образец", как используют в рамках изобретения, означает образец вне живого организма и включает, но не ограничивается ими, клеточные культуры и их экстракты; биоптат, полученный от млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, фекалии, семенную жидкость, слезную жидкость или другие жидкости организма или их экстракты. Ингибирование активности киназы, в частности, активности PI3K-киназы, в биологическом образце, пригодно для различных целей, известных специалисту в данной области. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются ими, хранение биологического образца и биологические анализы. В одном варианте осуществления способ ингибирования активности PI3K-киназы в биологическом образце ограничивается нетерапевтическими способами.

Получение соединений по изобретению

Как используют в рамках изобретения, все сокращения, символы и условия согласуются с теми, которые используются в современной научной литературе. См., например, Janet S. Dodd, ed., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997. Следующие определения описывают термины и сокращения, используемые в настоящем описании:

	ATP	аденозинтрифосфат
	Рассол	насыщенный раствор NaCl в воде
	Cr*RuCl(cod)	хлор(пентаметилциклопентадиенил)(циклооктадиен)рутения(II)
	DCM	дихлорметан
	DIEA	диизопропилэтиламин
5	DMA	диметилацетамид
	DMAP	4-диметиламинопиридин
	DMF	диметилформамид
	DMSO	метилсульфоксид
	dppfPdCl ₂	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий-дихлорметан
	DTT	дитиотреитол
10	EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
	ESMS	масс-спектрометрия с электрораспылением
	Et ₂ O	этиловый эфир
	EtOAc	этилацетат
	EtOH	этиловый спирт
	HATU	2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат
15	HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	LC-MS	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
	m-CPBA	мета-хлорпербензойная кислота
	Me	метил
	MeOH	метанол
20	MTBE	метил-трет-бутиловый эфир
	MC	метилцеллюлоза
	NMP	N-метилпирролидин
	PBS	фосфатно-солевой буфер
	Pd(Cy) ₃ Cl ₂	дихлор-бис(трициклогексилфосфоранил)палладий(II)
	Ph	фенил
25	К.Т. или к.т.	комнатная температура (от 20°C до 25°C)
	tBu	третичный бутил
	TCA	трихлоруксусная кислота
	THF	тетрагидрофуран
	TEA	триэтиламин

30 *Общие методики синтеза*

Главным образом, соединения по изобретению можно получать способами, описанными в настоящем описании, или другими способами, известными специалистам в данной области.

Пример 1. Общий способ получения соединений формулы I

35 Соединения формулы I можно получать, как показано на схеме 1, пути А-К, где каждый из А, В, С, D, Е, X¹, X², R¹ и R² является таким, как описано в настоящем описании, и каждый из R³ и R⁴ представляет собой H. Как показано на пути А схемы, для соединений формулы I, где X представляет собой CH, арилгалогенид формулы A1 обрабатывают N-бромсукцинимидом (NBS) с получением бромалкильных соединений формулы A2. Последующая реакция бромалкильных соединений с аминами формулы 40 A3 дает 5-галогенизоиндолиноны формулы A4. Реакция соединения формулы A4 с бороновой кислотой или боронатом формулы A5 в присутствии соответствующего палладиевого катализатора дает соединения формулы I, где каждый из X¹ и X² 45 представляет собой CH. Методики получения бороната или бороновой кислоты из арил- или гетероарилгалогенидов описаны в Boronic Acids, ISBN: 3-527-30991-8, Wiley-VCH, 2005 (Dennis G. Hall, редактор). В одном примере галоген представляет собой бром и боронат получают путем реакции арил- или гетероарилбромида с 4,4,5,5-

тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом. В последующих реакциях сочетания боронаты или бороновые кислоты, полученные таким образом, можно подвергать реакции с арил- или гетероарилгалогенидами в присутствии 1'1-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий-дихлорметана (dppfPdCl₂).

Как показано на пути В, последовательность стадий, указанную выше, можно изменять так, чтобы соединения формулы А1 сначала реагировали с соединениями А5, с последующим образованием алкилбромидов А7, а затем реакцией алкилбромидов с аминами формулы А3 с получением соединений формулы I, где X представляет собой СН, и R⁵ представляет собой водород.

Схема 1, Пути А и В

Как показано на пути С, для получения соединений формулы I, где X¹ представляет собой N, соединения формул А8 можно подвергать реакции с 1,3,5-трихлор-1,3,5-триазиан-2,4,6-трионом с образованием хлоралкильных соединений формулы А9. Затем соединения формулы А9 обрабатывают окислителями, такими как мета-хлорпербензойная кислота, с образованием N-оксидов формулы А10, которые затем обрабатывают оксихлоридом фосфора с получением пиридилхлоридов формулы А11. Реакция соединения формулы А11 с амином формулы А3 дает 5-хлоразаизоиндолинон формулы А12. Реакция соединения формулы А12 с бороновой кислотой или боронатом формулы А5 в присутствии соответствующего палладиевого катализатора дает соединение формулы I, где X¹ представляет собой N, и X² представляет собой СН или С-СН₃.

Схема 1, Путь С

Соединения формулы I, где X¹ представляет собой СН или N, X² представляет собой N, и каждый из R³ и R⁴ представляет собой водород, также можно получать аналогично тому, как описано для пути С, как показано на пути D.

Схема 1, Путь D

Соединения формулы I, где X¹ представляет собой СН, X² представляет собой N, и каждый из R³ и R⁴ представляет собой водород, можно получать, как показано на пути E. Таким образом, амины формулы подвергают реакции с галогенметилацетиленом с получением соединений формулы А18, которые затем подвергают реакции с карбоксиацетиленами с получением соединений формулы А19. Реакция с этилкарбонизоцианитидатом в присутствии хлор(пентаметилциклопентадиенил) (циклооктадиен)рутения(II) дает соединения формулы А20. Кислотный гидролиз и декарбоксилирование сложного этоксиэфира с последующим образованием хлорпиридина через оксихлорид фосфора дает соединения формулы А21. Реакция с боронатами формулы А4 в каталитических условиях кросс-сочетания дает соединения формулы I.

Схема 1, Путь E

Соединения формулы I, где арил- или гетероарилгалогенид используют для внесения R¹, можно получать, как показано на пути F. Таким образом, амиды формулы А23 (полученные аминлизом соединений формулы А22) подвергают реакции с арилхлоридами, арилбромидами, арилыодидами или арилтрифлатами в присутствии медного или палладиевого катализатора с получением соединений формулы I.

Схема 1, Путь F

Как показано на пути G, соединения формулы I, где R^1 представляет собой замещенный пиразол, также можно получать реакцией соединений формулы A25 в основных условиях алкилирующим агентом формулы R^{1a} -X, где X представляет собой галогенидную или сульфонатную уходящую группу.

5 Схема 1, Путь G

Как показано на пути H, реакция пирролопиридиндионов формулы A26 с восстановителем, таким как Zn/уксусная кислота, дает спирты формулы A27. Эти спирты затем можно алкилировать алкилирующим агентом (например, L представляет собой уходящую группу, такую как сульфонат или галогенид, и $R^{3'}$ представляет собой алифатическую группу, циклоалифатическую группу или гетероциклическую группу) в присутствии основания с получением соединений формулы A28. Затем соединения формулы A28 обрабатывают окислителями, такими как мета-хлорпербензойная кислота, с получением N-оксидов формулы A29, которые затем обрабатывают оксихлоридом фосфора с получением пиридилхлоридов формулы A30. Реакция с боронатами или бороновыми кислотами формулы A5 в опосредуемой Pd реакции кросс-сочетания дает соединения формулы I, где R^3 представляет собой связанную через простой эфир группу и R^4 представляет собой водород. Когда присутствует смесь энантиомеров или диастереомеров, такие смеси можно разделять способами разделения, такими как сверхкритическая жидкостная хроматография.

20 Схема 1, Путь H

Как показано на пути I, реакция пирролопиридиндионов формулы A26 с реагентом Гриньяра, с последующей дегидратацией и гидрогенизацией промежуточного соединения формулы A31 дает соединения формулы A32. Затем соединения формулы A32 обрабатывают окислителями, такими как мета-хлорпербензойная кислота, с образованием N-оксидов формулы A33, которые затем обрабатывают оксихлоридом фосфора с получением пиридилхлоридов формулы A34. Реакция с боронатами или бороновыми кислотами формулы A5 в опосредуемой Pd реакции кросс-сочетания дает соединения формулы I в качестве смеси энантиомеров. Такие смеси можно разделять способами разделения, такими как сверхкритическая жидкостная хроматография.

30 Схема 1, Путь I

Как показано на пути J, соединения формулы I, где ни R^3 , ни R^4 не представляют собой водород, можно получать обработкой соединений формулы A35 сильным ненуклеофильным основанием с последующей реакцией по меньшей мере с двумя эквивалентами алкилирующего агента.

Схема 1, Путь J

Как представлено на схеме 1, путь K, соединения формулы I, где R^3 и R^4 и промежуточный углерод образуют кольцо, можно получать обработкой соединений формулы A35 сильным ненуклеофильным основанием с последующей реакцией с эквивалентом бис-алкилирующего средства.

40 Схема 1, Путь K

В следующих типичных примерах предоставлено подробное описание получения соединений по изобретению.

45 Пример 2. Получение 3-этоксид-2-метоксид-5-бромпиридина (соединение 2004)

Как показано на стадии 2-i схемы 2, к суспензии NaH (4,0 г, 60% в минеральном масле, 0,1 моль) в 100 мл DMF добавляли 10 мл раствора абсолютного этилового спирта (4,6 г, 0,1 моль)/DMF при К.Т. После выделения газообразного водорода реакцию

смесь перемешивали при К.Т. в течение 30 минут и полученный раствор этоксида переносили в раствор 3,5-дибромпиридина (11,84 г, 0,05 моль, полученный от Aldrich Chemical Co.) в 100 мл DMF при 60°C. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов, а затем позволяли достигнуть К.Т. Добавляли рассол и этилацетат, и органические вещества распределяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя желаемый продукт смесью 20% этилацетат/гексан с получением 3-бром-5-этоксипиридина (соединение 2001, 4,25 г, выход 42%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,3 (дд, 2H), 7,4 (д, 1H), 4,12 (кв., 2H), 1,45 (т, 3H). 3-Бензилокси-5-бромпиридин получали по аналогичной методике: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,33 (д, 2H), 7,5-7,35 (м, 6H), 5,15 (с, 2H).

Альтернативно, как показано на стадии 2-ii схемы 2, 3-бром-5-гидроксипиридин (100 мг, 0,57 ммоль, полученный от Aldrich Chemical Co.) разбавляли DMF (3 мл). Добавляли карбонат калия (158,8 мг, 1,15 ммоль), а затем добавляли бромэтан (62,6 мг, 42,6 мл, 0,57 ммоль). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения смесь растворяли в этилацетате и промывали 2 М NaOH, а затем водой. Органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный 3-бром-5-этоксипиридин (соединение 2001) использовали без дальнейшей очистки. Следующие соединения получали по аналогичным методикам: 3-бром-5-пропоксипиридин, ESMS (M+H) 218,19/216,19; 3-бром-5-бутилпиридин, ESMS (M+H) 230,22/232,22; 3-бром-5-(циклогексилметокси)пиридин, ESMS (M+H) 270,2/272,22; 3-(2-фторэтоксипиридин, ESMS (M+H) 220,14/222,14; 3-(2,2-дифторэтоксипиридин, ESMS (M+H) 220,14/222,14; 3-(2-этилбутоксипиридин, ESMS (M+H) 258,33/256,33.

Как показано на стадии 2-iii схемы 2, 3-хлорпероксибензойную кислоту (9,426 г, 42,06 ммоль) добавляли к 3-бром-5-метоксипиридину (4,25 г, 21 ммоль) в 200 мл DCM при К.Т. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и смесь промывали 200 мл 2N NaOH и 2×200 мл рассола. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 3-бром-5-этоксипиридина, 1-оксида (соединение 2002, 4,4 г): ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,05 (с, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,0 (с, 1H), 4,12 (кв., 2H), 1,45 (т, 3H).

Как показано на стадии 2-iv схемы 2, оксихлорид фосфора (48,02 г, 403,6 ммоль) добавляли к 3-бром-5-этоксипиридин-1-оксиду (4,4 г, 20,18 ммоль) в 700 мл DCM при К.Т. Реакционную смесь перемешивали при К.Т. в течение ночи. После добавления рассола органические слои распределяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали фильтрацией концентрата через слой силикагеля и элюированием слоя этилацетатом. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 5-бром-2-хлор-3-этоксипиридина (соединение 2003, 4,3 г, 85,6%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,1 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 4,15 (кв., 2H), 1,6 (т, 3H).

Как показано на стадии 2-v схемы 2, 40,51 мл раствора 25% MeONa/MeOH добавляли к 5-бром-2-хлор-3-этоксипиридину (4,3 г, 17,27 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения к смеси добавляли этилацетат и рассол. Органическую фазу сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. После очистки хроматографией на силикагеле получали 5-бром-

3-этоксипиридин (соединение 2004, 2,1 г, выход 50%): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,8 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,1 (кв., 2H), 4,0 (с, 3H), 1,5 (т, 3H). Следующие соединения синтезировали по аналогичной методике: 5-бром-3-изопропокси-2-метоксипиридин:

5 ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,7 (с, 1H), 7,1 (с, 1H), 4,55-4,5 (м, 1H), 3,9 (с, 3H), 1,3 (д, 6H); 5-бром-2-этокси-3-метоксипиридин: ESMS ($\text{M}+\text{H}$) 232, 234; 5-бром-3-метокси-2-пропоксипиридин: ESMS ($\text{M}+\text{H}$) 246, 248; 5-бром-2-изопропокси-3-метоксипиридин: ESMS ($\text{M}+\text{H}$) 246, 248; 5-бром-2-(2,2-дифторэтокси)-3-метоксипиридин: ESMS ($\text{M}+\text{H}$) 268, 270; 5-бром-2,3-диэтоксипиридин: ESMS ($\text{M}+\text{H}$) 246, 248; 5-бром-2-(2,2-дифторэтокси)-3-этоксипиридин: 10 ESMS ($\text{M}+\text{H}$) 282, 284; 5-бром-3-этокси-2-пропоксипиридин: ESMS ($\text{M}+\text{H}$) 260, 262; 5-бром-3-этокси-2-изопропоксипиридин: ESMS ($\text{M}+\text{H}$) 260, 262; 5-бром-3-(2-фторэтокси)-2-метоксипиридин: ESMS ($\text{M}+\text{H}$) 250, 252; 5-бром-2-метокси-3-пропоксипиридин: ESMS ($\text{M}+\text{H}$) 246, 248; 5-бром-2-метокси-3-(2-метоксиэтокси)пиридин: ESMS ($\text{M}+\text{H}$) 262, 264; 15 5-бром-3-(2,2-дифторэтокси)-2-метоксипиридин: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,9 (д, 1H), 7,2 (д, 1H), 6,1 (тт, 1H), 4,4 (кв., 2H), 4,2 (тд, 2H), 1,4 (т, 3H); 5-бром-2-этокси-3-изопропоксипиридин: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,7 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 4,4 (м, 1H), 4,3 (кв., 2H), 1,3 (м, 9H); 5-бром-3-бутокси-2-метоксипиридин: ESMS ($\text{M}+\text{H}$) 260, 262; 5-бром-2-метокси-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин: ESMS ($\text{M}+\text{H}$) 286, 288; и 5-бром-2-этокси-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин: ESMS ($\text{M}+\text{H}$) 300, 302. 20

Также с помощью методики, аналогичной методике, представленной на схеме 2, получали 5-метокси-3-бромпиридин, 5-диформетокси-3-бромпиридин, 2-амино-3-диформетокси-5-бромпиридин, 2,3-диметокси-5-бромпиридин, 2-этокси-3-метокси-5-бромпиридин, 2-(2-метоксиэтокси)-3-метокси-5-бромпиридин, 2-(2-этоксиэтокси)-3-метокси-5-бромпиридин, 2-(2-пропилоксиэтокси)-3-метокси-5-бромпиридин, 2-(2-этоксibuтокси)-3-метокси-5-бромпиридин, 2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-3-метокси-5-бромпиридин, 2,3-диэтокси-5-бромпиридин, 2-метокси-3-пропокси-5-бромпиридин, 2-метокси-3-(2-метоксиэтокси)-5-бромпиридин, 2-метокси-3-(2-бутоксиэтокси)-5-бромпиридин, 2-метокси-3-(3-метоксипропилокси)-5-бромпиридин, 2-метокси-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)-5-бромпиридин и 2-метокси-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)-5-бромпиридин.

Схема 2

Пример 3(а). Получение 5-бром-3-(дифторметокси)-2-метоксипиридина (соединение 2010)

35 Как показано на стадии 3(а)-і схемы 3(а), 2-хлор-3-гидроксипиридин (соединение 2005, 2,0 г, 15,4 ммоль, полученный от Aldrich Chemical Co.) растворяли в 40 мл DMF и 5,0 мл воды вместе с хлордифторацетатом натрия (4,71 г, 30,9 ммоль, полученный от Lancaster Synthesis, Inc.) и безводным карбонатом калия (2,56 г; 18,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали на масляной бане при 100°C в течение 2 часов. Добавляли другой эквивалент хлордифторацетата натрия и 1,2 экв. карбоната калия и нагревание продолжали в течение дополнительных 2,0 часов. После этого реакционную смесь охлаждали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Осадок распределяли между рассолом и этилацетатом и органические слои промывали еще один раз рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и летучие вещества удаляли при пониженном давлении.

45 Продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от смеси гексан/DCM до DCM, с получением 2-хлор-3-(дифторметокси)пиридина в виде белого твердого вещества (соединение 2006, 2,0 г, выход 72%): ESMS (M+H) 180; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,05

(м, 1H), 7,45 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,60 (т, 1H; J=75 Гц), 4,01 (с, 3H).

Как показано на стадии 3(a)-ii схемы 3(a), избыток металлического натрия растворяли в 20 мл безводного метанола и добавляли 2-хлор-3-(дифторметокси)пиридин (2,0 г, 11,1 ммоль) в безводном метаноле добавляли. Реакционную смесь перемешивали в закрытой емкости при 100°C в течение 6 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и осадок распределяли между EtOAc и рассолом. Рассол экстрагировали EtOAc и объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (DCM) с получением 3-(дифторметокси)-2-метоксипиридина в виде бесцветного масла (соединение 2007, 1,1 г, выход 56%: ESMS (M+H) 176.

Как показано на стадии 3(a)-iii схемы 3(a), 3-(дифторметокси)-2-метоксипиридин (270 мг, 1,54 ммоль) растворяли в 5 мл DCM и добавляли BBr₃ (540 мкл 1275 мг; 4,10 ммоль) в гептане. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при К.Т. в атмосфере азота, доводили до кипения с обратным холодильником, а затем перемешивали в течение дополнительных 4 часов. Смесь охлаждали и добавляли воду для гашения реакции. pH доводили до 7-8 бикарбонатом натрия, органические слои распределяли, и водный слой насыщали NaCl и экстрагировали еще два раза DCM. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (градиент от DCM до 5% MeOH/DCM) с получением 3-(дифторметокси)пиридин-2-ола в виде белого твердого вещества (соединение 2008, 986 мг, выход 97%): ESMS (M+H) 162.

Как показано на стадии 3(a)-iv схемы 3(a), 3-(дифторметокси)пиридин-2-ол (986 мг; 6,12 ммоль) растворяли в 25 мл ледяной уксусной кислоты и добавляли ацетат натрия (79 мг; 9,6 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли бром (780 мкл; 1,63 г; 10,22 ммоль) в 10 мл ледяной уксусной кислоты в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 10-15°C. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и осадок распределяли между рассолом/насыщенным раствором карбоната натрия и этилацетатом. После прекращения выделения газа органический и водный слои разделяли и водный раствор экстрагировали три дополнительных раза EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Осадок очищали два раза хроматографией на силикагеле (сначала градиент от DCM до 10% MeOH/DCM, затем 1:1 EtOAc/гексан) с получением 5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ола в виде светло-желтого порошка (соединение 2009, 810 мг, выход 55%): ESMS (M+H) 241,9/243,9; ¹H NMR (CDCl₃) δ 13,2 (шир.м, 1H), 7,44 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,18 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,92 (т, 1H, J=75 Гц).

Как показано на стадии 3(a)-v схемы 3(a), 5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-ол (300 мг; 1,25 ммоль) растворяли в 5 мл хлороформа. Добавляли карбонат серебра (690 мг; 2,5 ммоль) и метилйодид (780 мкл; 1,77 г; 12,5 ммоль) и смесь перемешивали при К.Т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через диатомитовую землю, которую промывали дополнительным CHCl₃. Фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением масла, которое очищали хроматографией на силикагеле с получением 5-бром-3-(дифторметокси)-2-метоксипиридина в виде белого твердого вещества (соединение 2010, 250 мг, выход 78%): ESMS (M+H) 254/256; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,08 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,56 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,60 (т, 1H, J=75 Гц), 3,98 (с, 3H).

Схема 3(a)

Пример 3(b). Получение 5-бром-2-этоксипиридина (соединение 2011) и 5-бром-2,3-диметоксипиридина (соединение 2012)

Как показано на стадии 3(b)-i схемы 3(b), 5-бром-2-хлор-3-метоксипиридин (1,0 г, 4,5 ммоль, полученный аналогично тому, как соединение 2003 в примере 2, начиная с 3-бром-5-метоксипиридина) обрабатывали раствором этоксид натрия/этанол (5,05 мл, 21% масс./об., 13,5 ммоль) и реакционную смесь обрабатывали микроволновым излучением при 100°C в течение 20 минут. Добавляли воду и этанол выпаривали при пониженном давлении. Полученный водный раствор экстрагировали DCM и простым эфиром, а затем объединенные экстракты сушили над MgSO₄. После фильтрации удаление летучих веществ при пониженном давлении дало 5-бром-2-этоксипиридин (соединение 2011), 0,72 г, выход 69%): ESMS (M+H) 232,32/234,23. Как показано на стадии 3(b)-ii схемы 3(b), соединение 2012 (ESMS (M+H) 218,32/220,23) получали аналогично тому, как и соединение 2011, с использованием метоксида натрия в метаноле вместо этоксида натрия в этаноле.

Схема 3(b)

Пример 4(a). Получение 3-этоксипиридина-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (соединение 2014)

Как показано на стадии 4(a)-i схемы 4(a), йодэтан (13,69 г, 7,021 мл, 87,75 ммоль) добавляли к 5-бром-2-метилпиридин-3-олу (5,5 г, 29,25 ммоль) и K₂CO₃ (12,13 г, 87,75 ммоль) в 200 мл DMF. Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи и к смеси добавляли насыщенный NaHCO₃. Смесь экстрагировали EtOAc (3x) и объединенные органические фазы промывали водой (3x) и рассолом. После высушивания над сульфатом натрия смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (30% EtOAc в гексане) с получением 5-бром-3-этоксипиридина-2-метилпиридина (соединение 2013, 4,6 г, выход 65%): ESMS (M+H) 216,18; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,14 (д, J= 1,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J= 1,8 Гц, 1H), 4,03 (кв., J= 7,0 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,47 (т, J= 7,0 Гц, 3H).

Как показано на стадии 4(a)-ii схемы 4(a), 5-бром-3-этоксипиридин (4,16 г, 19,25 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (5,866 г, 23,10 ммоль) и KOAc (5,668 г, 57,75 ммоль) смешивали в 200 мл диоксане. Смесь дегазировали в течение 1 ч посредством N₂, затем добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий-дихлорметан (162,6 мг, 0,1925 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 16 часов. После охлаждения до К.Т. к смеси добавляли МТВЕ, которую затем пропускали через Florisil®. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением серого твердого вещества, которое растирали с гексаном с получением 3-этоксипиридина-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (соединение 2014, 4,05 г, выход 80%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,43 (д, J= 1,1 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 4,03 (д, J= 7,0 Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,46 (т, J= 7,0 Гц, 3H), 1,37 (с, 12H).

Схема 4(a)

Пример 4(b). Получение N-этил-2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамида (соединение 2016)

Как показано на стадии 4(b)-i схемы 4(b), НАТУ (8,194 г, 2,55 ммоль) и DIPEA (5,570 г, 7,507 мл, 43,10 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-2-метоксипиридин-3-карбоновой кислоты (5 г, 21,55 ммоль) в DMF (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 10 минут, а затем добавляли этанаминхлористоводородную кислоту (1,757 г, 2,196 мл,

21,55 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл).

Органический слой отделяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали

5 хроматографией на силикагеле (градиент 0-2% метанола в дихлорметане) с получением 5-бром-N-этил-2-метоксиникотинамида в виде не совсем белого твердого вещества

(соединение 2015, 3,4 г): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,41 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,20-8,13 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,35-3,23 (м, 2H), 1,11 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

10 Как показано на стадии 4(b)-ii схемы 4(b), в закрытую пробирку помещали бис (дипинаколато)дибор (3,332 г, 13,12 ммоль), дихлорбис(трициклогексилфосфоранил) палладий (484,2 мг, 0,6560 ммоль), KOAc (3,863 г, 39,36 ммоль) и 2-метилтетрагидрофуран (52,46 мл). Смесь дегазировали в течение 10 мин, а затем нагревали на масляной бане в течение 12 ч при 125°C. Завершение реакции определяли с помощью ВЭЖХ. Затем

15 проводили фильтрацию через florisil и концентрирование в вакууме. Затем желтое масло растирали с гексаном, что вызывало осаждение не совсем белого твердого вещества. Его собирали вакуумной фильтрацией и сушили в высоком вакууме до постоянной массы (4,7 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,43 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,35-3,25 (м, 2H), 1,26 (с, 12H), 1,12 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

20 Схема 4(b)

Пример 5. Получение 2-[4-[5-(5,6-диметокси-3-пиридил)-1-оксоизоиндолин-2-ил] пиразол-1-ил]ацетонитрила (соединение 3)

Как показано на стадии 5-i схемы 5, метил-4-бром-2-(бромметил)бензоат (соединение 2018, 2,08 г, 6,75 ммоль; полученное реакцией 1-(4-бром-2-метилфенил)этанона с NBS),

25 1H-пиразол-4-амин (561 мг, 6,75 ммоль) и DIEA (873 мг, 1,18 мл, 6,75 ммоль) объединяли в DMF (7,78 мл) и нагревали при 110°C в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли MeOH (60 мл) и полученное белое кристаллическое твердое вещество собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением 5-бром-2-(1H-пиразол-4-ил)изоиндолин-1-она (соединение 2019, 1,21 г, 4,35 ммоль, выход 64%): ESMS (M+H) 279,99.

30 Как показано на стадии 5-ii схемы 5, 5-бром-2-(1H-пиразол-4-ил)изоиндолин-1-он (1,2 г, 4,32 ммоль) объединяли с карбонатом цезия (1,69 г, 5,18 ммоль) в DMF (10 мл) в закрытой пробирке и через раствор барботировали газообразный азот в течение 5 минут. Добавляли 2-йодацетонитрил (1,08 г, 4,68 мл, 6,47 ммоль) и пробирку закрывали и нагревали до 110°C на масляной бане в течение 18 часов. Добавляли дополнительно

35 йодацетонитрил (0,5 мл) и реакционную смесь нагревали в течение дополнительных 24 часов. Реакционную смесь выливали в $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ и полученное темно-коричневое твердое вещество собирали фильтрацией. Твердое вещество промывали MeOH, а затем диэтиловым эфиром с получением 2-[4-(5-бром-1-оксо-изоиндолин-2-ил)пиразол-1-ил] ацетонитрила (соединение 2020, 920 мг, 2,9 ммоль, выход 67%): ESMS (M+H) 319,04; ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,35 (с, 1H), 7,92 (м, 2H), 7,70 (м, 2H), 5,53 (с, 2H), 4,88 (с, 2H).

40 Как показано на стадии 5-iii схемы 5, 2,3-диметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин [соединение 2021, 376 мг, 1,42 ммоль; полученный реакцией 5-бром-2,3-диметоксипиридина с 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом], 2-[4-(5-бром-1-оксо-изоиндолин-2-ил) пиразол-1-ил]ацетонитрил (450 мг, 1,42 ммоль) и карбонат цезия (925 мг, 2,84 ммоль) отбирали в DMSO (7,5 мл) в закрывающуюся пробирку. Через раствор барботировали газообразный раствор в течение 5 минут, добавляли dppfPdCl_2 (141 мг, 0,17 ммоль) и

емкость закрывали. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 50 мин. После охлаждения смесь выливали в EtOAc/H₂O, полученный темный твердый материал отфильтровывали и органические слои пропускали через слой florisil. Фильтрат концентрировали до твердого состояния при пониженном давлении, осадок
 5 суспендировали в MeOH, и твердое вещество собирали фильтрацией с получением 2-[4-[5-(5,6-диметокси-3-пиридил)-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиразол-1-ил]ацетонитрила в виде твердого вещества (соединение 3, 323 мг, выход 57%): ESMS (M+H) 376,28; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,37 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,91 (с, 3H).

10 **Схема 5**

Пример 6. Получение 2-(4-(5-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-7-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрила (соединение 48)

Как показано на стадии 6-i схемы 6, 2,3-диметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (соединение 2021, 920 мг, 3,47 ммоль), метил-4-бром-2,6-
 15 диметилбензоат (844 мг, 3,47 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,26 г, 6,94 ммоль) отбирали в DMSO (12 мл) в закрывающуюся пробирку. Через раствор барботировали газообразный азот в течение 5 минут, добавляли dppfPdCl₂ (141 мг, 0,174 ммоль) и емкость закрывали.

Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 60 минут в атмосфере азота. После
 20 охлаждения смесь выливали в смесь EtOAc/вода. Органические слои промывали водой, рассолом, пропускали через слой Florisil® и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в MeOH и собирали фильтрацией с получением метил-4-(5,6-диметокси-3-пиридил)-2,6-диметилбензоата (соединение 2022, 310 мг). Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на
 25 силикагеле (0-50% EtOAc/hex) с получением дополнительных 400 мг соединения 2022 (общий выход 710 мг, 2,4 ммоль, выход 68%). Это соединение использовали в последующих реакциях как есть.

Как показано на стадии 6-ii схемы 6, соединение 2022 (710 мг, 2,36 ммоль) растворяли в CCl₄ (20 мл) и добавляли K₂CO₃ (651 мг, 4,71 ммоль), NBS (461 мг, 2,59 ммоль) и
 30 бензоилпероксид (57 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь фильтровали и твердое вещество промывали CCl₄. Фильтрат концентрировали до масла при пониженном давлении и очищали
 35 хроматографией на силикагеле с получением метил-2-(бромметил)-4-(5,6-диметокси-3-пиридил)-6-метилбензоата (соединение 2023, 685 мг, чистота приблизительно 70%). Это соединение использовали в последующих реакциях как есть.

Как показано на стадии 6-iii схемы 6, 1H-пиразол-4-амин (149 мг, 1,79 ммоль), метил-2-(бромметил)-4-(5,6-диметокси-3-пиридил)-6-метилбензоат (680 мг, 1,79 ммоль) и DIEA (231 мг, 312 мкл, 1,79 ммоль) объединяли в DMF (5 мл), нагревали до 90°C в течение 6
 40 часов и позволяли охладиться до комнатной температуры в течение 16 часов.

Реакционную смесь отбирали в смесь EtOAc/вода и органический слой промывали водой, рассолом, сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением пены. Пену перекристаллизовывали в DCM/MeOH. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали DCM и сушили в вакууме с получением 5-(5,6-
 45 диметокси-3-пиридил)-7-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)изоиндолин-1-она (соединение 2024, 115 мг). Фильтрат после перекристаллизации концентрировали при пониженном давлении и осадок очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc/гексан) с получением дополнительных 88 мг соединения 2024 (общий выход 203 мг, 0,66 ммоль,

выход 32%): ESMS (M+H) 351,26; ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 12,83 (с, 1H), 8,10 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,61 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,72 (с, 3H).

Как показано на стадии 6-iv схемы 6, 5-(5,6-диметокси-3-пиридил)-7-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)изоиндолин-1-он (88 мг, 0,25 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) с Cs_2CO_3 (123 мг, 0,38 ммоль). Добавляли 2-бромацетонитрил (45 мг, 0,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли MeOH/ H_2O /EtOAc и полученное белое твердое вещество собирали фильтрацией; промывали последовательно водой, MeOH и Et $_2$ O; и сушили в вакууме с получением 2-(4-(5-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-7-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрила (Соединение 48, 30 мг, 0,077 ммоль, выход 29%): ESMS (M+H) 390,29; ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8,34 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,68-7,53 (м, 2H), 5,53 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,72 (с, 3H).

Схема 6

Пример 7. Получение 2-(4-(7-хлор-5-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрила (соединение 58)

Как показано на стадии 7-i схемы 7, 2,3-диметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (503 мг, 1,9 ммоль), метил 4-бром-2-хлор-6-метил-бензоат (500 мг, 1,9 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,24 г, 3,8 ммоль) объединяли в DMSO (7 мл) в закрывающейся пробирке. Через раствор барботировали газообразный азот в течение 5 минут, добавляли dppfPdCl_2 (78 мг, 0,1 ммоль) и емкость закрывали. Реакционную смесь нагревали при 90°C в 60 минут в атмосфере азота. После охлаждения смесь выливали в смесь EtOAc/вода. Органический слой промывали водой, рассолом, пропускали через слой Florisil®, и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/гексан) с получением метил-2-хлор-4-(5,6-диметокси-3-пиридил)-6-метилбензоата (соединение 2025, 367 мг, 1,14 ммоль, выход 60%): ESMS (M+H) 322,12.

Как показано на стадии 7-ii схемы 7, метил 2-хлор-4-(5,6-диметокси-3-пиридил)-6-метилбензоат (365 мг, 1,13 ммоль) растворяли в CCl_4 (20 мл) и добавляли NBS (162 мг, 0,907 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником 3 часов, после чего добавляли K_2CO_3 (150 мг) и дополнительный NBS (60 мг). Реакционную смесь нагревали в течение дополнительных 6 часов. В это время анализ ВЭЖХ показал, что приблизительно 30% исходного материала (соединение 2025) конвертировалось в соединение 2026. Добавляли дополнительный NBS (60 мг) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение дополнительных 6 часов, а затем смеси позволяли стоять при комнатной температуре в течение ночи. После этого анализ ВЭЖХ показал, что приблизительно 50% исходного материала конвертировалось в продукт. Реакционную смесь фильтровали, промывали CCl_4 , и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(4-(7-хлор-5-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрила (соединение 2026) в виде масла, которое использовали в последующих реакциях как есть.

Как показано на стадии 7-iii схемы 7, соединение 2026, полученное на стадии 7-ii, растворяли в DMF (5 мл) и добавляли 2-(4-аминопиразол-1-ил)ацетонитрил (100 мг, 0,82 ммоль) и DIEA (226 мг, 304 мкл, 1,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 4 часов, охлаждали до комнатной температуры и позволяли стоять в течение ночи. Смесь выливали в смесь EtOAc/вода (1:1 160 мл). Органический слой промывали

водой, сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением осадка, который застывал после обработки MeOH (20 мл). Твердое вещество собирали фильтрацией, отбирали в EtOAc (30 мл) и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником. После охлаждения до комнатной температуры

5 кристаллический продукт собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением 2-(4-(7-хлор-5-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрила (соединение 58, 68 мг, 0,17 ммоль, выход 15%): ESMS (M+H) 410,3; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,36 (с, 1H), 8,16 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,69 (с, 1H),

10 5,56 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,92 (с, 3H).

Схема 7

Пример 8. Получение 2-(4-(2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-5-оксо-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(7H)-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрила (соединение 25)

Как показано на стадии 8-i схемы 8, согласно методике из публикации международной патентной заявки № WO2006/095159, смесь этил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (5,92 г, 32,6 ммоль) в оксихлориде фосфора (45 мл) нагревали при 90°C в течение 1 часа. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при

15 пониженном давлении и к осадку добавляли ледяную воду, а затем добавляли 28% гидроксид аммония для доведения pH до 7. Полученное белое твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и сушили в высоком вакууме с получением этил-6-хлор-

20 2-метилникотината (соединение 2027, 6,18 г, выход 94,7%): ESMS (M+1) 200,19; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,18 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,40 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 2,84 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,4, 3H).

Как показано на стадии 8-ii схемы 8, смесь этил-6-хлор-2-метилпиридин-3-карбоксилата (соединение 2027, 4,0 г, 20 ммоль), 2,3-диметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (соединение 2021, 5,84 г, 22 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,15 г, 1 ммоль), и карбоната натрия (6,37 г, 60 ммоль) в смеси ацетонитрил/вода (3:1, 90 мл) нагревали при 90°C в атмосфере азота в течение 4 часов. После охлаждения летучие вещества удаляли при пониженном давлении и осадок растворяли в DCM. После

30 промывания водой органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc/гексан) с получением этил-5',6'-диметокси-6-метил-2,3'-бипиридин-5-карбоксилата (соединение 2028, 5,8 г, выход 95,7%): ESMS (M+1) 303,41;

35 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,32 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Как показано на стадии 8-iii схемы 8, к раствору соединения 2029 (4,4 г, 14,6 ммоль) в CCl₄ (75 мл) добавляли 2,2'-азобис(изобутиронитрил) (AIBN, 239 мг, 1,46 ммоль) и

40 NBS (1,7 г, 9,55 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Осадок очищали хроматографией на силикагеле (20% EtOAc/гексан) с получением смеси исходного материала и этил-5',6'-диметокси-6-бромметил-2,3'-бипиридин-5-карбоксилата (соединение 2029, 4,44 г, чистота приблизительно 60%): ESMS (M+1) 381,4, 383,19.

45 Продукт использовали как есть при последующих реакциях.

Как показано на стадии 8-iv схемы 8, раствор указанной выше смеси (соединение 2029, 2,2 г, чистота приблизительно 60%) в DMF (40 мл) при 0°C капельно добавляли в течение 2 часов к суспензии 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрила (844 мг, 6,9

ммоль) и карбоната натрия (732 мг, 6,9 ммоль) в DMF (20 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов и нагревали при 80°C в течение 15 часов. Добавляли дополнительный карбонат натрия (732 мг) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение дополнительных 7 часов. После
 5 охлаждения смесь выливали в воду, и образовывался осадок. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали метил-трет-бутиловым эфиром и сушили в высоком вакууме с получением 2-(4-(2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-5-оксо-5Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6
 (7Н)-ил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетонитрила (соединение 25, 450 мг).

Схема 8

10 Пример 9. Получение 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-4-метокси-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-б]пиридин-5-она (соединение 88)

Как показано на стадии 9-і схемы 9, этил-4,6-дигидрокси-2-метилпиридин-3-карбоксилат (Accla Biochem Inc.) суспендировали в 50 мл POCl₃ и нагревали до 90°C в
 15 атмосфере азота в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. К темному маслу при перемешивании добавляли лед, а затем добавляли этилацетат и воду. Органические слои промывали водой, рассолом и сушили над сульфатом натрия. После фильтрации летучие вещества удаляли при
 20 пониженном давлении и неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением этил-4,6-дихлор-2-метилникотината в виде светло-желтого масла (соединение 2030, выход 62%): ESMS (M+H) 234/236/238; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,27 (с, 1H), 4,4 (кварт., 2H), 2,55 с, 3H), 1,41 (т, 3H).

Как показано на стадии 9-ii схемы 9, соединение 2030 (500 мг, 2,14 ммоль) и 2,3-
 25 диметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (соединение 2021, 566 мг, 2,14 ммоль) растворяли в 10 мл DME и продували азотом в течение 5 минут. Добавляли тетракистрифенилфосфинпалладий(0) (250 мг, 0,2136 ммоль) при продолжении потока азота. Добавляли раствор насыщенного водного 2 М K₂CO₃ (2,2
 мл) (после продувания азотом) и смесь нагревали до 70°C в течение 1,5 часов. Летучие
 30 вещества удаляли при пониженном давлении и осадок растирали с водой и 2 мл 1,0н HCl. Образовывался осадок, который распределяли между EtOAc и водой. Органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом натрия, и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (DCM - 25% EtOAc/DCM) с получением этил-4-хлор-5',6'-диметокси-6-
 35 метил-2,3'-бипиридин-5-карбоксилата (соединение 2031, 650 мг, выход 90%) светло-бежевого твердого вещества: ESMS (M+1) 337/339; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,26 (д, 1H J=2 Гц), 7,77 (д, 1H, J=2 Гц), 7,56 (с, 1H), 4,48 (кварт., 2H), 4,08 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 1,43 (т, 3H).

Как показано на стадии 9-iii схемы 9, соединение 2031 (650 мг, 1,93 ммоль) растворяли в безводном метаноле и к нему добавляли 3,0 свежеприготовленного 2,54 М метоксида
 40 натрия. Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 60°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры летучие вещества удаляли при пониженном давлении и осадок распределяли между водой и EtOAc. Органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и летучие
 45 вещества удаляли при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле дала этил-4,5',6'-триметокси-6-метил-2,3'-бипиридин-5-карбоксилат (соединение 2032, 200 мг, выход 32%) в виде не совсем белого твердого вещества: ESMS (M+1) 319; ¹H

ЯМР (CDCl_3) δ 8,23 (д, 1H, $J=2\text{Гц}$), 7,8 (д, 1H, $J=2\text{Гц}$), 7,06 (с, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,94 (с, 3H).

Как показано на стадии 9-iv схемы 9, соединение 2032 (200 мг, 0,628 ммоль) и NBS (112 мг, 0,63 ммоль) добавляли к 15 мл CCl_4 и раствор продували азотом в течение 5 минут. Добавляли бензоилпероксид (20 моль%) и реакционную смесь нагревали при 65°C в атмосфере азота в течение 16 часов. Добавляли дополнительный эквивалент NBS и 0,3 эквивалента бензоилпероксида и нагревание продолжали в течение дополнительного часа. Добавляли карбонат калия (1,0 г) в качестве реагента для удаления кислоты и нагревание продолжали в течение дополнительных 24 часов. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через слой ваты и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Осадок отбирали в DCM и пропускали через слой силикагеля, а затем элюировали дополнительным DCM. Элюирование EtOAc привело к неочищенному продукту, который далее очищали хроматографией на силикагеле (DCM - 1:1 EtOAc/DCM) с получением этил 6-(бромметил)-4,5',6'-триметокси-2,3'-бипиридин-5-карбоксилата (соединение 2033, 87 мг белого твердого вещества) ESMS ($M+1$) 397/399.

Как показано на стадии 9-v схемы 9, соединение 2033 (100 мг, 0,252 ммоль), 1-(2,2,2-трифторэтил)-4-аминопиразол (42 мг, 0,25 ммоль) и DIEA (65 мг, 0,5 ммоль) растворяли в 4 мл DMF и нагревали в течение 3 часов при 110°C. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт пропускали через слой силикагеля, а затем элюировали 5% EtOH/EtOAc. Очистка фильтрата хроматографией на силикагеле (5% MeOH/DCM - 7,5% MeOH/DCM) дала 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-4-метокси-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (соединение 88, 11 мг, выход 9%) в виде бежевого твердого вещества: ESMS ($M+1$) 450.

Схема 9

Пример 10. Получение 4-хлор-2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 82) и 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-4-этил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 182)

Как показано на стадиях 10-i и 10-ii схемы 10, соединение 2031 конвертировали в соединение 82 аналогично конвертированию соединения 2032 в соединение 88.

Как показано на стадии 10-iii схемы 10, 4-хлор-2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (соединение 82, 75 мг, 0,165 ммоль) и дегазированный раствор 2 М водного раствора карбоната натрия (826 мкл, 1,65 ммоль) суспендировали в 10 мл толуола. Реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут и добавляли тетракистрифенилфосфинпалладий(0) (38 мг, 0,033 ммоль), а затем добавляли 2 М раствор триэтилбората в THF (992 мкл, 1,0 ммоль). Реакционную емкость закрывали и нагревали в течение 14 часов при 80°C. Реакционную смесь охлаждали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Осадок растворяли в EtOAc/DCM 1:1 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали препаративной тонкослойной хроматографией с получением 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-4-этил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 182, 1,1 мг): ESMS ($M+1$) 448.

Схема 10

Пример 11. Получение 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-3-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)

-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (соединение 238)

Как показано на стадии 11-*i* схемы 11, 2,5-диметилникотиновую кислоту (соединение 2034, 519 мг, 3,43 ммоль) растворяли в 1,1,1-триэтоксигтане (5,57 г, 6,29 мл, 34,3 ммоль) в емкости для обработки микроволновым излучением. Реакционную смесь нагревали до 150°C в течение 5 минут. После разбавления 30 мл DCM, органические слои промывали 10 мл насыщенного NaHCO₃. Органический слой пропускали через фазовый разделитель, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2,5-диметилникотината (соединение 2035, 390 мг, выход 63%) в виде желтого масла:

ESMS (M+1) 179,89; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (д, J= 1,9 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,31 (кв., J= 7,1 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Как показано на стадии 11-*ii* схемы 11, соединение 2035 (354 мг, 1,98 ммоль) и 1,3,5-трихлор-1,3,5-триазиан-2,4,6-трион (689 мг, 2,96 ммоль) объединяли в DCM (1,8 мл). После перемешивания в течение 18 часов при комнатной температуре смесь разбавляли насыщенным карбонатом натрия и дихлорметаном, по 20 мл каждого. Органические слои разделяли, промывали насыщенным карбонатом натрия, промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(хлорметил)-5-метилникотината (соединение 2036, 465 мг) в виде светло-желтого масла: ESMS (M+1) 213,86.

Как показано на стадии 11-*iii* схемы 11, соединение 2036 (465 мг, 2,18 ммоль) помещали в емкость объемом 40 мл, разбавляли DCM (4,35 мл) и добавляли 3-хлорбензолкарбопероксоевую кислоту (m-CPBA, 551 мг, 2,39 ммоль) при комнатной температуре при перемешивании. Через 18 часов смесь разбавляли 30 мл DCM, промывали насыщенным карбонатом натрия (3×5 мл) и промывали рассолом. Органические слои пропускали через фазовый разделитель и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением этил-2-(хлорметил)-3-(этоксикарбонил)-5-метилпиридин-1-оксида (соединение 2037, 318 мг, 1,38 ммоль, выход 63%): ESMS (M+1) 230,14. Этот материал использовали как есть в последующих реакциях.

Как показано на стадии 11-*iv* схемы 11, соединение 2037 (318 мг, 1,385 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора (4,25 г, 2,58 мл, 27,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в атмосфере азота в течение 18 часов. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении, разбавляли 5 мл DCM, и промывали 5 мл воды. Органические слои пропускали через фазовый разделитель и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле дала этил-6-хлор-2-(хлорметил)-5-метилникотинат (соединение 2038, 78 мг, 0,314 ммоль, 22,7%): ESMS (M+1) 248,17; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,29 (с, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,51-4,23 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,35 (т, J= 7,1 Гц, 3H).

Как показано на стадии 11-*v* схемы 11, соединение 2038 (76 мг, 0,306 ммоль) растворяли в 1 мл DMF и капельно добавляли к перемешиваемому раствору 1Н-пиразол-4-амина (63,6 мг, 0,766 ммоль) и DIEA (59,4 мг, 801 мкл, 0,46 ммоль) в 1 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем нагревали в течение ночи при 80°C. После добавления 10 мл метанола смеси позволяли охладиться с получением твердого вещества. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали 3 мл метанола. Твердое вещество сушили в течение ночи в высоком вакууме с получением 2-хлор-3-метил-6-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (соединение 2039, 35 мг, 0,141 ммоль, выход 46%). ESMS (M+1) 249,08.

Как показано на стадии 11-*vi* схемы 11, 2,3-диметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксaborолан-2-ил)пиридин (Соединение 2028, 45 мг, 0,169 ммоль), 1 М карбонат натрия (281 мкл, 0,281 ммоль) и соединение 2039 (35 мг, 0,141 ммоль) отбирали в 3 мл DMF в виде взвеси. Смесь дегазировали азотом в течение 30 минут и добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (32,5 мг, 0,028 ммоль). Смесь дегазировали азотом в течение дополнительных 5 минут, а затем нагревали в течение 18 часов при 80°C в закрытой емкости. Добавляли дополнительный метанол, а затем разбавляли DCM. Органические слои промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 , пропускали через фазовый разделитель и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния. Продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-90% ацетонитрил/вода) с получением 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-3-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 238, 18,8 мг, 0,052 ммоль, выход 37%); ESMS ($\text{M}+1$) 352,26; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (д, $J=11,8$ Гц, 3H), 7,97 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 2,54 (с, 3H).

Схема 11

Пример 12. Получение 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-4-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 135)

Как показано на стадии 12-й схемы 12, к дегазированной смеси соединения 2021 (111 мг, 0,42 ммоль), карбоната натрия (97 мг, 0,91 ммоль) и 2-хлор-4-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 2040, 104 мг, 0,42 ммоль; полученного из этил-6-хлор-2-(хлорметил)-4-метилникотината аналогично получению соединения 2039 на стадии 11-й примера 11) в смеси DMF/ацетонитрил/вода (1:1:0,5) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь нагревали в закрытой пробирке при 90°C в течение 48 часов. Добавляли воду (5 мл) и смесь перемешивали при К.Т. в течение 30 минут. После фильтрации собранное твердое вещество промывали MeOH и EtOAc, обрабатывали ультразвуком в EtOAc, а затем собирали фильтрацией с получением 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-4-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 135, 100 мг, выход 66%) в виде светло-зеленого твердого вещества: ESMS ($\text{M}+\text{H}$) 352,4; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,88 (с, 1H), 8,54 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,29-7,66 (м, 4H), 4,90 (с, 2H), 3,93 (д, $J=10,5$ Гц, 6H), 2,72 (с, 3H).

Схема 12

Пример 13. Получение 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-4-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 2043)

Как показано на стадии 13-й схемы 13, этил-6-хлор-2-(хлорметил)-4-метилникотинат (соединение 2041, 5,11 г, 20,6 ммоль; полученное из 2,5-диметилникотиновой кислоты аналогично получению соединения 2038 в примере 11), растворяли в метаноле (30,6 мл). Добавляли 7 М аммиак/MeOH (21,3 мл, 149 ммоль), а затем добавляли гидроксид аммония (18,7 г, 20,8 мл, 533 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, и осадок, который образовывался, собирали фильтрацией и сушили в высоком вакууме с получением 2-хлор-4-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 2042, 2,6 г, 14,2 ммоль, выход 69%): ESMS ($\text{M}+1$) 183,29; ^1H NMR (300 МГц, CDCl_3) δ 8,74 (с, 1H), 7,44 (д, $J=0,5$ Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 2,60 (с, 3H).

Как показано на стадии 13-й схемы 13, 2-хлор-4-метил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он (2,54 г, 13,91 ммоль), 1 М карбонат натрия (27,82 ммоль) и 2,3-диметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)пиридин (4,43 г, 16,7 ммоль) суспендировали в DMF (216 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 30

минут. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,607 г, 1,391 ммоль) и продувание азотом продолжали в течение дополнительных 5 минут. Затем реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли 1 л этилацетата и 350 мл насыщенного NaHCO_3 . В делительной воронке образовывался осадок, который собирали фильтрацией и промывали EtOAc , водой и этиловым эфиром. Высушивание твердого вещества в течение ночи в высоком вакууме дало 2-(5,6-диметокси-3-пиридил)-4-метил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он (соединение 2043, 3,82 г, 13,38 ммоль, выход 96%): ESMS (M+H) 286,29; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 (с, 1H), 8,49 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,06-7,82 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 2,67 (с, 3H).

Схема 13

Пример 14. Получение 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-6-(5-метилтиофен-2-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 252)

Как показано на стадии 14-й схемы 14, 2-(5,6-диметокси-3-пиридил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он (соединение 2044, 100 мг, 0,37 ммоль; полученный аминолизом соединения 2029, как показано на стадии 13-й примера 13), 2-йод-5-метилтиофен (99 мг, 54 мкл, 0,44 ммоль) и карбонат цезия (240 мг, 0,737 ммоль) отвешивали в небольшую пробирку с навинчивающейся крышкой. Реакционную смесь продували азотом в течение 15 минут. Добавляли CuI (14,0 мг, 0,074 ммоль) и $\text{N,N}'$ -диметилэтан-1,2-диамин (6,5 мг, 7,8 мкл, 0,073 ммоль) и продувание азотом продолжали в течение дополнительных 5 минут. Пробирку закрывали и содержимое нагревали при 100°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли 20 мл воды и осадок собирали фильтрацией. Твердое вещество промывали водой, промывали метанолом, а затем отбирали в 6 мл DMSO . Очистка обращенно-фазовой ВЭЖХ дала 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-6-(5-метилтиофен-2-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (соединение 252, 31,6 мг, 0,084 ммоль, выход 23%): ESMS (M+H) 368,01; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,30-8,12 (м, 2H), 7,99 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,73 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=3,7, 1,1 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,42 (д, J=0,7 Гц, 3H).

Схема 14

Пример 15. Получение 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-7,7-диметил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 311)

Как показано на стадии 15-й схемы 15, к раствору 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 115, 20 мг, 0,047 ммоль, полученного реакцией соединения 2029 с 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-амином аналогично тому, как показано в примере 8) в DMF (500 мкл) добавляли йодметан (17 мг, 0,119 ммоль), а затем NaN (6 мг, 60% масс./масс. в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (1 мл) и экстрагировали DCM (3×2 мл). Органические слои концентрировали и неочищенный осадок очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (100% EtOAc) с получением 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-7,7-диметил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 346, 11,2 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества: ESMS (M+H) 447,87; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,45 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,24-8,08 (м, 2H), 7,84 (дд, J=19,0, 4,1 Гц, 3H), 4,75 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,08 (т, J=17,3 Гц, 6H), 1,72 (с, 6H).

Схема 15

Пример 16. Получение (5)-2-(6-этокси-5-метоксипиридин-3-ил)-7-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 354) и (R)-2-(6-этокси-5-метоксипиридин-3-ил)-7-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 355)

Как показано на стадии 16-i схемы 16, к раствору 2,2,2-трифторэтанола (26,54 г, 19,33 мл, 265 ммоль) и пиридина (20,99 г, 21,46 мл, 265 ммоль) в DCM (120 мл) при 0°C добавляли раствор трифторметилсульфонилтрифторметансульфоната (74,85 г, 44,6 мл, 265 ммоль) в DCM (150 мл) через капельную воронку в течение 45 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 минут после завершения добавления, а затем гасили водой (400 мл). Органические слои промывали водой (400 мл), сушили над $MgSO_4$ и фильтровали с получением 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (соединение 2045), который использовали как есть. Как показано на стадии 16-ii схемы 16, раствор соединения 2045 добавляли в течение 25 мин к раствору 4-нитро-1H-пиразола (25 г, 221,1 ммоль) в DMF (200 мл) с K_2CO_3 (61,11 г, 442,2 ммоль), охлажденному на ледяной бане. После завершения добавления охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 16 часов. Органические слои промывали водой (500 мл) и водный слой экстрагировали DCM (150 мл). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный содержащий DMF концентрат разбавляли 1:1 EtOAc:гексан (500 мл), промывали водой (3×250 мл), рассолом (200 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразола (соединение 2046, 40,4 г, 207,1 ммоль, выход 93,65%) в виде коричневатого желтого твердого вещества: 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ 8,31 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 4,79 (кв., J=9 Гц, 2H).

Как показано на стадии 16-iii схемы 16, к раствору соединения 2046 (40,4 г, 207,1 ммоль) в EtOH (600 мл) в колбе Парра добавляли палладий (10 г, 9,397 ммоль) (Pd/C, 10 масс.% в расчете на сухую массу, влажный, типа Degussa). Смесь помещали под давление 50 фунт/кв. дюйм (0,34 МПа) газообразного водорода и встряхивали при 23°C в течение 40 минут. Реакционную смесь пропускали через 0,22-мкм PES-мембрану Corning и фильтрат концентрировали с получением 1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-амин (соединение 2047, 33,94 г, 205,6 ммоль, выход 99,24%) в виде прозрачного красноватого масла: 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ 7,26 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,59 (кв., J=9 Гц, 2H), 2,95 (шир.с, 2H). ESMS (M+H) 165,97.

Как показано на стадии 16-iv схемы 16, к соединению 2047 (7,16 г, 43,36 ммоль) в THF (204,6 мл) при 23°C добавляли фуоро[3,4-b]пиридин-5,7-дион (6,465 г, 43,36 ммоль), а затем добавляли DMAP (52,97 мг, 0,4336 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C. Через 3 часа добавляли уксусный ангидрид (8,853 г, 8,182 мл, 86,72 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение дополнительных 1,5 часов. После охлаждения реакционную смесь концентрировали и осадок распределяли между DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (по 100 мл каждый). Водный слой экстрагировали DCM (50 мл) и объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок перекристаллизовывали из горячей смеси EtOAc/гексан с получением 6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5,7(6H)-диона (соединение 2048, 6,07 г, 20,49 ммоль, 47,27%) в виде

желтых игл: ESMS (M+H) 297,23; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 9,05 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,26 (м, 1H), 7,70 (м, 1H), 4,79 (кв., $J=9$ Гц, 2H).

Как показано на стадии 16-v схемы 16, к соединению 2048 (5,69 г, 19,21 ммоль) в THF (500 мл) при -78°C в атмосфере азота медленно добавляли метиловый бромид магния (16,95 г, 16,46 мл 1,4 М раствора в 1:3 THF:толуол, 23,05 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при -78°C реакционную смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение дополнительного 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл). После перемешивания в течение 15 минут смесь частично концентрировали при пониженном давлении и распределяли между водой (150 мл) и EtOAc (200 мл). Органические слои промывали рассолом (150 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением 7-гидрокси-7-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 2049, 5,77 г, 18,48 ммоль, выход 96,2%) в виде желтого твердого вещества: ESMS (M+H) 313,23; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 8,73 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 4,73 (кв., $J=9$ Гц, 2H), 1,84 (с, 3H).

Как показано на стадии 16-vi схемы 16, к соединению 2049 (5,77 г, 18,48 ммоль) в DCM (170 мл) при 23°C добавляли Et_3N (7,48 г, 10,30 мл, 73,9 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (MsCl , 3,18 г, 2,15 мл, 27,7 ммоль). После перемешивания в течение 20 минут добавляли EtOH (6 мл) и перемешивание продолжали в течение 10 минут, чтобы погасить какой-либо избыток MsCl . Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO_3 (300 мл) и DCM (50 мл). Водный слой экстрагировали DCM (150 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и объединяли с EtOH (200 мл). Полученный раствор (содержавший 7-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он, соединение 2050) концентрировали при пониженном давлении до приблизительно 100 мл и разбавляли дополнительным EtOH (250 мл). Добавляли Pd/C (10 масс.% в расчете на сухую массу, влажный, типа Degussa, 2,85 г) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 часа, как показано на стадии 16-vii схемы 16. Анализ показал неполное конвертирование исходного материала в продукт, так что смесь фильтровали, обрабатывали свежим катализатором (3,0 г), затем перемешивали в атмосфере водорода в течение 90 минут при 23°C . Катализатор удаляли фильтрацией и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 7-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 2051, 5,532 г, 18,67 ммоль, выход 100%): ESMS (M+H) 297,23; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 8,80 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,47 (м, 1H), 4,98 (кв., $J=6$ Гц, 1H), 4,76 (кв., $J=9$ Гц, 2H), 1,70 (д, $J=6$ Гц, 3H). Анализ ЯМР показал небольшое количество перевосстановленного материала, но неочищенный продукт использовали как есть в последующих реакциях.

Как показано на стадии 16-viii схемы 16, к раствору соединения 2051 (5,532 г, 18,67 ммоль) в CHCl_3 (58,20 мл) добавляли m-CPBA (6,903 г, 28,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 суток. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным NaHCO_3 и DCM (по 100 мл каждого) и водный слой экстрагировали DCM (100 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (0-15% MeOH в DCM) с получением 7-метил-5-оксо-6-(1-

(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-оксида (соединение 2052, 3,47 г, 11,11 ммоль, выход 59,5%) в виде белого твердого вещества:

ESMS (M+H) 313,23; ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,50 (дд, J=3,6 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,94 (д, J=9 Гц, 1H), 7,69 (т, J=6 Гц, 1H), 5,36 (кв., J=6 Гц, 1H), 5,00 (кв., J=9 Гц, 2H), 1,74 (д, J=6 Гц, 3H).

Как показано на стадии 16-й схемы 16, к соединению 2052 (3,47 г, 11,11 ммоль) в CHCl₃ (10 мл) при 85°C добавляли POCl₃ (17,04 г, 10,36 мл, 111 ммоль). После 2,5 часов при 85°C, реакционную смесь обрабатывали толуолом (30 мл), а затем концентрировали с получением темно-фиолетового прозрачного масла, которое распределяли между DCM и насыщенным водным NaHCO₃ (по 300 мл каждого). Наблюдали нерастворимый темный материал. Водный слой экстрагировали DCM (3×150 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (0-80% EtOAc в гексане) с получением 2-хлор-7-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 2053, 1,20 г, 3,64 ммоль, выход 32,8%) в виде желто-коричневого твердого вещества: ESMS (M+H) 331,19; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 8,26 (с, 1H), 8,13 (д, J=9 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,50 (д, J=9 Гц, 1H), 4,95 (кв., J=6 Гц, 1H), 4,75 (кв., J=9 Гц, 2H), 1,70 (д, J=6 Гц, 3H).

Как показано на стадии 16-х схемы 16, к соединению 2053 (366 мг, 1,107 ммоль), 2-этоксипиридин-3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридину (371 мг, 1,328 ммоль), Na₂CO₃ (352 мг, 3,32 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (64 мг, 0,055 ммоль) добавляли DMF (12 мл), а затем воду (3 мл). Из реакционной емкости выкачивали воздух, помещали ее в атмосферу водорода и нагревали до 100°C (песочная баня). Через 18 часов реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой (по 100 мл каждого). Органические слои промывали водой (2×80 мл), рассолом (80 мл) сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок растворяли в горячем EtOAc (20 мл), а затем обрабатывали гексаном (20 мл). После стояния при 23°C в течение 2,5 ч полученный осадок собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением смеси (S)-2-(6-этоксипиридин-3-ил)-7-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 354) и (R)-2-(6-этоксипиридин-3-ил)-7-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 355) (347 мг, 0,7583 ммоль, 68,50%) в виде не совсем белых игл: ESMS (M+H) 448,39; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 8,44 (д, J=3 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,22 (д, J=9 Гц, 1H), 7,93 (д, J=3 Гц, 1H), 7,86 (д, J=9 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 5,03 (кв., J=6 Гц, 1H), 4,77 (кв., J=9 Гц, 2H), 4,61 (кв., J=6 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 1,76 (д, J=6 Гц, 3H), 1,52 (т, J=6 Гц, 3H). Эти два соединения разделяли сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Whelk-O-1® (Regis Technologies, Inc.) с использованием DMF в качестве модификатора с получением отдельных энантиомеров.

Схема 16

Пример 17. Получение 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-7-метокси-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 256)

Как показано на стадии 17-й схемы 17, к 6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5,7(6H)-диону (соединение 2048, 2,32 г, 7,832 ммоль) в AcOH

(30 мл) при 23°C добавляли Zn (2,561 г, 39,16 ммоль). После перемешивания в течение 20 минут при 23°C реакционную смесь фильтровали через стеклообразную фритту, и фильтрат концентрировали. Осадок растворяли/суспендировали в горячем EtOH (40 мл). Полученную смесь охлаждали, обрабатывали Et₂O (50 мл). Полученный осадок

собирали фильтрацией и маточную жидкость концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из горячего EtOH (20 мл) и Et₂O с получением дополнительного 7-гидрокси-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 2055, всего 1,61 г) в виде желтого твердого вещества: ESMS (M+H) 299,26; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 8,83 (дд, J=3, 6 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,15 (дд, J=3,9 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,61 (дд, J=6, 9 Гц, 1H), 7,13 (д, J=9 Гц, 1H), 6,21 (д, J=9 Гц, 1H), 5,20 (кв., J=9 Гц, 2H).

Как показано на стадии 17-ii схемы 17, к раствору/суспензии соединения 2055 (1,16 г, 3,890 ммоль) в DCM (20 мл) и THF (10 мл) при 23°C добавляли TEA (1,58 г, 2,17 мл, 15,56 ммоль), а затем MsCl (668 мг, 452 мкл, 5,84 ммоль). Исходный материал переходил в раствор в течение 10 минут. Через 1 час добавляли метанол (10 мл). После перемешивания в течение дополнительных 2 часов, смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок распределяли между DCM и насыщенным водным NaHCO₃ (по 100 мл каждого) и водный слой экстрагировали DCM (50 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (0-100% EtOAc в гексане) с получением 7-метокси-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 2056, 0,82 г, 2,63 ммоль, выход 67,5%) в виде белого твердого вещества: ESMS (M+H) 313,29; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 8,89 (дд, J=3, 6 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,19 (дд, J=3,9 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,54 (дд, J=6,9 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,76 (кв., J=9 Гц, 2H), 3,12 (с, 3H).

Как показано на стадии 17-iii схемы 17, к раствору соединения 2056 (0,82 г, 2,63 ммоль) в CHCl₃ (10 мл) добавляли mCPBA (777 мг, 3,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 5 минут, нагревали до 59°C (песочная баня), перемешивали при 59°C в течение 24 часов, а затем при 23°C в течение дополнительных 3 суток. Очистка хроматографией на силикагеле среднего давления (0-15% MeOH в DCM) дала 7-метокси-5-оксо-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-оксид (соединение 2057, 628 мг, 1,91 ммоль, выход 73%) в виде белого твердого вещества: ESMS (M+H) 329,23; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 8,49 (дд, J=2,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,71 (м, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,21 (кв., J=9 Гц, 2H), 3,18 (с, 3H).

Как показано на стадии 17-iv схемы 17, к соединению 2057 (620 мг, 1,89 ммоль) добавляли CHCl₃ (3,5 мл), а затем добавляли POCl₃ (5,79 г, 3,52 мл, 37,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C (песочная баня). Через 1,8 часов добавляли толуол (10 мл), а затем раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления избыточного POCl₃. Осадок распределяли между DCM и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (по 100 мл каждого) и водный слой экстрагировали DCM (50 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и осадок очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (0-65% EtOAc в гексане) с получением 2-хлор-7-метокси-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 2058, 275

мг, 0,79 ммоль, выход 42%) в виде прозрачного масла: ESMS (M+H) 347,18; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 8,23 (с, 1H), 8,13 (д, J=9 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,57 (д, J=9 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,76 (кв., J=9 Гц, 2H), 3,18 (с, 3H).

Как показано на стадии 17-в схемы 17, к соединению 2058 (293 мг, 0,85 ммоль), 2,3-диметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридину (269 мг, 1,01 ммоль), Na₂CO₃ (179 мг, 1,69 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (98 мг, 0,085 ммоль) добавляли DMF (10 мл), а затем добавляли воду (2 мл). Из реакционной емкости откачивали воздух, помещали в атмосферу азота, затем нагревали до 110°C (песочная баня). Через 16 часов реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой (по 100 мл каждого).

Органические слои промывали водой (70 мл), рассолом (70 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок растворяли/суспендировали в EtOAc (7 мл) и нагревали при вихревом перемешивании на водяной бане при 50°C в течение 40 минут. Полученную смесь обрабатывали гексаном (5 мл) и подвергали вихревому перемешиванию в течение дополнительных 5 минут при 50°C.

После охлаждения до 23°C, полученное твердое вещество собирали фильтрацией и промывали 1:1 (EtOAc:гексан, 5 мл) с получением 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-7-метокси-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]

пиридин-5-она (соединение 256) в виде смеси энантиомеров: ESMS (M+H) 450,44; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 8,57 (д, J=3 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,27 (с, 2H), 7,99 (д, J=3 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,22 (кв., J=9 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,13 (с, 3H).

Схема 17

Пример 18. Получение 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-7-(2-метоксиэтокси)-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 336)

Как показано на стадии 18-i схемы 18, к 7-гидрокси-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-ону (соединение 2055, 4,35 г, 14,6 ммоль) в CHCl₃ (80 мл) и MeOH (40 мл) добавляли mCPBA (5,39 г, 21,9 ммоль).

После перемешивания в течение 24 часов добавляли дополнительный mCPBA (1,26 г, 7,30 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 16 часов, полученный осадок собирали фильтрацией и промывали DCM (10 мл) и Et₂O (20 мл) с получением 7-гидрокси-5-оксо-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-оксида (соединение 2059, 2,49 г) в виде белого твердого вещества:

ESMS (M+H) 315,25; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 8,44 (д, J=6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,43 (д, J=9 Гц, 1H), 6,41 (д, J=9 Гц, 1H), 5,20 (кв., J=9 Гц, 2H).

Как показано на стадии 18-ii схемы 18, к соединению 2059 (312 мг, 0,99 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли K₂CO₃ (686 мг, 4,96 ммоль), а затем добавляли POCl₃ (761 мг, 463 мкл, 4,96 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 24 часов, а затем фильтровали через стеклообразную фритту. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а затем распределяли между DCM (60 мл), водой (10 мл) и насыщенным водным NaHCO₃ (50 мл). Водный слой экстрагировали DCM (50 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄),

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (0-60% EtOAc в гексане) с получением 2,7-дихлор-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 2060, 150 мг, 0,43 ммоль, 43%) в виде белого твердого

вещества: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 8,14 (с, 1H), 8,07 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,51 (д, $J=9$ Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,69 (кв., $J=9$ Гц, 2H).

Как показано на стадии 18-ii схемы 18, к соединению 2060 (180 мг, 0,5127 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли 2,3-диметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин (соединение 2021, 163 мг, 0,62 ммоль), Na_2CO_3 (217 мг, 2,05 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 мг, 0,026 ммоль) и 2-метоксиэтанол (1,5 мл, 19,0 ммоль). Из реакционной емкости откачивали воздух, помещали ее в атмосферу азота, а затем нагревали до 100°C (песочная баня). Через 16 часов реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой (по 100 мл каждого). Органические слои концентрировали при пониженном давлении и осадок растворяли в DMSO (5 мл) и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-90% водный MeCN с 0,1% буфером TFA) с получением 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-7-(2-метоксиэтокси)-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 336, 55 мг) в виде белого лиофилизата: ESMS (M+H) 494,39; ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 8,50 (д, $J=3$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22 (д, $J=9$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=9$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=3$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,99 (кв., $J=9$ Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,66 (м, 1H), 3,53 (м, 3H), 3,29 (с, 3H).

Схема 18

Пример 19. Получение метил-2-(2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-5-оксо-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-ил)ацетата (соединение 307)

Как показано на стадии 19-i схемы 19, к 7-гидрокси-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-ону (соединение 2055, 1,75 г, 5,87 ммоль) и метил-2-трифенилфосфоранилиденацетату (2,06 г, 6,16 ммоль) добавляли толуол (23 мл) и THF (12 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и удерживали при этой температуре в течение 2,5 часов. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и осадок очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (0-7,5% EtOH в DCM) с получением метил-2-(5-оксо-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-ил)ацетата (соединение 2061, 2,25 г, 6,35 ммоль) в виде прозрачного масла: ESMS (M+H) 355,29. Продукт содержал небольшое количество оксида трифенилфосфина, однако его использовали в последующих реакциях как есть.

Как показано на стадии 19-ii схемы 19, к соединению 2061 (2,08 г, 5,89 ммоль) в CHCl_3 (32 мл) добавляли mCPBA (2,17 г, 8,80 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (0-12% EtOH в DCM) с получением 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-оксо-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-оксида (соединение 2062, 1,31 г, 3,55 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества: ESMS (M+H) 371,35; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц) δ 8,48 (д, $J=6$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,75 (д, $J=6$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J=3$ Гц, 1H), 5,63 (м, 1H), 5,21 (кв., $J=9$ Гц, 2H), 3,56 (дд, $J=3,15$ Гц, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,16 (дд, $J=6,15$ Гц, 1H).

Как показано на стадии 19-iii схемы 19, к соединению 2062 (1,06 г, 2,86 ммоль) добавляли POCl_3 (13,17 г, 8,00 мл, 85,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C (песочная баня) в течение 2,5 часов, а затем POCl_3 удаляли при пониженном давлении. Осадок распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO_3 и DCM (по 100

мл каждого) и водный слой экстрагировали DCM (50 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Осадок очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (0-100% EtOAc в гексане с получением метил-2-(2-хлор-5-оксо-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-ил)ацетата (соединение 2063, 378 мг, 0,97 ммоль, выход 34%) в виде белого твердого вещества: ESMS (M+H) 389,33; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 8,13 (д, J=9 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,51 (д, J=9 Гц, 1H), 5,30 (м, 1H), 4,76 (кв., J=9 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,10 (м, 2H).

Как показано на стадии 19-iv схемы 19, к соединению 2063 (375 мг, 0,965 ммоль), 2,3-диметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридину (соединение 2021, 307 мг, 1,16 ммоль), Na_2CO_3 (205 мг, 1,93 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (112 мг, 0,0965 ммоль)

добавляли DMF (12 мл), а затем добавляли воду (2,5 мл). Из реакционной емкости откачивали воздух, помещали ее в атмосферу азота, а затем нагревали до 110°C

(песочная баня). Через 18 часов реакционную смесь охлаждали и распределяли между EtOAc и водой (по 100 мл каждого). Органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили (MgSO_4) фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок

суспендировали в горячем EtOAc (20 мл) и подвергали вихревому перемешиванию в течение 45 мин при 60°C до получения однородной суспензии, который позволяли

стоять при 23°C в течение 24 часов. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, растворяли в теплом DMSO (50 мл) и фильтровали через 0,45-мкм мембрану PTFE (фильтр в виде шприца). Фильтрат обрабатывали водой (5 мл) и полученный осадок

собирали фильтрацией, промывали водой (10 мл), суспендировали в теплом MeCN (5 мл) и обрабатывали водой (5 мл). Полученную суспензию замораживали и

лиофилизировали с получением метил-2-(2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-5-оксо-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-ил)ацетата (соединение 307, 195 мг, 0,38 ммоль, выход 39%) в виде белого твердого

вещества: ESMS (M+H) 491,86; ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 8,56 (д, J=3 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,23 (д, J=9 Гц, 1H), 8,19 (д, J=9 Гц, 1H), 7,99 (д, J=3 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 5,51 (м, 1H), 5,21 (кв., J=9 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,46 (с, 3H), 3,26 (дд, J=3,15 Гц, 1H), 3,03 (дд, J=6,15 Гц, 1H).

Схема 19

Пример 20. Получение 6-(1-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 171)

Как показано на стадии 20-i схемы 20, 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он [соединение 70, 100 мг, 0,2964 ммоль, полученный из 2-хлор-6-(1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она и 2,3-диметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина

(соединение 2021) аналогично получению соединения 135, как представлено в примере 12], и карбонат цезия (193 мг, 0,593 ммоль) отвешивали в коническую колбу для обработки микроволновым излучением, оборудованную магнитной мешалкой.

Добавляли DMF (1,05 мл), а затем добавляли 1-(2-хлорэтил)пиразол (77 мг, 0,593 ммоль).

Колбу закрывали и нагревали при 120°C в течение 15 минут. Добавляли воду (3 мл) и

полученный осадок собирали фильтрацией и промывали 5 мл воды. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Как собранное твердое вещество, так и осадок после концентрирования фильтрата разбавляли DMSO до солубилизации и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 6-(1-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)-1H-

пиразол-4-ил)-2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (соединение 171, 22 мг, 0,05 ммоль, выход 17%): ESMS (M+H) 432,0; ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 300 МГц) δ 8,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 2H), 7,95-7,87 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,45 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,40 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,12 (т, J=2,0 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,50 (с, 4H), 3,88 (с, 3H), 3,85 (с, 3H).

Схема 20

Пример 21. Получение 6-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-4-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пирроло[3,4-*c*]пиридин-3(2H)-она (соединение 243)

Как показано на стадии 21-*i* схемы 21, в круглодонную колбу, содержащую 1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-амин (2,01 г, 12,2 ммоль) и карбонат калия (3,364 г, 24,34 ммоль) в атмосфере азота добавляли DMF (15 мл), а затем добавляли 3-бромпроп-1-ин (1,45 г, 1,09 мл, 12,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при К.Т. в течение 18 часов. Добавляли воду и EtOAc и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали рассолом, водой, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очитка хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) дала N-(проп-2-инил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-амин (соединение 2064, 1,19 г, выход 48%) в виде оранжевого твердого вещества: ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 7,32 (1H, с), 7,16 (1H, с), 4,62 (2H, кв.), 3,81 (2H, дд), 3,20 (1H, т), 2,27 (1H, т).

Как показано на стадии 21-*ii* схемы 21, к раствору соединения 2064 (1,19 г, 5,88 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DIEA (2,28 г, 3,07 мл, 17,6 ммоль), бут-2-иновую кислоту (544 мг, 6,47 ммоль) и DMAP (36 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, добавляли EDCI (1,05 г, 6,76 ммоль) и холодную баню удаляли через 3 минуты. После перемешивания реакционной смеси в течение 18 часов при К.Т. добавляли воду и DCM и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM и объединенные органические фазы промывали рассолом, водой, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) дала N-(проп-2-инил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)бут-2-инамид (соединение 2065, 650 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 8,18 (1H, с), 7,77 (1H, с), 7,71 (1H, с), 7,69 (1H, с), 4,78 (2H, д), 4,76-4,63 (2H, м), 4,46 (2H, д), 2,40 (1H, т), 2,27 (1H, т), 2,13 (2H, с), 1,83 (2H, с).

Как показано на стадии 21-*iii* схемы 21, к раствору этил-N-(оксометилен)карбамата (385 мг, 345 мкл, 3,34 ммоль) и Cp^{*}RuCl(cod) (21 мг, 0,056 ммоль) в сухом 1,2-дихлорэтаноле (3 мл) добавляли раствор соединения 2065 (303 мг, 1,11 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (6 мл) в течение 25 мин в атмосфере азота при К.Т. Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc, градиент от 1/1 до 0/1) дала этил-4-метил-3,6-диоксо-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*c*]пиридин-5(6H)-карбоксилат (соединение 2066, 179 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 300 МГц) δ 8,28 (1H, с), 7,84 (1H, д), 6,52 (1H, с), 5,18 (2H, кв.), 4,75 (2H, с), 4,51 (2H, кв.), 2,67 (2H, с), 1,36 (2H, т).

Как показано на стадии 21-*iv* схемы 21, к раствору соединения 2066 (614 мг, 1,58 ммоль) в THF (10 мл) добавляли HCl (6 М, 10 мл) при К.Т. Реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. К осадку добавляли оксихлорид фосфора (15 мл, 161 ммоль)

и реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 3 часов в атмосфере азота. После охлаждения и концентрирования смеси при пониженном давлении добавляли лед, а затем добавляли EtOAc через 30 минут. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) дала 6-хлор-4-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-3(2H)-он (соединение 2067, 356 мг, 68%) в виде белого твердого вещества: ESMS (M+H) 330,90.

Как показано на стадии 21-iv схемы 21, соединение 2067 (129 мг, 0,390 ммоль) и соединение 2021 (134 мг, 0,51 ммоль) отбирали в DMF и карбонат натрия (1 M, 0,780 ммоль) и через раствор пропускали азот в течение 30 минут. Добавляли тетракистрифенилфосфинпалладий(0) (23 мг, 0,020 ммоль) и реакционную смесь продували азотом в течение дополнительных 5 мин, затем нагревали при 110°C в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли EtOAc и воду. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические фазы сушили (сульфат натрия), фильтровали через диатомитовую землю и концентрировали при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле (EtOAc) дала 6-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-4-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-3(2H)-он (соединение 243, 137 мг; выход 77%) в виде белого твердого вещества.

Схема 21

Пример 22. Получение 2-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-7-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 254)

Как показано на стадии 22-i схемы 22, в 1-л круглодонную колбу, оборудованную конденсатором, помещали 2,6-дихлорпиридин-3-карбоновую кислоту (10,0 г, 52,1 ммоль), 2,3-диметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (соединение 2021, 13,81 г, 52,1 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (3,01 г, 2,60 ммоль), Na₂CO₃ (16,56 г, 156 ммоль), диоксан (250 мл) и воду (100 мл). Из колбы откачивали воздух в течение 1 минуты и смесь помещали в атмосферу N₂. Смесь нагревали при 110°C в течение 16 часов, после чего образовывался осадок. Реакционную смесь охлаждали и переносили в делительную воронку. Добавляли Na₂CO₃ (200 мл 10 масс.%, водный), а затем воду (100 мл) и EtOAc (500 мл). Оставался осадок/эмульсия, главным образом, расположенные в водном слое. Водный слой отделяли, промывали EtOAc (300 мл), а затем осторожно подкисляли концентрированной HCl (~50 мл) до pH 2. Полученный осадок собирали фильтрацией и промывали водой (50 мл). Влажное твердое вещество переносили в 1-л колбу с добавлением EtOH (200 мл), затем упаривали до сухого состояния. Твердый осадок растворяли/суспендировали в EtOAc (120 мл), а затем обрабатывали гексаном (120 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали гексаном (50 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 2-хлор-6-(5,6-диметокси-3-пиридил)пиридин-3-карбоновой кислоты (соединение 2068, 11,99 г, выход 78%) в виде не совсем белого твердого вещества: ESMS (M+H) 295,27; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 13,72 (с, 1H), 8,49 (д, J=1,98, 1H), 8,30 (д, J=8,08, 1H), 8,15 (д, J=8,11, 1H), 7,88 (д, J=1,98, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,91 (с, 3H).

Как показано на стадии 22-ii схемы 22, к раствору 1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-амин (соединение 2047, 5,78 г, 35,0 ммоль), 2-хлор-6-(5,6-диметокси-3-пиридил)пиридин-3-карбоновой кислоты (соединение 2068, 9,38 г, 31,8 ммоль) и HBTU (13,28 г, 35,0 ммоль) в DMF (150 мл) при 23°C добавляли DIEA (12,35 г, 16,64 мл, 95,52 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем распределяли между EtOAc (400 мл) и водой (400 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (400 мл), 10% водным раствором Na₂CO₃ (300 мл), рассолом (300 мл), комбинированным рассолом и 2н HCl (300 мл, 20 мл) и рассолом (300 мл). Затем органический слой разбавляли EtOAc (150
 5 мл) и EtOH (70 мл) и нагревали 75°C при вихревом перемешивании с получением прозрачного раствора. Раствор обрабатывали MgSO₄ и фильтровали, пока он еще был теплым. После концентрирования при пониженном давлении осадок растворяли/ суспендировали EtOAc (200 мл) и центрифугировали при 80°C в течение 1 ч с получением
 10 однородной суспензии. Добавляли гексан (200 мл) и полученную суспензию оставляли стоять при 23°C в течение 14 ч. Осадок собирали фильтрацией, промывали гексаном (100 мл) с получением 2-хлор-6-(5,6-диметокси-3-пиридил)-N-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]пиридин-3-карбоксамида (соединение 2069, 11,32 г, выход 80%) в виде
 15 белого твердого вещества после высушивания в вакууме: ESMS (M+H) 442,50; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 10,86 (с, 1H), 8,49 (д, J=1,89, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,16 (м, 2H), 7,88 (д, J=1,89, 1H), 7,66 (с, 1H), 5,16 (кв., J=9,10, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H).

Как показано на стадии 22-iii схемы 22, в 250-мл колбу Парра помещали 2-хлор-6-(5,6-диметокси-3-пиридил)-N-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]пиридин-3-карбоксамида (соединение 2069, 5,00 г, 11,32 ммоль), PdCl₂(CH₃CN)₂ (147 мг, 0,566 ммоль) и
 20 дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (378 мг, 0,792 ммоль). Через смесь барботировали азот в течение 3 мин, а затем добавляли триэтиламин (5,727 г, 7,888 мл, 56,60 ммоль), а затем этинил(триметил)силан (3,34 г, 4,80 мл, 34,0 ммоль). Емкость закрывали и нагревали до 100°C. Через 14 часов реакционную смесь охлаждали
 25 до 23°C и распределяли между EtOAc (300 мл) и водой (300 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (300 мл), насыщенным водным NaHCO₃ (200 мл), рассолом (300 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали хроматографией на силикагеле среднего давления: 0-100% EtOAc в
 30 гексане с получением 3,7 г желтовато-коричневого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в EtOAc (15 мл, горячий, 70°C), затем обрабатывали гексаном (30 мл). Полученную суспензию центрифугировали и охлаждали на ледяной бане в течение 40 мин, затем осадок собирали фильтрацией, промывали гексаном (30 мл) с получением
 6-(5,6-диметокси-3-пиридил)-N-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]-2-(2-триметилсилилэтинил)пиридин-3-карбоксамида (соединение 2070, 3,14 г, 55%) в виде
 35 светло-желтого твердого вещества: ESMS (M+H) 504,63; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 9,69 (с, 1H), 8,54 (д, J=8,44, 1H), 8,36 (д, J=1,96, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,87 (д, J=1,93, 1H), 7,83 (д, J=8,48 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 4,71 (кв., J=8,33, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,03 (с, 3H).

Как показано на стадии 22-iv схемы 22, к раствору 6-(5,6-диметокси-3-пиридил)-N-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]-2-(2-триметилсилилэтинил)пиридин-3-карбоксамида (соединение 2070, 540 мг, 1,07 ммоль) в EtOH (18,5 мл) при 23°C капельно добавляли EtONa (165 мкл 1,3 М раствора в EtOH, 0,214 ммоль). Через 25 мин полученную взвесь
 40 охлаждали до 0°C и, после перемешивания в течение 10 мин при 0°C, взвесь фильтровали и собранное твердое вещество промывали ледяным EtOH (3×10 мл) с получением 2-(5,6-диметокси-3-пиридил)-7-метил-6-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]пирроло[3,4-b]
 45 пиридин-5-она (соединение 2071, 436 мг, 93%) в виде светло-желтого твердого вещества после высушивания в вакууме: ESMS (M+H) 432,52; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 8,38 (д, J=1,96, 1H), 8,15 (д, J=8,13, 1H), 7,88 (д, J=1,98, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,16 Гц, 1H),

7,74 (с, 1H), 5,86 (д, J=1,89, 1H), 5,11 (д, J=1,89, 1H), 4,72 (кв., J=8,32, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,96 (с, 3H).

Как показано на стадии 22-в схемы 22, к раствору 2-(5,6-диметокси-3-пиридил)-7-метил-6-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 2071, 436 мг, 1,01 ммоль) в THF (20 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10 масс.% в расчете на сухую массу, влажный, типа Degussa). Из реакционной емкости откачивали воздух, а затем помещали в атмосферу H₂ (баллон). После перемешивания в течение 2,5 ч, реакционную смесь фильтровали через слой кремнизема и промывали THF (80 мл). Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и осадок обрабатывали EtOAc (6 мл). После нагревания до температуры кипения с обратным холодильником до получения однородной суспензии добавляли гексан (10 мл). Полученную суспензию охлаждали до 0°C (баня с ледяной водой), держали при 0°C в течение 5 мин, и осадок собирали фильтрацией с получением 2-(5,6-диметокси-3-пиридил)-7-метил-6-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (соединение 254, 300 мг, 68%) в виде светло-желто-коричневого твердого вещества: ESMS (M+H) 434,44; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 8,57 (д, J=3 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,23 (д, J=9 Гц, 1H), 8,18 (д, J=9 Гц, 1H), 8,00 (д, J=3 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 5,22 (м, 3H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,60 (д, J=6 Гц, 3H).

Схема 22

Пример 23. Получение 2'-(5-метоксипиридин-3-ил)-4'-метил-6'-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)спиро[циклопропан-1,7'-пирроло[3,4-b]пиридин]-5'(6'H)-она (соединение 651)

Как показано на стадии 23-і схемы 23, 1,2-дибромэтан (369,3 мг, 169,4 мкл, 1,966 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-хлор-4-метил-6-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (500 мг, 1,512 ммоль, полученный реакцией 1-(2,2,2-трифторэтил)-4-аминопиразола с соединением 2041) в DMF (12 мл) при К.Т., а затем добавляли NaN (133 мг, 3,326 ммоль, 60 масс.% дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при К.Т., охлаждали до 0°C и гасили насыщенным NaHCO₃ (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали DCM (3x10 мл) и объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (0-50% EtOAc/гексан) с получением 2'-хлор-4'-метил-6'-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)спиро[циклопропан-1,7'-пирроло[3,4-b]пиридин]-5'(6'H)-она (соединение 2073, 250 мг, выход 47%): ESMS (M+H) 358,0.

Как показано на стадии 23-ii схемы 23, ацетат калия (20,64 мг, 0,2103 ммоль) и Pd (PPh₃)₄ (16,20 мг, 0,01402 ммоль) добавляли к раствору соединения 2073 (50 мг, 0,1402 ммоль) и 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (соединение 2074, 49,44 мг, 0,2103 ммоль) в DMF (383,6 мкл) и H₂O (127,9 мкл). Раствор дегазировали, а затем нагревали до 100°C с помощью микроволнового излучения в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и осадок очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (0-100% EtOAc/гексан) с получением 2'-(5-метоксипиридин-3-ил)-4'-метил-6'-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)спиро[циклопропан-1,7'-пирроло[3,4-b]пиридин]-5(6'H)-она (соединение 651, 30 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества: ESMS (M+H) 430,59.

С использованием соответствующих промежуточных соединений, защищенных при необходимости, также получали соединения 832, 833, 957 и 966 по сходной методике.

Эту методику также использовали в качестве альтернативы методике, описанной в примере 15 для получения соединения 311.

Схема 23

Пример 24. Получение 2-(5-метокси-3-пиридил)-4-метил-6-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]спиро[пирроло[3,4-b]пиридин-7,3'-тетрагидрофуран]-5-она (соединение 972)

Как показано на стадии 24-i схемы 24, триметилсилилцианид (4,241 г, 5,700 ммоль) добавляли к раствору 1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-амин (7,059 г, 42,75 ммоль) и тетрагидрофуран-3-она (3,68 г, 42,75 ммоль) в AcOH (45 мл) при 0°C через шприц в течение 30 секунд. Реакционную смесь медленно нагревали до 23°C. После перемешивания в течение 16 часов смесь добавляли к смеси 1:1 гидроксид аммония:лед (200 мл) и экстрагировали DCM (2×200 мл). Органические слои сушили (сульфат магния) фильтровали и концентрировали. Осадок очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (0-100% EtOAc в гексане с получением 3-[[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]амино]тетрагидрофуран-3-карбонитрила (соединение 2075, 3,66 г, 14,07 ммоль, выход 32,91%) в виде коричневого масла: ESMS (M+H) 261,32; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 7,47 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,68 (кв., J=9,2H), 4,06 (м, 4H), 2,42 (м, 3H).

Как показано на стадии 24-ii схемы 24, к раствору бут-2-иновой кислоты (833,6 мг, 9,915 ммоль) в DCM (12 мл) при 0°C добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (1,325 г, 1,312 мл, 9,915 ммоль). После перемешивания в течение 40 минут реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли раствор 3-[[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]амино]тетрагидрофуран-3-карбонитрила (соединение 2075, 1,72 г, 6,610 ммоль) и DIEA (2,563 г, 3,454 мл, 19,83 ммоль) в DCM (12 мл). Реакционную смесь нагревали до 0°C (ледяная баня) и через 1 час смесь нагревали до 23°C. После 30 мин при 23°C реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc (по 100 мл каждого). Органические слои отделяли (присутствовал нерастворимый осадок), промывали водой, затем рассолом (по 100 мл каждого), сушили (сульфат магния), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (0-80% EtOAc/гексан) с получением N-(3-цианотетрагидрофуран-3-ил)-N-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]бута-2,3-диенамид (соединение 2076, 1,48 г) в виде желтого масла: ESMS (M+H) 327,20; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 7,70 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 5,57 (т, J=6, 1H), 5,19 (д, J=6, 2H), 4,77 (кв., J=9, 2H), 4,00 (м, 4H), 2,50 (м, 1H), 2,30 (м, 1H).

Как показано на стадии 24-iii схемы 24, к раствору дитрет-бутилпропандиоата (3,579 г, 3,705 мл, 16,55 ммоль) в THF (50 мл) при 23°C добавляли NaNH (496,4 мг, 12,41 ммоль). После перемешивания в течение 20 минут добавляли раствор соединения 2076 (2,70 г, 8,275 ммоль) в THF (50 мл). Через 1 час реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и распределяли между водой и EtOAc (по 150 мл каждого). Органические слои отделяли, промывали рассолом (200 мл), содержащим 1N HCl (10 мл водн.), промывали рассолом (150 мл), сушили (сульфат магния), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (0-100% EtOAc в гексане) с получением промежуточного соединения трет-бутил-4'-метил-2',5'-диоксо-6'-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1',2',4,5,5',6'-гексагидро-2H-спиро[фуран-3,7'-пирроло[3,4-b]пиридин]-3'-карбоксилата (2,03 г, 4,334 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества: ESMS (M+H) 469,31; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 12,80 (шир.с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 5,17 (кв., J=9, 2H), 4,18 (д, J=12, 1H), 3,90 (м, 2H), 3,75 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,33 (м, 1H), 1,52 (с,

9H).

Как показано на стадии 24-iv схемы 24, трет-бутил-4'-метил-2',5'-диоксо-6'-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1',2',4,5,5',6'-гексагидро-2H-спиро[фуран-3,7'-пирроло[3,4-b]пиридин]-3'-карбоксилат (2,00 г, 4,270 ммоль) отбирали в DCM (25 мл) при 23°C и добавляли TFA (25 мл). Через 30 минут реакционную смесь обрабатывали толуолом (80 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 4'-метил-2',5'-диоксо-6'-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1',2',4,5,5',6'-гексагидро-2H-спиро[фуран-3,7'-пирроло[3,4-b]пиридин]-3'-карбоновой кислоты (соединение 2077, 1,776 г, 4,307 ммоль, 52,37%) общий выход) в виде не совсем белого твердого вещества: ESMS (M+H) 413,32; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 13,50 (шир.с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 5,17 (кв., J=9, 2H), 4,15 (д, J=12, 1H), 3,99 (м, 2H), 3,85 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,55 (м, 1H), 2,35 (м, 1H).

Как показано на стадии 24-v схемы 24, к суспензии соединения 2077 (1,77 г, 4,293 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли LiOH дигидрат (270,2 мг, 6,440 ммоль), а затем воду (10 мл). После перемешивания в течение 5 минут, добавляли NBS (802,4 мг, 4,508 ммоль). После в общем 40 мин после добавления NBS реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой (по 100 мл каждого). Водный слой обрабатывали 1N водн. HCl (8 мл) с получением белого осадка. Полученную суспензию концентрировали и осадок расщепляли в горячем EtOH (25 мл) с получением суспензии, которую обрабатывали водой (25 мл) и оставляли стоять при 23°C в течение 2 ч. Затем осадок собирали фильтрацией и промывали водой (20 мл). Высушивание твердого вещества при пониженном давлении дало 3'-бром-4'-метил-6'-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4,5-дигидро-2H-спиро[фуран-3,7'-пирроло[3,4-иридин]-2',5'(1H,6H)-дион (соединение 2078, 1,65 г, 3,690 ммоль, выход 85,94%) в виде не совсем белого твердого вещества: ESMS (M+H) 447,17; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 13,20 (шир.с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 5,17 (кв., J=9, 2H), 4,14 (д, J=9, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,83 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,49 (м, 1H), 2,32 (м, 1H).

Как показано на стадии 24-vi схемы 24, к суспензии соединения 2078 (1,65 г, 3,690 ммоль) в EtOH (50 мл) при 23°C добавляли триэтиламин (1,120 г, 1,543 мл, 11,07 ммоль), а затем добавляли Pd/C (430 мг, 0,4041 ммоль) (10 масс.% в расчете на сухую массу, типа Degussa, влажный). Из реакционной емкости откачивали воздух и газообразную среду реакционной смеси заменяли газообразным водородом. После перемешивания в течение 16 часов реакционную смесь обрабатывали MeOH и DCM (по 50 мл каждого), а затем фильтровали через диатомитовую землю, которую затем промывали 4:1 DCM: MeOH (100 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-метил-6-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]спиро[1H-пирроло[3,4-b]пиридин-7,3'-тетрагидрофуран]-2,5-диона в виде белого твердого вещества (соединение 2079, 2 г, примеси триэтиламина), которое использовали при последующих реакциях: ESMS (M+H) 369,30; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 8,16 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,34 (шир.с, 1H), 5,17 (кв., J=9, 2H), 4,13 (д, J=12, 1H), 3,93 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,30 (м, 2H).

Как показано на стадии 24-vii схемы 24, к раствору/суспензии соединения 2079 (1,359 г, 3,69 ммоль, оцененная масса исходного материала, из расчета 100% конвертирования на стадии 24-vi) в DCM (30 мл) добавляли DIEA (1,431 г, 1,929 мл, 11,07 ммоль), а затем добавляли N-(5-хлор-2-пиридил)-1,1,1-трифтор-N-(трифторметилсульфонил) метансульфонамид (реагент Коммина, 1,594 г, 4,059 ммоль). Реакционная смесь становится однородной в течение <10 минут. После перемешивания в течение 3 ч, добавляли дополнительный реагент Коммина (400 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 90 минут. Смесь концентрировали, наносили

непосредственно на колонку для хроматографии с силикагелем в DCM (15 мл), и очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (0-50% EtOAc в гексане). Выделенный продукт содержал примеси реагента Коммина, так что его растворяли в DCM (100 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл), сушили

(сульфат магния), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4'-метил-5'-оксо-6'-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4,5,5',6'-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,7'-пирроло[3,4-b]пиридин]-2'-илтрифторметансульфоната (соединение 2080, 1,757 г, 3,436 ммоль, 93,14%) в виде желтого масла: ESMS (M+H)

501,24; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 8,29 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 5,22 (кв., J=9, 2H), 4,24 (д, J=12, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,90 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,39 (м, 2H).

Как показано на стадии 24-viii схемы 24, в емкость для обработки микроволновым излучением помещали соединение 2080, 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (121,4 мг, 0,5164 ммоль), карбонат натрия (136,8 мг, 1,291 ммоль), DMF (5 мл) и воду (2,5 мл). Через реакционную смесь пропускали поток азота в течение 5 мин, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (24,87 мг, 0,02152 ммоль). Через смесь

барботировали газообразный азот в течение дополнительных 3 минут, а затем реакционную емкость закрывали мембраной и нагревали до 105°C (песочная баня). После 16 часов при этой температуре реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой (по 100 мл каждого). Органические слои отделяли, промывали рассолом (50 мл), сушили (сульфат магния), фильтровали и концентрировали. Осадок очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (0-8% EtOH в DCM) с получением неочищенного продукта, который растворяли/сuspендировали в горячем EtOAc (2 мл), обрабатывали гексаном (3 мл) и оставляли стоять при 23°C в течение 30 минут.

Полученный осадок собирали фильтрацией и сушили при пониженном давлении с получением 2-(5-метокси-3-пиридил)-4-метил-6-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]спиро[пирроло[3,4-b]пиридин-7,3'-тетрагидрофуран]-5-она (соединение 972, 87 мг, 0,1866 ммоль, выход 43%) в виде не совсем белого твердого вещества: ESMS (M+H) 460,35; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 8,93 (д, J=3, 1H), 8,36 (д, J=3, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,01 (дд, J=3, 3, 1H), 7,88 (с, 1H), 5,16 (кв., J=9, 2H), 4,19 (д, J=9, 1H), 4,05 (м, 3H), 3,88 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,36 (м, 2H).

С использованием соответствующих промежуточных соединений, получали соединения 978 и 989 по сходной методике.

Схема 24

В таблице 1 предоставлены данные по аналитической охарактеризации соединений формулы I (пустые ячейки указывают на то, что тест не проводили)

Таблица 1			
№ соед.	Структура	ESMS (M+H)	¹ H ЯМР (300 МГц, если нет иных указаний)
1		386,30	(DMSO-d ₆) δ 8,12 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,88 (м, 3H), 7,65 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,49 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,94 (с, 3H) и 3,92 (с, 3H)
2		400,65	(CDCl ₃) δ 8,10-7,81 (м, 3H), 7,73 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,39 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,28-7,05 (м, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 1,63 (д, J=7,3 Гц, 3H)
3		376,14	(DMSO-d ₆) δ 8,37 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (м, 2H), 7,84 (м, 2H), 7,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,93 (с, 2H),

			3,93 (с, 3H), 3,91 (с, 3H)
5	4	412,22	(CDCl ₃) δ 8,01-7,81 (м, 3H), 7,73-7,60 (м, 3H), 7,36 (т, J=10,5 Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 1,70 (м, 2H), 1,44 (м, 2H)
	5	372,18	(DMSO-d ₆) δ 8,40 (с, 1H), 8,28 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97-7,83 (м, 2H), 7,79-7,54 (м, 3H), 5,13 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)
10	6	428,25	(DMSO-d ₆) δ 8,69 (с, 1H), 8,12 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,05-7,76 (м, 6H), 7,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,06 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,91 (с, 3H)
15	7	421,27	(DMSO-d ₆) δ 8,18 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,84 (м, 3H), 7,64 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,18 (м, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,78 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 2,03-1,47 (м, 4H)
	8	430,26	(DMSO-d ₆) δ 8,09 (м, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,85 (м, 3H), 7,63 (м, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,13 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,91 (с, 3H) 3,19 (т, J=8,4 Гц, 2H), 2,17 (с, 3H)
	9	389,21	(DMSO-d ₆) δ 8,48 (с, 1H), 8,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,96-7,72 (м, 3H), 7,71-7,45 (м, 2H), 5,16 (с, 2H), 3,93 (с, 3H) 3,91 (с, 3H), 2,64 (с, 3H)
25	10	390,22	(DMSO-d ₆) δ 8,28 (с, 1H), 8,22 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 2H), 7,88 (м, 2H), 7,67 (м, 2H), 7,53 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,93 (м, 3H), 3,91 (м, 3H)
	11	430,26	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,84 м, 2H), 7,64 (м, 2H), 7,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,14 (т, J=8,5 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,15 (м, 2H), 2,19 (с, 3H)
	12	365,20	(DMSO-d ₆) δ 8,19 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,84 (м, 3H), 7,64 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,32-4,06 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H)
	13	337,26	
35	14	373,00	(CDCl ₃) δ 9,08 (д, 1H), 8,84 (т, 1H), 8,6 (м, 1H), 7,95 (м, 2H), 7,65 (м, 2H), 7,21 (д, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,91 (с, 3H)
	15	348,20	(DMSO-d ₆) δ 9,14 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,38 (м, 2H), 8,13 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (м, 2H), 7,66 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,4, 4,6 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)
	16	362,30	(CDCl ₃) δ 8,75 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,02 (м, 2H), 7,71 (м, 2H), 7,31 (м, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 2,44 (с, 3H)
40	17	362,33	(CDCl ₃) δ 8,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,06-7,82 (м, 2H), 7,77-7,40 (м, 3H), 7,34-7,11 (м, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,53 (с, 3H)
45	18	365,39	(DMSO-d ₆) δ 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,90-7,77 (м, 2H), 7,75 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,12 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,92 (д, J=5,8 Гц, 5H), 3,30 (с, 4H), 2,50 (дт, J=3,5, 1,7 Гц, 6H), 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3H)

5	19		381,36	(DMSO-d ₆) δ 8,34 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=13,0 Гц, 2H), 7,85 (дт, J=16,3, 8,0 Гц, 2H), 7,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,92 (д, J=5,1 Гц, 6H), 3,30 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 2,50 (дт, J=3,5, 1,7 Гц, 4H)
	20		351,37	(DMSO-d ₆) δ 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,93-7,74 (м, 2H), 7,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 3,92 (д, J=5,4 Гц, 6H), 3,83 (с, 3H), 3,30 (с, 1H), 2,50 (дт, J=3,5, 1,7 Гц, 4H)
	21		408,41	(DMSO-d ₆) δ 8,21 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,84 (дт, J=7,9, 6,0 Гц, 3H), 7,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 3,92 (д, J=5,4 Гц, 5H), 3,30 (с, 3H), 2,63 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,50 (дт, J=3,5, 1,8 Гц, 10H)
	22		351,36	(DMSO-d ₆) δ 8,15 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,91-7,72 (м, 3H), 7,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 3,92 (д, J=5,3 Гц, 6H), 3,88 (с, 3H), 3,30 (с, 1H), 2,50 (дт, J=3,5, 1,8 Гц, 5H)
	23		379,41	(DMSO-d ₆) δ 8,19 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,90-7,71 (м, 3H), 7,61 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,27-4,07 (м, 4H), 3,93 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 2,50 (дт, J=3,5, 1,7 Гц, 10H), 1,39 (тд, J=7,1, 3,5 Гц, 5H)
20	24		401,23	(CDCl ₃) δ 8,43 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,26 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,50 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,29 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 4,15 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 1,56 (т, J=6,9 Гц, 3H)
	25		377,30	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,22 (м, 2H), 7,98 м, 2H), 5,55 (с, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,93 (с, 3H)
	26		387,25	(DMSO-d ₆) δ 9,08 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,14 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,91 (м, 2H), 7,66 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)
30	27		394,39	(DMSO-d ₆) δ 8,10 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,85 (кв., J=8,0 Гц, 2H), 7,73 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,82 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,97 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,92 (д, J=5,8 Гц, 6H), 3,30 (с, 2H), 3,17 (с, 1H), 2,89 (с, 0H), 2,73 (с, 0H), 2,60-2,42 (м, 6H)
	28		368,35	
	29		365,42	(DMSO-d ₆) δ 8,09 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,83 (кв., J=8,0 Гц, 2H), 7,65 (м, 1H), 7,4 (м, 1H), 7,25 (дд, J=9,2, 5,4 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 3,92 (д, J=5,6 Гц, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,30 (с, 2H), 2,50 (с, 4H), 2,28 (с, 3H)
40	30		379,35	(DMSO-d ₆) δ 8,18 (с, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,92-7,71 (м, 3H), 7,63 (м, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,09 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,91 (т, J=7,0 Гц, 6H), 2,50 (с, 10H), 1,81 (дд, J=14,4, 7,2 Гц, 2H), 0,86 (т, J=7,3 Гц, 3H)
	31		393,36	(DMSO-d ₆) δ 8,18 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,83 (м, 3H), 7,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,13 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,92 (д, J=5,4 Гц, 6H), 2,50 (дт, J=3,6, 1,8 Гц, 11H), 1,95-1,64 (м, 2H), 1,27 (дд, J=14,9, 7,4 Гц, 2H), 0,90 (т, J=7,4 Гц,

5			3H)
	32	395,35	(DMSO-d ₆) δ 8,19 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,90-7,73 (м, 3H), 7,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,30 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,92 (д, J=5,4 Гц, 6H), 3,71 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,50 (дт, J=3,6, 1,8 Гц, 3H)
	33	409,36	
10	34	376,28	(DMSO-d ₆) δ 8,10 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,92-7,81 (м, 3H), 7,63 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,92 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,99 (с, 2H), 3,90 (дт, J=11,6,4,7 Гц, 6H), 2,57-2,35 (м, 15H)
	35	337,19	(DMSO-d ₆) δ 12,86 (с, 1H), 8,22-8,04 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,91-7,72 (м, 3H), 7,63 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,50 (с, 5H)
15	36	390,29	(DMSO-d ₆) δ 8,37 (с, 1H), 8,09 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (м, 2H), 7,92-7,76 (м, 2H), 7,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,93 (с, 2H), 4,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,36 (т, J=7,0 Гц, 3H)
	37	368,20	
20	38	366,30	(DMSO-d ₆) δ 8,48 (с, 1H), 8,12 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,95-7,78 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,46 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,93 (м, 3H), 3,91 (м, 3H), 1,47 (т, J=7,3 Гц, 3H)
	39	355,23	
25	40	354,27	(DMSO-d ₆) δ 9,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,89 (м, 2H), 7,65 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,92 (д, J=5,1 Гц, 6H), 3,30 (с, 4H), 2,50 (дт, J=3,5, 1,7 Гц, 9H)
	41	381,34	
	42	395,35	
30	43	393,35	(DMSO-d ₆) δ 8,17 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,83 (дт, J=19,0,7,5 Гц, 3H), 7,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 3,93 (м, 8H), 2,50 (дт, J=3,5, 1,8 Гц, 7H), 2,13 (дт, J=13,5, 6,8 Гц, 1H), 0,87 (д, J=6,7 Гц, 6H)
	44	403,35	(DMSO-d ₆) δ 8,25 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,84 (кв., J=7,8 Гц, 3H), 7,64 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,03 (т, J=2,1 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,60-2,42 (м, 7H), 2,33-2,12 (м, 2H), 1,08 (т, J=7,5 Гц, 3H)
35	45	389,34	(DMSO-d ₆) δ 8,25 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,90-7,70 (м, 3H), 7,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,01 (д, J=2,4 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,50 (дт, J=3,5, 1,7 Гц, 9H), 1,85 (т, J=2,4 Гц, 3H)
	46	375,32	
40	47	390,38	(DMSO-d ₆) δ 8,33 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,84 (кв., J=7,8 Гц, 3H), 7,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,44 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,09 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,50 (дт, J=3,5, 1,7 Гц, 8H)
	48	390,30	(DMSO-d ₆) δ 8,34 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,68-7,53 (м, 2H), 5,53 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
	49	367,29	

	50		379,36	
	51		366,36	
5	52		366,30	(DMSO-d ₆) δ 13,41 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,93-7,77 (м, 2H), 7,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,68 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 1,25 (т, J=7,6 Гц, 3H)
	53		366,30	(DMSO-d ₆) δ 8,21-8,06 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,96-7,79 (м, 2H), 7,64 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,44 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 1,48 (т, J=7,3 Гц, 3H)
10	54		401,30	(DMSO-d ₆) δ 8,31 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,84 (дд, J=16,1, 7,0 Гц, 3H), 7,64 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,57 (д, J=3,6 Гц, 25H), 6,38 (т, J=3,7 Гц, 5H), 6,20 (т, J=3,6 Гц, 25H), 4,92 (с, 2H), 4,68 (тд, J=15, 1,3,7 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,91 (с, 3H)
15	55		419,28	(DMSO-d ₆) δ 8,38 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,84 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 2H), 7,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,18 (т, J=9,2 Гц, 2H), 4,94 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,91 (с, 3H)
	56		390,29	
	57		390,29	
20	58		410,30	(DMSO-d ₆) δ 8,36 (с, 1H), 8,16 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)
	59		432,90	(DMSO-d ₆) δ 8,36 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,63 (м, 2H), 5,18 (м, 2H), 4,86 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
25	60		365,4	
	61		366,42	
	62		485,12	
	63		355,4	
30	64		388,94	(DMSO-d ₆) δ 8,33 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,07 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,71 (с, 3H)
	65		379,99	
35	66		395,38	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,49 (шир.с, 1H), 7,25 (шир.с, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)
	67		411,31	(DMSO-d ₆) δ 8,61 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,97 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)
40	68		377,3	
	69		365,96	(CDCl ₃) δ 8,33 (с, 2H), 8,13 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=17,5, 8,5 Гц, 3H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,63-7,52 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,81 (с, 2H)
45	70		338,31	(DMSO-d ₆) δ 12,86 (с, 1H), 8,55 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,18 (с, 2H), 8,10-7,93 (м, 3H), 4,98 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 2,50 (дт, J=3,6, 1,8 Гц, 7H)
	71		462,82	(DMSO-d ₆) δ 8,26 (с, 1H), 8,09 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,62 (м, 2H), 6,70 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,51-4,17 (м, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,72 (с,

			3H)
5	72	462,82	(DMSO-d ₆) δ 8,26 (с, 1H), 8,09 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,62 (м, 2H), 6,70 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,51-4,17 (м, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
	73	391,25	(DMSO-d ₆) δ 8,55, 8,54, 8,35, 7,97, 5,55, 4,92, 3,95, 3,92, 3,30, 2,72
10	74	348,03	(DMSO-d ₆) δ 9,36 (с, 2H), 8,40 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 4,02 (с, 3H)
	75	384,21	
	76	395,22	¹ H NMR (300МГц, CD ₃ CN) δ 9,11 (дд, J=14,7, 2,2 Гц, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,28 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,03-7,75 (м, 4H), 5,92 (с, 2H), 5,21 (с, 2H), 4,89 (с, 2H)
15	77	404,14	
	78	418,46	(CDCl ₃) δ 8,34 (с, 1H), 7,97 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,52 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,19 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 2,81 (с, 3H), 1,62-1,38 (м, 6H)
20	79	447,46	
	80	461,51	
	81	410,38	(DMSO-d ₆) δ 8,36 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,91-7,67 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,94 (с, 2H), 3,87 (д, J=10,8 Гц, 6H)
25	82	454,33	(DMSO-d ₆) δ 8,61 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95 (с, =1H), 5,21 (дд, J=18,1, 8,8 Гц, 2H), 4,98 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)
	83	377,85	(DMSO-d ₆) δ 9,07 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,10 (с, 3H)
30	84	332,95	(DMSO-d ₆) δ 9,04 (с, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,16 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 5,55 (с, 2H), 4,95 (с, 2H)
	85	378,26	
35	86	390,29	(DMSO-d ₆) δ 8,34, 7,96, 7,93, 7,80, 7,78, 7,63, 7,59, 7,57, 7,12, 7,09, 5,54, 4,90, 3,88, 3,84, 3,30, 2,71
	87	388,43	(DMSO-d ₆) δ 9,06 (шир.с, 1H), 8,60 (д, J=1,9 Гц, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H)
	88	407	
40	89	380,6	
	90	391,6	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,21 (т, J=5,8 Гц, 2H), 7,99 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,45 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,09 (т, J=6,4 Гц, 2H)
	91	382,6	
45	92	421,6	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,19 (д, J=3,1 Гц, 2H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,68 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,73 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,19-3,06 (м, 2H)
	93	396,6	

	94		402,6	
	95		396,6	
5	96		391,6	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,20 (кв., J=8,2 Гц, 2H), 8,04-7,96 (м, 2H), 5,95 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 1,83 (д, J=7,1 Гц, 3H)
	97		450,2	
	98		430	
	99		429,3	
10	100		429,8	
	101		449,3	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,25-8,13 (м, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,97 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,63 (д, J=1,2 Гц, 3H)
	102		500,7	
15	103		432,6	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,80 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,95 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,81 (с, 3H)
20	104		433,3	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,28-8,11 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,45 (д, J=8,1 Гц, 2H), 4,98 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,39 (с, 3H)
	105		435,6	
25	106		446,6	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,06 (кв., J=7,5 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 1,21 (т, J=7,0 Гц, 3H)
	107		432,6	
	108		433,6	
	109		478,51	
30	110		521,62	
	111		465,54	
35	112		361,24	(DMSO-d ₆) δ 8,50 (с, 1H), 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,09 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 2,65 (с, 3H)
	113		421,43	(DMSO-d ₆) δ 9,02 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,37 (дд, J=7,8, 5,5 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,26 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,83 (с, 2H), 3,67 (с, 3H)
40	114		460,39	(CDCl ₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,65 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,29 (м, 1H), 1,27 (м, 1H), 0,92 (м, 1H), 0,76-0,70 (м, 2H)
45	115		420,42	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,21 (т, J=6,1 Гц, 2H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,21 (д, J=9,1 Гц, 2H), 5,01 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)
	116		396,44	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,30-8,02 (м, 3H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 5,02-4,90 (м, 3H), 4,09-3,98 (м, 3H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 1,06 (д, J=5,8 Гц, 3H)

5	117		414,4	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,27-8,14 (м, 3H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 5,51 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,53-4,02 (м, 5H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)
	118		376,81	(DMSO-d ₆) δ 8,51-8,34 (м, 2H), 8,18 (с, 2H), 7,96 (с, 2H), 6,60 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,96 (с, 3H)
	119		338,26	(DMSO-d ₆) δ 12,65 (шир.с, 1H), 8,56 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)
10	120		448,55	(DMSO-d ₆) δ 10,47 (шир.с, 1H), 9,29 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,60 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,51 (дд, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 8,29 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,86 (с, 4H), 3,29 (с, 4H),
15	121		338,2	
	122		479,53	
	123		521,88, 522,52	(CDCl ₃) δ 8,41-8,29 (м, 2H), 7,85 (д, J=1,8 Гц, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 4,86-4,45 (м, 6H), 4,10-3,93 (м, 5H), 3,76 (дд, J=5,6, 3,8 Гц, 2H), 3,61 (дд, J=5,6, 3,7 Гц, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,82 (с, 3H)
20	124		450	
25	125		471,4	(DMSO-d ₆) δ 9,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,71 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,25 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,05-7,99 (м, 1H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,36 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,30-1,19 (м, 3H)
	126		379,46	
30	127		421,44	(DMSO-d ₆) δ 9,23 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,99-8,93 (м, 1H), 8,88 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,54 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,39 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H)
35	128		368,34	
	129		420,4	(CDCl ₃) δ 8,24-8,02 (м, 1H), 7,73 (с, 0H), 7,67 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,04 (д, J=12,6 Гц, 1H), 3,94 (с, 1H), 3,30 (с, 2H)
	130		475,47	(CDCl ₃) δ 8,20 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,87-7,79 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,72 (м, J=6,0 Гц, 2H), 4,55 (м, 4H), 4,10 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 2,54 (м, 2H)
40	131		422,7	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,99 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,62 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,23 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 1,17 (с, 3H)
45	132		450,5	
	133		392,6	
	134		436,9	
	135		352,4	(DMSO-d ₆) δ 12,88 (с, 1H), 8,54 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,29-7,66 (м, 4H), 4,90 (с, 2H), 3,93 (д, J=10,5 Гц, 6H), 2,72 (с, 3H)
	136		410,42	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (с, 1H), 8,27-8,11 (м, 3H), 7,98 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 4,95 (с, 2H),

			4,35 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 2,79 (т, J=6,7 Гц, 2H)
137		421,26	
138		450,24	

5	139		450,24	
	140		433,6	
	141		463,3	
	142		451,6	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,19 (д, J=1,4 Гц, 2H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,27 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,60-3,52 (м, 3H), 2,73 (с, 2H), 2,43 (с, 4H), 2,27 (с, 1H)
	143		394,3	
10	144		390,9	

15	145		435,53	(DMSO-d ₆) δ 8,52 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,98 (дд, 2H), 5,54 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,59-4,32 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,79-3,47 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
	146		421,46	
	147		477,48	
	148		344,94	
	149		391,5	
20	150		377,3	

25	151		419,48	(CDCl ₃) δ 8,36 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,84 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 5,14 (д, J=11,0 Гц, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,56 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,25 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 2,81 (с, 3H), 1,65-1,41 (м, 6H)
	152		405,43	(CDCl ₃) δ 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,24 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,10 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,80 (с, 3H), 1,54 (дд, J=8,3, 5,7 Гц, 3H)
	153		405,43	(CDCl ₃) δ 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,57 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,82 (с, 4H), 1,51 (т, J=7,1 Гц, 3H)

35	154		420,36	
	155		434,44	
	156		339,22	
	157		325,18	
	158		431,34	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,18 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,63 (т, J=2,1 Гц, 2H), 5,95 (т, J=2,1 Гц, 2H), 4,93 (с, 2H), 4,47 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,34 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)
40	159		449,7	

45	160		437,7	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,19 (м, 3H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,18 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,81 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,59-2,51 (м, 4H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 6H)
	161		423,6	
	162		474,7	
	163		436,7	
	164		535,9	
	165		437,9	

	166		422,6	
	167		409,6	
5	168		492,7	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,19 (м, 2H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,40 (с, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,40 (м, 4H), 1,98 (с, 3H)
	169		446,6	
10	170		458,43	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,18 (м, 2H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,27 (м, 4H), 5,35 (с, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,91 (с, 3H)
	171		432	(DMSO-d ₆) δ 8,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 2H), 7,95-7,87 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,45 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,40 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,12 (т, J=2,0 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,50 (с, 4H), 3,88 (с, 3H), 3,85 (с, 3H)
15	172		396,3	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,19 (м, 3H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,08-3,97 (м, 3H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 1,06 (д, J=5,9 Гц, 3H)
20	173		396	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,20 (кв., J=8,2 Гц, 2H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,25 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,94 (д, J=11,1 Гц, 6H), 3,71 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H)
	174		436	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,20 (д, J=5,6 Гц, 2H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,77 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,09 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,94 (д, J=11,2 Гц, 6H), 3,86 (д, J=11,9 Гц, 1H), 3,74-3,60 (м, 2H), 1,78 (с, 1H), 1,47 (с, 4H), 1,24 (с, 1H)
25	175		438	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J=5,7 Гц, 2H), 8,00 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,14 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,94 (д, J=11,3 Гц, 6H), 3,33 (д, J=15,8 Гц, 9H (положение с пиками растворителя))
30	176		396,61	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,24-8,12 (м, 3H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,10-3,98 (м, 4H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 1,06 (д, J=5,9 Гц, 3H)
35	177		460,67	(DMSO-d ₆) δ 8,54 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,3 Гц, 2H), 8,01-7,92 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,49 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,32 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,91 (с, 3H)
	178		426	
40	179		446,77	(DMSO-d ₆) δ 8,54 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 2H), 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,36 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,95 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,53 (т, J=5,6 Гц, 2H), 4,42 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 1,99 (с, 3H)
45	180		446,12	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,0 Гц, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,36 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,95 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,53 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,47 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,16 (с, 3H)
	181		440	
	182		448	

5	183		443,27	(DMSO-d ₆) δ 8,57 (т, J=4,7 Гц, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,20 (д, J=1,0 Гц, 2H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,64-7,51 (м, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,99 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,66 (с, 3H)
	184		433	(DMSO-d ₆) δ 8,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,34-8,16 (м, 3H), 8,00 (д, J=1,9 Гц, 2H), 7,53 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,71 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,7 1-4,62 (м, 2H), 4,53 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,94 (д, J=9,2 Гц, 6H)
	185		352,35	
10	186			(DMSO-d ₆) δ 9,33 (с, 2H), 8,37 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,97 (д, J=0,6 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
15	187		457,6	
	188		449	
	189		463,2	
	190		478,3	
	191		463	
	192		462,3	
	193		463,2	
	194		448,2	
20	195		449,7	
	196		434,6	
	197		436,6	
	198		450,6	
	199		476,7	
	200		462,6	
	201		462,6	
	202		433,6	
25	203		466,6	
	204		447,7	
30	205		477,6	
	206		486,7	
	207		461,7	
	208		448,6	
	209		462,6	
	210		356,5	(DMSO-d ₆) δ 9,61 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,14 (д, J=1,9 Гц, 1H), 9,01 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,38 (д, J=0,5 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,99 (д, J=0,6 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,95 (с, 2H), 2,74 (с, 3H)
	211		392,34	(DMSO-d ₆) δ 8,93 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 2,70 (с, 3H)
40	212		391,38	(DMSO-d ₆) δ 8,44-8,31 (м, 2H), 8,01-7,89 (м, 2H), 6,58 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,87 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 2,69 (с, 3H)
	213		361,05	(DMSO-d ₆) δ 8,96 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,05 (д, J=2,8, 1,9 Гц, 1H), 7,98 (д, J=0,5 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,97 (д, J=16,1 Гц, 2H), 3,93 (д, J=6,0 Гц, 3H), 2,76 (д, J=12,4 Гц, 3H)
	214		365,51	(DMSO-d ₆) δ 9,32 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,75 (т, J=3,2 Гц, 1H), 8,63 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,52 (д, J=25,4 Гц, 2H), 5,00-4,89 (м, 2H), 2,75 (д, J=8,6 Гц, 3H)

5	215		349	(DMSO-d ₆) δ 9,26 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,71 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,42 (ддд, J=10,3,2,7, 1,8 Гц, 1H), 8,37 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,00-7,96 (м, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,93 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H)
	216		330,98	(DMSO-d ₆) δ 9,36 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,69 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,57-8,47 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,98 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,93 (д, J=8,1 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H)
	217		345,28	(DMSO-d ₆) δ 9,15 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,52 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,38-8,32 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,98 (д, J=0,4 Гц, 1H), 5,55 (д, J=3,9 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,41 (с, 3H)
10				
	218		398,93	(DMSO-d ₆) δ 9,65 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,10 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,23 (д, J=16,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,94 (д, J=7,9 Гц, 2H), 2,75 (с, 3H)
	219		382,42	
	220		444,49	
15	221		391,38	(CDCl ₃) δ 8,46-8,29 (м, 2H), 8,22 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=6,7, 5,1 Гц, 2H), 7,79 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,87 (с, 2H), 4,57 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 1,52 (1, J=7,1 Гц, 3H)
20	222		391,44	(CDCl ₃) δ 8,38 (д, J=9,8 Гц, 2H), 8,21 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=7,7, 5,1 Гц, 2H), 7,79 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,27 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,15-4,11 (м, J=2,4 Гц, 3H), 1,63-1,54 (м, 8H)
	223		405,43	(CDCl ₃) δ 8,50-8,29 (м, 2H), 8,20 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=6,9, 5,1 Гц, 2H), 7,79 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,57 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,26 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 1,72-1,44 (м, 6H)
25	224		404,43	
	225		423,43	
	226		475,45	
30	227		451,4	
	228		465,45	
	229		477,44	
	230		404,37	
	231		423,43	
	232		451,4	
35	233		464,45	
	234		465,41	
40	235		477,44	
	236		391,34	(DMSO-d ₆) δ 8,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,22 (д, J=3,8 Гц, 2H), 8,01 (м, 2H), 6,03-5,88 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 1,82 (д, J=7,1 Гц, 3H)
	237		391,34	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,21 (кв., J=8,2 Гц, 2H), 8,11-7,89 (м, 2H), 5,96 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 1,83 (д, J=7,1 Гц, 3H)
45	238		352,26	(CDCl ₃) δ 8,10 (д, J=11,8 Гц, 3H), 7,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 2,54 (с, 3H)
	239		396,5, 396,12	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,25-8,10 (м, 2H), 7,99 (д, J=1,9 Гц,

5			1H), 7,87 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,93-4,61 (м, 3H), 3,94 (д, J=11,5 Гц, 6H)
	240	403,41	(DMSO-d ₆) δ 9,12 (дд, J=5,5, 2,4 Гц, 1H), 8,58 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,48 (дт, J=20, 1,4, 1 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=17,2, 8,3 Гц, 2H), 8,00 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,94 (д, J=10,0 Гц, 6H), 3,34 (с, 1H)
	241	379,15	(DMSO-d ₆) δ 9,11 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,58 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,52-8,48 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,26 (дд, J=17,2, 8,3 Гц, 2H), 8,00 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,94 (д, J=10,0 Гц, 11H), 3,34 (с, 5H)
	242	463,55	
10			
15	243	434,02	(DMSO-d ₆) δ 8,54 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,19 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,94 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,87 (с, 3H)
	244	396,43	(CDCl ₃) δ 8,38 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,87 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 5,46 (д, J=14,0 Гц, 2H), 4,78 (д, J=13,8 Гц, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 2,83 (с, 3H)
	245	380,44	(CDCl ₃) δ 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,64 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,23 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 1,55 (т, J=7,3 Гц, 3H)
20			
25	246	366,42	(CDCl ₃) δ 8,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,87 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,65 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,05 (д, J=8,9 Гц, 3H), 3,95 (д, J=14,2 Гц, 3H), 2,83 (с, 3H)
	247	366,42	(CDCl ₃) δ 8,46-8,32 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,36 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=2,3, 1,1 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,12 (д, J=1,0 Гц, 3H), 4,03 (д, J=0,7 Гц, 3H), 3,90 (д, J=0,8 Гц, 3H), 2,83 (с, 3H)
	248	433,22	(CDCl ₃) δ 8,28 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=11,5 Гц, 2H), 6,78-6,42 (м, 2H), 4,91-4,53 (м, 4H), 4,04-3,62 (м, 6H), 2,76 (с, 3H)
30	249	404,17	
35	250	352,41	
	251	352,41	
	252	368,01	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,30-8,12 (м, 2H), 7,99 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,73 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=3,7, 1,1 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,42 (д, J=0,7 Гц, 3H)
	253	352,35	(DMSO-d ₆) δ 12,57 (с, 1H), 8,53 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,04-7,88 (м, 2H), 7,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,93 (д, J=9,7 Гц, 5H), 2,72 (с, 3H)
40	254	434,44	
45	255	426,92	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (с, 1H), 7,99 (м, 3H), 7,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 1,79 (м, 2H), 1,58 (м, 2H)
	256	450,44	
	257	380,44	
	258	381	
	259	367	

5	260	404,54	(DMSO-d ₆) δ 8,98 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,47 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,95 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,19 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,06-3,78 (м, 3H), 2,71 (с, 2H), 1,40-1,05 (м, 1H)
	261	393,43	
	262	393,11	
	263	441,13	
10	264	381,49	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,23 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,90 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,94 (д, J=11,0 Гц, 5H), 2,73 (с, 3H)
	265	423,43	
	266	521,94	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,94 (с, 1H), 5,19 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,81 (с, 2H), 3,62 (дд, J=5,7, 3,7 Гц, 2H), 3,48 (дд, J=5,6, 3,7 Гц, 5H), 2,72 (с, 3H)
	267	477,88	(DMSO-d ₆) δ 8,54 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,3 Гц, 2H), 7,94 (с, 1H), 5,19 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,73 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
20	268	432,86	(DMSO-d ₆) δ 8,35 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,92 (м, 2H), 7,66 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,18 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
	269	433,88	(DMSO-d ₆) δ 8,37 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,19 (кв., J=9,2 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 2,73 (с, 3H)
	270	473,52	(DMSO-d ₆) δ 9,43 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,02 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,80 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,17 (д, J=16,7 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,20 (дд, J=18,2, 9,0 Гц, 2H), 4,97 (с, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,41 (д, J=12,8 Гц, 9H)
	271	439,76	(DMSO-d ₆) δ 9,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,62 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,48-8,30 (м, 2H), 8,15 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,67 (д, J=22,5 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,20 (дд, J=18,2, 9,2 Гц, 3H), 4,96 (с, 2H), 2,75 (с, 2H)
35	272	472,9	(DMSO-d ₆) δ 10,57 (с, 1H), 8,51 (дд, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31-8,14 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,76-7,49 (м, 5H), 7,39 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 1H), 5,19 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 2,69 (с, 3H), 1,15 (с, 9H)
	273	451,89	(DMSO-d ₆) δ 9,67 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,00 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,46 (д, J=43,9 Гц, 1H), 8,28 (д, J=16,6 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,21 (дд, J=1 8,2, 9,1 Гц, 2H), 4,99 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,77 (с, 3H)
	274	450,44	
	275	427,88	(DMSO-d ₆) δ 8,57 (д, J=2,0, 1H), 8,48 (д, J=5,7, 1H), 8,34 (д, J=1,9, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,9, 1H), 7,70 (дд, J=5,7, 2,1, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,83 (дд, J=7,8, 4,5, 2H), 1,74 (дд, J=7,7, 4,5, 2H)
45	276	387,85	(DMSO-d ₆) δ 8,59 (д, J=1,4, 1H), 8,56 (д, J=5,8, 1H), 8,28 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,01 (д, J=1,5, 1H), 7,87 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 2H)

	277		433,95	
5	278		396,37	(CDCl ₃) δ 8,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,23 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 3,89 (с, 2H), 3,40 (с, 3H)
	279		410,45	(CDCl ₃) δ 8,41 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,18 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,39 (с, 2H), 1,48 (т, J=7,2 Гц, 2H)
10	280		380,37	(DMSO-d ₆) δ 12,29 (с, 1H), 8,54 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,08-7,88 (м, 2H), 6,62 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 3,93 (д, J=9,5 Гц, 6H), 2,72 (с, 3H), 2,64 (д, J=7,4 Гц, 2H), 1,22 (т, J=7,6 Гц, 3H)
15	281		394,45	(CDCl ₃) δ 8,37 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,67 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,5 Гц, 3H)
	282		408,46	(CDCl ₃) δ 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,24-3,83 (м, 8H), 2,84 (с, 3H), 2,77-2,57 (м, 2H), 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,35 (т, J=7,5 Гц, 3H)
20	283		367	
	284		437	
25	285		388,94	(DMSO-d ₆) δ 8,49 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,21 (с, 0H), 8,02 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,75-7,63 (м, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,21 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 2,72 (с, 3H)
	286		388,13	(DMSO-d ₆) δ 8,61 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,98-7,88 (м, 2H), 5,21 (кв., J=9,2 Гц, 2H), 4,95 (с, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,59 (с, 2H)
30	287		432,93	(DMSO-d ₆) δ 8,35 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,19 (кв., J=9,0 Гц, 2H), 4,83 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 2,68 (с, 3H)
	288		407,37	
35	289		431,16	(DMSO-d ₆) δ 9,30 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,66 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 8,58 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,00 (дд, J=7,0, 5,5 Гц, 2H), 5,18 (с, 2H), 3,94 (д, J=9,7 Гц, 7H), 2,74 (с, 3H)
	290		423,43	
	291		434,27	
	292		411,38	
	293		435,43	
40	294		419,77	(DMSO-d ₆) δ 9,12 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,38 (д, J=6,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,21 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,96 (с, 1H), 2,75 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,64 (с, 2H)
45	295		403,88	(DMSO-d ₆) δ 8,50 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,34 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 5,21 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,95 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,74 (с, 3H)
	296		366,42	(CDCl ₃) δ 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,27-8,15 (м, 2H), 7,88 (дд, J=14,6, 5,0 Гц, 2H), 7,66 (д, J=0,5 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,25 (кв.,

			J=7,3 Гц, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 1,56 (т, J=7,3 Гц, 3H)
5	297	366,42	(CDCl ₃) δ 8,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,00 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,17 (дд, J=14,7, 7,4 Гц, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 1,53 (т, J=7,3 Гц, 3H)
10	298	352,35	(CDCl ₃) δ 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,92 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 3,92 (д, J=3,8 Гц, 3H)
	299	352,35	(CDCl ₃) δ 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,24-8,14 (м, 2H), 7,88 (дд, J=13,9, 5,0 Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 3,98 (д, J=4,1 Гц, 3H)
15	300	382,42	(CDCl ₃) δ 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,35-8,29 (м, 1H), 8,21 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=12,1, 5,0 Гц, 2H), 7,82-7,74 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 3,39 (с, 3H)
	301	403,81	
	302	368,41	
20	303	491,86	(CDCl ₃) δ 8,41 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,80 (кв., J=8,2 Гц, 2H), 4,34 (д, J=4,2 Гц, 2H), 4,14 (с, 3H), 3,91 (д, J=3,5 Гц, 2H), 3,66 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,0 Гц, 3H)
25	304	491,93	(CDCl ₃) δ 8,39 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,77 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,28 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,64 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,20 (п, J=6,2 Гц, 2H)
	305	389,52	
	306	419	
	307	491,86	
30	308	353	
35	309	419,84	(DMSO-d ₆) δ 12,04 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,92 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,58 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,19 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,87 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,67 (с, 3H)
	310	429,86	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=1,9, 1H), 8,46 (д, J=8,3, 1H), 8,02 (д, J=7,5, 2H), 7,97 (д, J=8,3, 1H), 7,40 (д, J=7,6, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,76 (с, 6H)
40	311	447,87	(CDCl ₃) δ 8,45 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,24-8,08 (м, 2H), 7,84 (дд, J=19,0, 4,1 Гц, 3H), 4,75 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,08 (т, J=17,3 Гц, 6H), 1,72 (с, 6H)
45	312	448,45	(CDCl ₃) δ 8,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,17 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=15,6, 5,0 Гц, 2H), 7,74 (с, 1H), 5,04 (дд, J=6,0, 2,5 Гц, 1H), 4,75 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,17-4,07 (м, 3H), 4,01 (с, 3H), 2,56-2,37 (м, 1H), 2,28-2,12 (м, 1H), 0,63 (т, J=7,4 Гц, 3H)
	313	448,45	(CDCl ₃) δ 8,93 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,46-8,37 (м, 3H), 8,22 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,89 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,99 (д, J=13,3 Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,77-3,67 (м, 4H), 3,59 (с, 2H), 2,54-2,42 (м, 4H)
	314	393,43	

5

315		447,36	(CDCl ₃) δ 8,42 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=12,5, 5,3 Гц, 2H), 7,89 (дд, J=5,0, 3,1 Гц, 2H), 7,75 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1H), 6,80 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,72 (кв., J=8,5 Гц, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,04 (с, 3H)
316		447,36	(CDCl ₃) δ 8,50 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,46-8,34 (м, 2H), 8,24 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,90 (т, J=5,5 Гц, 2H), 7,00 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,82 (кв., J=8,5 Гц, 2H), 4,09 (д, J=26,6 Гц, 5H)
317		393,43	
318		393,18	
319		379,41	

10

320		355,25	(DMSO-d ₆) δ 8,59 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,34 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,62 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,42 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,93 (с, 3H)
321		355,23	(DMSO-d ₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,58 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=17,4, 8,2 Гц, 2H), 8,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H)
322		408,79	(DMSO-d ₆) δ=8,34 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,65 (д, J=1,5, 1H), 6,82 (д, J=1,4, 1H), 5,19 (кв., J=9,0, 2H), 4,87 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,67 (с, 3H)
323		423	
324		448,39	

20

325		354,14	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (кв., J=8,2 Гц, 2H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,80-7,69 (м, 2H), 7,65 (дд, J=5,1, 3,3 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)
326		455,36	(DMSO-d ₆) δ 8,69 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,37 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,93 (т, J=7,0 Гц, 2H), 7,61-7,01 (м, 3H), 5,19 (кв., J=9,2 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 2,76-2,65 (м, 3H)
327		366,36	(DMSO-d ₆) δ 12,23 (с, 1H), 8,53 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J=2,1 Гц, 2H), 6,58 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 3,93 (д, J=10,0 Гц, 5H), 2,72 (с, 2H), 2,27 (с, 3H)
328		352,35	(DMSO-d ₆) δ 12,27 (с, 1H), 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J=5,3 Гц, 2H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,94 (д, J=10,4 Гц, 5H), 2,27 (с, 3H)

30

329		366,42	(DMSO-d ₆) δ 12,30 (с, 1H), 8,55 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,94 (д, J=10,5 Гц, 5H), 2,77-2,56 (м, 2H), 1,24 (д, J=7,6 Гц, 3H)
330		392,47	(CDCl ₃) δ 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,46 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,96 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 3,60 (ддд, J=11,0, 7,2, 3,8 Гц, 1H), 2,84 (с, 3H), 1,20-0,97 (м, 4H)
331		392,4	(CDCl ₃) δ 8,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,87 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,76-3,55 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 1,24-0,96 (м, 5H)

35

40

45

332		354,14	(DMSO-d ₆) δ 8,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,24 (т, J=6,4 Гц, 2H), 8,00 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=5,4, 1,1 Гц, 1H), 7,07-6,99 (м, 1H), 6,99-6,89 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)
333		506,55	(DMSO-d ₆) δ 8,35 (с, 1H), 8,25 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,57 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,19 (м, 2H), 4,87 (с, 2H),

			4,20 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,67 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,36 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 1,46 (дд, J=13,9, 6,7 Гц, 2H), 0,79 (т, J=7,4 Гц, 3H)
5	334	492,56	(CDCl ₃) δ 8,22 (с, 1H), 7,82 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,65 (м, 2H), 4,20 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,72 (м, 2H), 3,42 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H)
10	335	505,91	(CDCl ₃) δ 8,32 (с, 1H), 7,91 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,38 (с, 2H), 4,75 (м, 4H), 4,24 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,50 (м, 6H), 2,80 (с, 3H), 2,23-2,02 (м, 2H), 1,26 (т, J=7,0 Гц, 3H)
	336	494,39	
	337	464,38	
15	338	408,79	(DMSO-d ₆) δ 8,32 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,67 (д, J=4,2, 1H), 6,44 (д, J=4,2, 1H), 5,18 (кв., J=9,2, 2H), 4,82 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,65 (с, 3H)
	339	419,84	(DMSO-d ₆) δ 8,34 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,92 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 5,18 (дд, J=17,8, 8 Гц, 2H), 4,87 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,66 (с, 3H)
20	340	432,2	(DMSO-d ₆) δ 8,87 (с, 1H), 8,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,20 (д, J=1,8 Гц, 2H), 7,98 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,97 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,82 (с, 3H)
	341	405	
	342	519,96	
25	343	517,92	(CDCl ₃) δ 8,41 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,80 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,27-4,00 (м, 6H), 3,88 (с, 1H), 3,59 (д, J=11, 2 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,01 (д, J=35,6 Гц, 1H), 1,86-1,39 (м, 5H)
30	344	503,93	(CDCl ₃) δ 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,80 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,72-4,61 (м, 1H), 4,20-3,98 (м, 5H), 3,68 (ддд, J=11,6, 8,3, 3,1 Гц, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,12 (дд, J=9,6, 5,5 Гц, 2H), 2,02-1,70 (м, 2H)
35	345	505,91	(CDCl ₃) δ 8,39 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,77 (т, J=8,3 Гц, 2H), 4,29 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,69 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,56 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,19 (п, J=6,3 Гц, 2H), 1,35-1,15 (м, 3H)
	346	461,85	
40	347	433,82	
	348	453,93	(DMSO-d ₆) δ 8,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,07-7,89 (м, 2H), 7,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,54-4,38 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,81-3,73 (м, 2H), 3,60 (дд, J=5,7, 3,7 Гц, 2H), 3,46 (дд, J=5,7, 3,7 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,71 (с, 3H)
45	349	379,87	
	350	379,87	(DMSO-d ₆) δ 8,52 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,07-7,86 (м, 2H), 7,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,18 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,83 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,40 (л, J=7,0 Гц, 3H)

5	351		393,92	(DMSO-d ₆) δ 8,50 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,07-7,82 (м, 2H), 7,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,42 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,17 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,70 (с, 2H), 1,38 (дт, J=10,6, 7,0 Гц, 6H)
	352		409,88	
10	353		353,37	(CDCl ₃) δ 8,30 (дд, J=2,7, 2,0 Гц, 2H), 7,82 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 2,73 (с, 3H)
	354		448,45	
	355		448,45	
15	356		447,93	(CDCl ₃) δ 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 4,97 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,78-4,68 (м, 2H), 4,11 (д, J=3,7 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 1,73 (д, J=6,7 Гц, 3H)
	357		440,78	(DMSO-d ₆) δ 8,70 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,16 (дд, J=28,2, 8,2 Гц, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,39 (дд, J=98,5, 47,3 Гц, 1H), 5,21 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,99 (с, 2H)
20	358		432,86	(CDCl ₃) δ 8,32 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,75 (м, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 2,82 (с, 3H)
	359		375,92	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,24-8,13 (м, 2H), 7,97 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 5,09 (д, J=2,5 Гц, 2H), 4,98 (с, 2H), 3,94 (д, J=11, 4 Гц, 6H), 3,51 (т, J=2,5 Гц, 1H)
25	360		383,12	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,70 (с, 3H)
30	361		402,85	(CDCl ₃) δ 8,32 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,64 (м, 3H), 7,44 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=7,8, 2,2 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,75 (кв., J=8,4 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,83 (с, 3H)
	362		368,15	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=5,4, 1,4 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=5,4, 3,8 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=3,8, 1,4 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,73 (с, 3H)
35	363		382,16	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,74-6,60 (м, 2H), 5,01 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,41 (д, J=0,9 Гц, 3H)
40	364		448	(CDCl ₃) δ 8,68 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 4,91-4,65 (м, 4H), 4,24 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 1,51 (т, J=7,0 Гц, 3H)
	365		368,88	(CDCl ₃) δ 8,41 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,06 (д, J=2,7 Гц, 3H), 2,85 (д, J=5,3 Гц, 3H)
45	366		448,04	(DMSO-d ₆) δ 8,57 (д, J=2,0 Гц, 2H), 8,36 (с, 2H), 8,22 (с, 2H), 8,00 (с, 2H), 7,96 (с, 2H), 5,20 (дд, J=11,6, 6,6 Гц, 7H), 3,94 (д, J=9,5 Гц, 10H), 2,87 (с, 5H), 1,56 (д, J=6,6 Гц, 6H)
	367		344,08	
	368		366,91	(CDCl ₃) δ 8,39 (дд, J=5,4, 1,9 Гц, 2H), 7,91

			(д, J=2,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,37 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,28 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,12 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 1,57 (т, J=7,0 Гц, 3H)
5	369	380,89	(CDCl ₃) δ 8,40 (дд, J=5,7, 1,9 Гц, 2H), 7,91 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,37 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,57 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,27 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 2,83 (с, 3H), 1,54 (дт, J=13,9,7,0 Гц, 6H)
	370	366,91	(CDCl ₃) δ 8,40 (дд, J=5,7, 1,9 Гц, 2H), 7,92 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,37 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,58 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 1,52 (т, J=7,1 Гц, 3H)
10			
	371	404,96	(DMSO-d ₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,98 (д, J=13,0 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,93 (д, J=10,1 Гц, 6H), 3,30 (с, 2H), 3,13-2,92 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,21 (т, J=22,6 Гц, 6H)
15	372	406,48	
	373	382,04	(CDCl ₃) δ 8,26 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,26 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 2,45 (д, J=0,9 Гц, 3H)
20	374	369,11	(CDCl ₃) δ 8,50 (с, 1H), 8,31 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 2,74 (с, 3H)
	375	364,12	(CDCl ₃) δ 9,97 (с, 1H), 8,41 (м, 3H), 7,92 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 2,86 (с, 3H)
25	376	432,14	(DMSO-d ₆) δ 8,35 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,38-7,23 (м, 2H), 7,07 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,18 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,84 (с, 2H), 3,84 (д, J=17,5 Гц, 6H), 2,71 (с, 3H)
	377	368,5	(CDCl ₃) δ 8,27 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,58-7,45 (м, 3H), 7,31 (дд, J=5,2, 3,3 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 2,76 (с, 3H)
30	378	394,81	(DMSO-d ₆) δ 8,34 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,47 (д, J=1,6, 1H), 6,51 (д, J=1,6, 1H), 5,19 (кв., J=9,1, 2H), 4,86 (с, 2H), 2,67 (с, 3H)
35	379	423,86	(CDCl ₃) δ 8,39 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 2,63 (с, 2H), 1,90 (дд, J=14,7, 7,3 Гц, 2H), 1,26 (с, 2H), 0,96 (т, J=7,4 Гц, 3H)
	380	406,97	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,13 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=5,9, 1,9 Гц, 1H), 7,28 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,33 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,94 (д, J=11,2 Гц, 4H), 2,73 (с, 2H), 1,33 (т, J=7,0 Гц, 2H)
40	381	388,14	
45	382	393,46	(DMSO-d ₆) δ 8,94-8,85 (м, 1H), 8,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,1 Гц, 0H), 8,05 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,24 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,00-3,92 (м, 5H), 2,74 (с, 3H)
	383	377,19	(DMSO-d ₆) δ 8,97 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,60-8,48 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,20 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,94 (д, J=10,8 Гц, 6H),

			2,74 (с, 3H), 2,36 (с, 2H)
	384	535,93	
	385	436,42	
5	386	456,87	(CDCl ₃) δ 8,32 (с, 1H), 8,00 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,56 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,88-4,66 (м, 4H), 2,85 (с, 3H)
10	387	457,47	(CDCl ₃) δ 8,60 (д, J=4,1 Гц, 1H), 8,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,65 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,23 (дд, J=6,6, 4,9 Гц, 1H), 6,88 (т, J=3,9 Гц, 2H), 5,41 (с, 2H), 4,97 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,29 (с, 3H)
	388	439,11	(DMSO-d ₆) δ 8,92 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,92 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,11 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,74 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,2 Гц, 2H), 4,89 (с, 2H), 2,74 (с, 3H)
15	389	447,99	
	390	447,99	
	391	405	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, 1H, J=2 Гц), 8,43 (с, 1H), 8,2 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,98 (д, 1H, J=2 Гц), 4,99 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 1,99 (с, 6H)
20	392	419	(DMSO-d ₆) δ 8,80 (д, 1H, J=2 Гц), 8,43 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 1,00 (д, 1H, J=2 Гц), 5,23 (кварт., 1H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 2,03 (с, 6H), 1,60 (д, 3H)
25	393	453,93	(DMSO-d ₆) δ 9,29 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,64 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=4,9, 2,7 Гц, 2H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,48 (т, J=73,2 Гц, 1H), 5,29-5,14 (м, 3H), 2,78 (д, J=13,6 Гц, 3H), 1,59 (т, J=7,6 Гц, 3H)
30	394	480,51	(CDCl ₃) δ 8,37 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,47 (с, 1H), 4,13 (кв., J=3,8 Гц, 6H), 4,03 (д, J=3,4 Гц, 3H), 3,85-3,65 (м, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,68 (с, 1H), 2,36-2,27 (м, 3H), 2,14 (дт, J=13,9, 7,1 Гц, 4H), 1,41 (дд, J=19,7, 16,7 Гц, 3H)
35	395	380,44	(CDCl ₃) δ 8,40 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 2,78-2,52 (м, 2H), 1,35 (т, J=7,5 Гц, 3H)
	396	394,45	(CDCl ₃) δ 8,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,08 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 2,77-2,56 (м, 2H), 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,35 (т, J=7,5 Гц, 3H)
40	397	410,45	(CDCl ₃) δ 8,37 (т, J=2,6 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,86 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,58 (д, J=4,3 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,23 (дд, J=18,2, 4,7 Гц, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,11-4,04 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 1,28 (д, J=6,3 Гц, 3H)
45	398	416,46	
	399	433,38	(DMSO-d ₆) δ 8,39 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,13 (с, 3H), 5,28-5,14 (м, 2H), 4,94 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,73 (с, 6H)
	400	372,47	(CDCl ₃) δ 9,16 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,60 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,65 (с, 1H),

			7,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,98 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,57 (д, J=72,4 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,87 (с, 3H)
5	401	420,86	(DMSO-d ₆) δ 8,38 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,93 (м, 2H), 7,78 (м, 1H), 7,37 (дд, J=11,2, 8,6 Гц, 1H), 5,30-5,08 (м, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 2,73 (с, 3H)
	402	437,01	(DMSO-d ₆) δ 8,38 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,83-7,75 (м, 1H), 7,59 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,21 (кв., J=9,3 Гц, 2H), 4,94 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,73 (с, 3H)
10	403	461,44	
	404	429,45	
	405	443,46	
	406	429,38	
	407	429,38	
15	408	429,38	
	409	447,17	
	410	434,44	
	411	434,44	
20	412	416,9	(DMSO-d ₆) δ 8,38 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,70 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,29-5,12 (м, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,22 (с, 3H)
	413	403,15	
	414	383,32	(DMSO-d ₆) δ 8,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J=1,0 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,34 (с, 3H)
25	415	416,52	(CDCl ₃) δ 8,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,42 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=15,9, 8,2 Гц, 2H), 7,35 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,06 (с, 3H), 1,82 (с, 6H)
	416	404	
30	417	437,84	(DMSO-d ₆) δ 8,95 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,62 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
	418	421,88	(DMSO-d ₆) δ 8,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,38 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,2 Гц, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 2,71 (с, 3H)
35	419	358,4	
	420	447,36	(DMSO-d ₆) δ 8,35 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,35 (д, J=2,3 Гц, 2H), 6,65 (т, J=2,3 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,18 (дд, J=11,7, 6,6 Гц, 2H), 3,85 (с, 6H), 2,72 (с, 3H), 1,56 (д, J=6,6 Гц, 3H)
40	421	364,42	(DMSO-d ₆) δ 9,38 (с, 2H), 9,00 (с, 1H), 8,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,74 (с, 3H)
	422	471,23	(метанол-d ₄) δ 8,32 (с, 1H), 8,17-8,04 (м, 2H), 7,99 (д, J=2,3 Гц, 2H), 7,68 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,24 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 4,98 (д, J=8,7 Гц, 2H), 2,95-2,82 (м, 3H), 1,69 (д, J=6,7 Гц, 3H)
45	423	446,4	(CDCl ₃) δ 8,44 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,81 (т, J=4,8 Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 4,88-4,67 (м, 2H), 4,13 (д, J=9,1 Гц, 3H), 4,07-3,95 (м, 3H),

			1,81 (дд, J=8,0, 5,5 Гц, 2H), 1,56 (дд, J=8,0, 5,4 Гц, 2H)
5	424	510,28	(CDCl ₃) δ 8,47 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,07-7,96 (м, 1H), 7,89 (д, J=1, 8 Гц, 1H), 7,86-7,75 (м, 2H), 7, 12-6,95 (м, 3H), 6,66 (д, J=6,8 Гц, 2H), 5,31 (дд, J=5,2, 3,3 Гц, 1H), 4,78 (тт, J=8,3, 4,2 Гц, 2H), 4,12 (д, J=7,9 Гц, 3H), 4,03 (д, J=5,9 Гц, 3H), 3,66 (дд, J=14,1,3,1 Гц, 1H), 3,51 (дд, J=14,1, 5,4 Гц, 1H)
10	425	364,4	(DMSO-d ₆) δ 8,81 (д, J=4,7 Гц, 2H), 8,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,74 (с, 3H)
	426	369,36	(DMSO-d ₆) δ 9,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,3 Гц, 2H), 5,13 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,75 (с, 3H)
15	427	399,37	(DMSO-d ₆) δ 8,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,34 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,54 (д, J=4,8 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,74 (с, 3H)
20	428	461,51	(DMSO-d ₆) δ 8,67 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,56 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,99 (с, J=9,1 Гц, 2H), 3,93 (дд, J=10,2 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H)
	429	443,46	(DMSO-d ₆) δ 8,65 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,38 (дд, J=9,0, 2,8 Гц, 1H), 8,07-7,92 (м, 2H), 7,05 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,42 (тт, J=54,7, 3,5 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,59 (д, J=3,6 Гц, 2H), 3,93 (д, J=10,2 Гц, 6H), 2,73 (с, 3H)
25	430	475,52	
	431	464,51	
	432	464,51	
	433	450,5	
30	434	466,32	(DMSO-d ₆) δ 9,68 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,19 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,00 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,37 (д, J=9,9 Гц, 1H), 8,25 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J=9,6 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,21 (дд, J=18,8, 8,1 Гц, 2H), 3,49-3,39 (м, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,75 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,72-1,49 (м, 2H)
35	435	418,37	(DMSO-d ₆) δ 8,94 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,38 (д, J=3,1 Гц, 2H), 8,08 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,21 (кв., J=9,0 Гц, 2H), 4,93 (с, 2H), 4,22 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 1,50-1,28 (м, 3H)
	436	454,32	
	437	388	
	438	418	
40	439	418	
45	440	416,46	(CDCl ₃) δ 8,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,72 (д, J=12,6 Гц, 2H), 6,74 (т, J=71,6 Гц, 2H), 4,80 (с, 2H), 4,40-4,17 (м, 2H), 4,09 (дд, J=14,0, 8,1 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 1,30 (д, J=6,3 Гц, 3H)
	441	410,51	(CDCl ₃) δ 8,37 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,86 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,25 (д, J=12,9 Гц, 2H), 4,11 (д, J=10,1 Гц, 4H), 4,03 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 1,29 (д, J=8,5 Гц, 3H)
	442	473	(CDCl ₃) δ 8,28 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,64

			(с, 1H), 7,41 (д, J=5,9 Гц, 2H), 6,83 (с, 1H), 4,98-4,76 (м, 4H), 2,82 (с, 3H)
	443	454,38	
5	444	402,45	(DMSO-d ₆) δ 8,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,71 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,32 (т, J=73,7 Гц, 2H), 6,76 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
10	445	456,85	(DMSO-d ₆) δ 8,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,35 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,24 (кв., J=8,2 Гц, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,34 (т, J=73,6 Гц, 2H), 5,22 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,02 (с, 3H)
	446	484,89	(DMSO-d ₆) δ 8,90 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,43-8,26 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,32 (т, J=73,6 Гц, 2H), 5,29-5,04 (м, 3H), 4,02 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,56 (д, J=6,7 Гц, 3H)
15	447		(DMSO-d ₆) δ 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,32 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,32 (т, J=73,6 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,16 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,3 Гц, 3H)
	448	478,46	
20	449	386,45	(DMSO-d ₆) δ 9,27 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,63 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,18 (д, J=15,8 Гц, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,48 (т, J=73,2 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,17 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,3 Гц, 3H)
25	450	418,43	(DMSO-d ₆) δ 9,10 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,34-8,27 (м, 1H), 8,18 (д, J=19,9 Гц, 2H), 7,83 (д, J=0,6 Гц, 1H), 5,05 (кв., J=8,8 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,17 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 2,71 (д, J=24,8 Гц, 3H), 1,39 (т, J=7,3 Гц, 3H)
	451	350,49	(DMSO-d ₆) δ 9,07 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,20 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,83 (д, J=0,6 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,17 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 2,74 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,39 (т, J=7,3 Гц, 3H)
30	452	379,43	
35	453	349,17	(DMSO-d ₆) δ 8,19 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,82 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,45 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,14-7,01 (м, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,22-4,09 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,3 Гц, 3H)
	454	472,43	(DMSO-d ₆) δ 9,11 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,60 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,34 (дд, J=2,7, 1,8 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,95 (т, J=3,9 Гц, 1H), 5,21 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 5,05 (т, J=7,8 Гц, 2H), 4,95 (с, 2H), 2,80-2,63 (м, 3H)
40	455	416	(CDCl ₃) δ 8,64 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,94 (ддд, J=12,7, 7,2, 5,2 Гц, 3H), 5,02 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 1,84 (с, 6H)
45	456	342,52	(DMSO-d ₆) δ 12,92 (с, 1H), 9,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,15 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,20-8,07 (м, 3H), 7,95 (с, 1H), 7,89-7,81 (м, 1H), 7,70 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 2,78 (с, 3H)
	457	398,34	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,72 (с,

			3H)
5	458	424,37	(DMSO-d ₆) δ 9,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,13 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,92-7,77 (м, 1H), 7,76-7,63 (м, 1H), 5,22 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,99 (с, 2H), 2,78 (с, 3H)
10	459	390	(CDCl ₃) δ 9,19 (с, 2H), 8,27 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,05 (с, 6H)
	460	420	(CDCl ₃) δ 9,00 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,09 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,05 (с, 6H)
	461	389	(CDCl ₃) δ 8,44 (с, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,05 (с, 6H)
	462	490,91	(CDCl ₃) δ 8,32 (с, 1H), 8,00 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,65-7,48 (м, 3H), 4,89-4,67 (м, 4H), 2,85 (с, 3H),
15	463	418,54	(DMSO-d ₆) δ 9,10 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,62 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,41 (д, J=12,9 Гц, 2H), 8,22 (с, 1H), 7,97 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,29-5,12 (м, 3H), 4,03 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 1,60 (т, J=7,4 Гц, 3H)
20	464	478,59	
	465	411	(CDCl ₃) δ 9,16 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,27 (д, 1H, J=8 Гц), 7,96 (д, 1H, J=8 Гц), 7,81 (д, 1H), 6,67 (т, 1H, J=75 Гц-Н-В связывающий), 4,89 (с, 2H), 2,05 (с, 6H)
	466	425	
25	467	402	300 МГц; CDCl ₃ -d 8,42 (д, 1H, J=2 Гц), 8,04 (с, 1H), 7,97 (д, 1H, J=7 Гц), 7,75 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 4,8 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,05 (с, 6H)
	468	464,51	
	469	464,51	
30	470	490,14	(CDCl ₃) δ 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=9,9, 1,6 Гц, 3H), 7,77 (с, 1H), 4,86-4,64 (м, 4H), 4,14 (с, 3H), 4,08 (дд, J=11,5, 5,0 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,44 (тд, J=12,9, 5,3 Гц, 2H), 1,70 (с, 2H)
	471	450,5	
35	472	450,5	
	473	494,52	
	474	494,52	
	475	492,54	
40	476	441	(CDCl ₃) δ 8,72 (д, 1H, J=2 Гц), 8,42 (с, 1H), 8,2 (с, 1H) δ, 16 (д, 1H, J=8 Гц), 7,85 (д, 1H, J=8 Гц), 7,80 (с, 1H), 6,94-6,45 (т, 1H, J=74 Гц Н-В), 4,86 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 2,05 (с, 6H)
45	477	440,58	(CDCl ₃) δ 8,40 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,57-4,40 (м, 2H), 4,24 (тд, J=9,0, 2,1 Гц, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 1,29 (д, J=6,3 Гц, 3H)
	478	424,59	(CDCl ₃) δ 8,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,28 (дд, J=10,4, 4,1 Гц, 1H), 4,20-4,10 (м, 3H), 4,07-4,02 (м, 3H), 3,91 (дд, J=13,8, 8,0 Гц, 3H), 2,68 (кв., J=7,5 Гц, 2H), 1,35

			(т, J=7,5 Гц, 3H), 1,32-1,14 (д, 3H)
5	479	430,54	(CDCl ₃) δ 8,65 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 7,03-6,36 (т, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,35-4,19 (м, 1H), 4,08 (дд, J=13,9, 2,4 Гц, 1H), 3,90 (дд, J=13,9, 8,1 Гц, 1H), 2,68 (кв., J=7,5 Гц, 2H), 1,45-1,12 (м, 6H)
10	480	394,51	(CDCl ₃) δ 8,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,42 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,32 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,19 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 1,78 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,53 (т, J=7,3 Гц, 3H)
	481	489,29	
15	482	438,6	(CDCl ₃) δ 8,46 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,47-5,35 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,27-4,16 (кв., 2H), 4,13 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 3,41 (с, 3H), 2,42 (м, 2H), 1,47 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,60 (т, J=7,4 Гц, 3H)
20	483	394,17	(DMSO-d ₆) δ 8,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=9,9, 8,0 Гц, 2H), 7,80 (т, J=3,1 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,84 (д, J=13,2 Гц, 2H), 4,40 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,16 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 1,37 (дт, J=9,7, 7,2 Гц, 6H)
25	484	402,68	(DMSO-d ₆) δ 8,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,34 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,27-8,11 (м, 3H), 7,82 (с, 1H), 7,33 (т, J=73,6 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,18 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,03 (д, J=5,4 Гц, 3H), 1,39 (т, J=7,3 Гц, 3H)
	485	470,65	(DMSO-d ₆) δ 8,92 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,48-8,33 (м, 2H), 8,26 (т, J=8,4 Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,33 (т, J=73,6 Гц, 1H), 5,37-5,11 (м, 3H), 4,03 (с, 3H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H)
	486	388,63	
30	487	393,09	(DMSO-d ₆) δ 8,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,53 (т, J=8,9 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J=4,6 Гц, 2H), 7,96 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,98-3,84 (м, 9H), 2,72 (с, 3H)
35	488	416,13	(CDCl ₃) δ 8,96 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,74 (т, J=2,3 Гц, 1H), 8,66 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,43 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,97-7,85 (м, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 1,86 (с, 6H),
	489	388,04	(DMSO-d ₆) δ 9,46 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,85-8,75 (м, 2H), 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,95 (дд, J=9,2, 2,0 Гц, 1H), 5, 13 (с, 2H), 3,96-3,91 (м, 6H), 2,73 (с, 3H)
40	490	416,13	(DMSO-d ₆) δ 9,27 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,63 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,27 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,48 (т, J=73,2 Гц, 1H), 5,06-4,62 (м, 6H), 2,76 (д, J=9,1 Гц, 3H)
45	491	418	(DMSO-d ₆) δ 8,43 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,343 (2d, J=2 Гц, 2H), 6,63 (дд, J=2 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 3,84 (с, 6H), 2,02 (с, 6H)
	492	436,12	(CDCl ₃) δ 9,15 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,90 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,78 (т, J=2,3 Гц, 1H), 8,66 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,62 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,69 (т, 1H), 5,02 (с, 2H), 2,88 (с, 3H), 1,86 (с, 6H),
	493	408,46	(DMSO-d ₆) δ 9,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,02

			(д, J=2,4 Гц, 1H), 8,64 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,7 Гц, 2H), 8,21 (с, 1H), 7,72-7,23 (связывающий F) (т, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 2,77 (с, 3H)
5	494	449,48	(DMSO-d ₆) δ 9,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,64 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,42-8,33 (м, 1H), 8,19 (д, J=6,1 Гц, 2H), 7,78-7,66 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,60-6,24 (связывающий F 1H) (т, J=3,5 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 6,24 (т, J=3,5 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,60 (тд, J=15,1, 3,5 Гц, 2H), 2,76 (с, 3H)
10	495	441,03	(DMSO-d ₆) δ 8,42 (с, 1H), 8,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 2H), 8,06 (с, 1H), 8,01 (т, J=59,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,02 (с, 6H)
	496	455,98	(DMSO-d ₆) δ 8,41 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,22 (с, 2H), 8,02 (т, J=59,1 Гц), 7,93 (с, 1H), 7,66 (м, 1H), 5,22 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,91 (с, 3H)
15	497	366,12	(DMSO-d ₆) δ 8,54 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,07-7,95 (м, 2H), 7,53 (д, J=10,6 Гц, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
20	498	435,16	(DMSO-d ₆) δ 8,40 (с, 1H), 7,97 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 5,21 (дд, J=18,2, 8,9 Гц, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,08 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 2,74 (с, 3H)
	499	464,51	
	500	464,51	
	501	464,58	
25	502	358,26	(DMSO-d ₆) δ 9,28 (с, 1H), 8,63 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,48 (т, J=73,3 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 2,76 (с, 3H)
	503	413,15	(DMSO-d ₆) δ 8,83 (с, 1H), 8,56 (м, 2H), 8,35-8,12 (м, 2H), 7,98 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), (3,92 (с, 3H)
	504	424,52	
30	505	464,51	(CDCl ₃) δ 8,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,81 (кв., J=8,5 Гц, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,40 (с, 3H),
	506	484,54	
35	507	490,62	
	508	454,47	(DMSO-d ₆) δ 9,10 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,60 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,36 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,70-6,29 (м, 1H), 5,21 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,62 (тд, J=14,7, 3,4 Гц, 2H), 2,74 (д, 3H)
	509	436,49	
40	510	390,42	
	511	470,39	(DMSO-d ₆) δ 9,29 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,47 (т, J=73,3 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,22 (кв., J=9,2 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,72 (с, 3H)
45	512	433	(CDCl ₃) δ 8,43 (с, 1H), 8,35 (д, 1H, J=2 Гц), 7,86 (д, 1H, J=2 Гц), 7,77 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,54 (кварт., 2H), 4,01 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 2,05 (с, 6H), 1,49 (т, 3H)
	513	461,51	(DMSO-d ₆) δ 8,93 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,56

5			(д, J=1,9 Гц, 1H), 8,24 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,15-7,93 (м, 3H), 5,11 (с, 2H), 4,95 (кв., J=8,8 Гц, 2H), 3,91 (дд, J=12,2, 6,7 Гц, 6H), 2,76 (д, J=20,1 Гц, 3H)
	514	431,5	(DMSO-d ₆) δ 8,72 (с, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,47 (с, 1H), 8,37-8, 13 (м, 3H), 8,00 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)
10	515	416,25	(DMSO-d ₆) δ 8,54 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,05-7,93 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 6,38 (тт, J=54,9, 3,6 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,68 (д, J=3,7 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,71 (с, 3H)
	516	381,41	
	517	429,1	
	518	439	
15	519	448,52	(CDCl ₃) δ 8,73 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,02 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,78 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 1,70 (д, J=6,7 Гц, 3H)
20	520	402,19	(DMSO-d ₆) δ 9,01 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (д, J=1,8 Гц, 2H), 8,38 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,94 (д, J=9,9 Гц, 6H), 2,74 (с, 3H)
	521	401,49	(CDCl ₃) δ 9,18 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,62 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,34-8,20 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,62-7,53 (м, 1H), 7,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,93-6,45 (т, 1H F расщепление), 5,24 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 1,73 (д, J=6,6 Гц, 3H)
	522	407,57	
	523	422,33	(DMSO-d ₆) δ 9,27 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,63 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,43-8,36 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,91 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,48 (т, J=73,2 Гц, 1H), 6,40 (ддт, J=58,6, 55,0, 3,7 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,68 (тд, J=15,1, 3,6 Гц, 2H), 2,75 (с, 3H)
30	524	453,25	
	525	463,55	(CDCl ₃) δ 9,18 (с, 1H), 8,62 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,20 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,50 (дд, J=5,9, 1,9 Гц, 1H), 7,18 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,94 (с, 0H), 6,70 (с, 1H), 6,46 (с, 0H), 6,18 (тт, J=55,6, 4,2 Гц, 1H), 5,22 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,60 (тд, J=13,6, 4,2 Гц, 2H), 3,52 (с, 0H), 2,87 (с, 3H), 1,70 (д, J=6,7 Гц, 3H)
40	526	416,59	(CDCl ₃) δ 8,93 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,66-7,61 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,57 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,87 (с, 2H), 2,83 (с, 3H), 1,52 (т, J=7,1 Гц, 3H)
	527	322,33	(CDCl ₃) δ 9,25 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,65 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,76 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=2,6 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,19 (с, 3H), 2,90 (с, 3H)
	528	474,47	
	529	490,55	
45	530	466,44	
	531	478,44	
	532	462,59	(CDCl ₃) δ 8,43-8,31 (м, 1H), 7,96-7,82 (м, 1H), 7,60-7,50 (м, 1H), 6,94 (т, J=3,1 Гц, 1H), 5,02-4,86 (м, 2H), 4,70-4,50 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,68 (тт, J=7,7, 3,8 Гц, 2H), 1,45-1,32 (т, 3H)

5

533		430,54	(CDCl ₃) δ 9,11 (дд, J=4,0, 1,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,21 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73-7,56 (м, 2H), 6,67 (дд, J=72,9, 72,2 Гц, 1H), 5,02-4,82 (м, 1H), 4,35-4,14 (м, 2H), 4,04 (ддд, J=13,7, 7,9, 1,6 Гц, 1H), 3,53 (дд, J=28,4, 3,7 Гц, 1H), 2,83 (с, 3H), 1,72-1,59 (м, 3H), 1,27 (д, J=6,3 Гц, 3H)
-----	--	--------	---

10

534		386,52	(CDCl ₃) δ 8,59 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,98 (т, J=3,5 Гц, 1H), 6,68 (т, J=72,6 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,17 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 1,53 (т, J=7,3 Гц, 3H)
535		400,53	(CDCl ₃) δ 8,59 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=2,5, 1,9 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,68 (т, J=72,6 Гц, 1H), 5,29 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,18 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 2,87 (с, 3H), 1,79 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,53 (дд, J=9,1, 5,5 Гц, 3H)
536		366,49	(DMSO-d ₆) δ 12,59 (с, 1H), 8,53 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,08-7,93 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 6,81 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,41 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,36 (т, J=7,0 Гц, 3H)

15

20

537		388,5	(DMSO-d ₆) δ 12,60 (с, 1H), 8,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,33 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=73,6 Гц, 1H), 6,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,73 (с, 3H)
538		407,4	(DMSO-d ₆) δ 8,37 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,85 (дд, J=7,8, 3,0 Гц, 1H), 7,60 (ддд, J=8,4, 4,2, 2,2 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=11,0, 8,6 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,89 (д, J=10,6 Гц, 2H), 2,80-2,62 (м, 3H)
539		468	

25

30

540		476	(DMSO-d ₆) δ 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,98 (д, J=2 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,21 (м, 3H-метилеи и метилеи CF ₃ этил), 4,40 (кварт., 2H), 3,92 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,22 и 2,11 (м, 2H-метилеи C3), 1,36 (т, 3H), 0,47 (т, 3H)
541		490,55	
542		372,25	(DMSO-d ₆) δ 12,94 (с, 1H), 9,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,62 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,47 (т, J=73,3 Гц, 1H), 5,17 (кв., J=6,5 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 1,56 (д, J=6,6 Гц, 3H)
543		489,55	

35

40

544		518,51	
545		412,49	
546		386,26	(DMSO-d ₆) δ 12,70 (шир.с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,62 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,47 (т, J=73,3 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 1,57 (с, 6H)
547		419	(CDCl ₃) δ 8,70 (д, J=2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,08 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,02 (с, 6H)

45

548		422,54	(CDCl ₃) δ 9,09 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,53 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,27 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=2,5, 2,0 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,60 (т, J=72,5 Гц, 2H), 5,25 (д, J=6,7 Гц, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,79 (с, 3H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,52 (с, 5H),
-----	--	--------	---

	549		422,6	
	550		439,56	(DMSO-d ₆) δ 8,89 (с, 1H), 8,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,34 (дд, J=13,9, 2,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,26 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,94 (д, J=10,3 Гц, 6H), 2,74 (с, 3H), 1,53 (с, 6H)
5				
	551		421,42	(DMSO-d ₆) δ 8,98 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,36 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,94 (д, J=9,8 Гц, 6H), 2,74 (с, 3H), 1,46 (с, 6H)
10				
	552		417,29	(метанол-d ₄) d 8,75 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,28 (с, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 5,14 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 5,00 (кв., J=8,7 Гц, 2H), 4-10 (с, 3H), 2,80 (д, J=5,1 Гц, 3H), 1,61 (т, J=5,4 Гц, 3H)
	553		447,3	
	554		455,23	
15				
	555		461,31	(DMSO-d ₆) δ 8,35 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,72-7,54 (м, 2H), 5,16 (дт, J=13,3, 7,9 Гц, 3H), 4,38 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,53 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H)
20				
	556		475,33	(DMSO-d ₆) δ 8,35 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,70-7,52 (м, 2H), 5,34-4,99 (м, 3H), 4,40 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,19 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,53 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,37 (дт, J=9,7, 7,0 Гц, 6H)
	557		483,32	
	558		446,28	
25				
	559		435,27	
	560		417,29	
30				
	561		424,59	(CDCl ₃) δ 8,40 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 4,93 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=19,2, 5,4 Гц, 2H), 4,11 (с, J=7,4 Гц, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,48 (д, J=3,4 Гц, 1H), 2,82 (с, 3H), 1,71 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,28 (д, J=6,2 Гц, 3H),
	562		400,53	
	563		400,53	
	564		430,6	
35				
	565		430,54	
	566		492,56	
40				
	567		468,59	(DMSO-d ₆) δ 9,30 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,63 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,76-7,18 (м, 2H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,62 (с, 5H)
	568		431,82	(DMSO-d ₆) δ 9,08 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,55 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,40-8,29 (м, 2H), 8,18 (д, J=11,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,62 (с, 6H)
45				
	569		485,77	(DMSO-d ₆) δ 9,17 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J=25,7 Гц, 2H), 8,21 (с, 1H), 7,97 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,30-5,03 (м, 5H), 2,75 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,59 (д, J=6,5 Гц, 3H)
	570		448,32	(DMSO-d ₆) δ 8,48 (д, J=13,2 Гц, 1H), 8,33 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,94 (д, J=5,2 Гц, 2H), 5,33-4,99 (м, 3H), 4,02 (д, J=

			26,1 Гц, 6H), 2,72 (с, 3H), 1,53 (д, J=6,5 Гц, 3H)
5	571	404,24	(DMSO-d ₆) δ 9,32 (с, 1H), 8,69 (д, J=11,5 Гц, 2H), 8,39 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (д, J=0,5 Гц, 1H), 5,22 (дд, J=18,2, 9,1 Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 2,75 (с, 3H)
	572	435,27	
10	573	434,25	(DMSO-d ₆) δ 8,85 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,95 (д, J=5,2 Гц, 2H), 5,41 (с, 1H), 5,21 (кв., J=9,0 Гц, 2H), 4,93 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,73 (д, J=3,3 Гц, 3H)
	574	420,24	(DMSO-d ₆) δ 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,18 (дд, J=25, 1,8,2 Гц, 2H), 7,95 (с, 1H), 5,41 (с, 1H), 5,22 (д, J=9,1 Гц, 2H), 5,01 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,97 (с, 3H)
	575	322,14	
15	576	485,42	(DMSO-d ₆) δ 8,81 (дд, J=7,3, 1,6 Гц, 1H), 8,54 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,35 (д, J=10,8 Гц, 1H), 8,10-8,04 (м, 1H), 7,95 (т, J=10,3 Гц, 2H), 7,78 (с, 1H), 5,26-5,12 (м, 2H), 5,12-4,98 (м, 2H), 2,73 (д, J=4,2 Гц, 3H), 1,63-1,50 (м, 3H),
	577	492,54	
20	578	492,54	
	579	492,08	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8,45 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 4,77 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,18 (с, 3H), 4,06 (с, 3H), 3,19 (д, J=7,0 Гц, 1H), 3,04-2,95 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 1,87 (с, 3H), 1,16 (т, J=7,0 Гц, 3H)
25	580	438,6	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8,45 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,89 (т, J=5,1 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 4,40-4,21 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,08 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 1,66 (с, 6H), 1,29 (т, J=6,5 Гц, 3H)
30	581	462,1	(DMSO-d ₆) δ 8,53 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 5,46-5,32 (м, 1H), 5,28-5,11 (м, 2H), 4,92 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,1 Гц, 6H)
	582		(DMSO-d ₆) δ 12,95 (с, 1H), 9,28 (д, J=1,7 Гц, 4H), 8,62 (д, J=2,6 Гц, 3H), 8,38 (с, 3H), 8,15 (с, 3H), 8,03 (с, 5H), 7,47 (т, J=73,3 Гц, 7H), 5,23-5,13 (м, 3H), 2,75 (с, 8H), 1,56 (д, J=6,7 Гц, 8H)
35	583		(DMSO-d ₆) δ 13,06-12,81 (шир.с, 1H), 9,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,62 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,02 (шир.с, 2H), 7,47 (т, J=73,3 Гц, 1H), 5,17 (кв., J=6,5 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 1,56 (д, J=6,6 Гц, 3H)
40	584	396,5	
	585	454,47	
	586	390,48	
	587	404,49	
	588	396,5	
45	589	432,52	(DMSO-d ₆) δ 9,04 (д, J=1,5, 1H), 8,51 (д, J=2,7, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,29-5,12 (м, 3H), 4,28 (дд, J=13,9, 6,9, 2H), 2,75 (с, 3H), 1,58 (д, J=6,6, 3H), 1,42 (т, J=6,9, 3H)
	590	418,09	(DMSO-d ₆) δ 9,10 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,60 (т, J=6,7 Гц, 1H), 8,43 (д, J=1,7 Гц, 1H),

5			8,38 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,20 (дт, J=9,2, 7,2 Гц, 3H), 4,03 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 1,58 (т, J=6,3 Гц, 3H)
	591	418,34	(DMSO-d ₆) δ 9,11 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,60 (дд, J=20,6, 2,2 Гц, 1H), 8,52-8,44 (м, 1H), 8,38 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,26-8,18 (м, 1H), 8,02-7,94 (м, 1H), 5,26-5,12 (м, 3H), 4,04 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 1,57 (дд, J=13,8, 7,5 Гц, 3H)
10	592	424,59	
	593	424,59	
	594	486,06	(DMSO-d ₆) δ 9,15 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,0 Гц, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 5,29-5,16 (м, 3H), 5,08 (дд, J=17,4, 8,7 Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,59 (д, J=6,5 Гц, 3H)
	595	485,9	(DMSO-d ₆) δ 9,13 (с, 1H), 8,60 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 5,27-5,13 (м, 3H), 5,06 (кв., J=8,8 Гц, 2H), 2,75 (с, 3H), 1,59 (д, J=6,6 Гц, 3H)
20	596	386,63	(DMSO-d ₆) δ 9,28 (с, 1H), 8,62 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,15 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,47 (т, J=73,3 Гц, 1H), 5,14 (кв., J=6,5 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,56 (д, J=6,6 Гц, 3H)
	597	471,34	(DMSO-d ₆) δ 8,77 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,55 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8, 15-8,03 (м, 1H), 7,92 (д, J=13,5 Гц, 2H), 7,77 (с, 1H), 5,20 (дд, J=18,2, 9,1 Гц, 2H), 5,06 (дд, J=17,7, 8,8 Гц, 2H), 4,89 (с, 2H), 2,74 (с, 3H)
	598	426,57	(DMSO-d ₆) δ 8,58 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,3 Гц, 3H), 8,00 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,04 (д, J=15,1 Гц, 2H), 4,80 (ддд, J=52,9, 33, 1,3,2 Гц, 2H), 3,95 (д, J=8,9 Гц, 6H), 1,72 (с, 6H)
30	599		(DMSO-d ₆) δ 8,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29-8,13 (м, 3H), 7,82 (д, J=0,4 Гц, 1H), 7,33 (т, J=73,6 Гц, 2H), 5,21 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,18 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 1,58 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,40 (т, J=7,3 Гц, 3H)
	600	380,14	(DMSO-d ₆) δ 8,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,28-8,13 (м, 3H), 7,98 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 5,20 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 4,18 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,94 (д, J=9,2 Гц, 6H), 1,58 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,40 (т, J=7,3 Гц, 3H)
35	601	378,52	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29-8,15 (м, 2H), 7,88 (дд, J=13,5, 5,1 Гц, 2H), 7,64 (д, J=0,7 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 3,78-3,55 (м, 1H), 1,30-0,99 (м, 4H)
40	602	410,57	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8,43 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,44 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,03 (т, J=2,9 Гц, 1H), 5,32 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,20 (ддд, J=11,4, 8,3, 5,1 Гц, 2H), 4,16-4,09 (с, 3H), 4,08-3,93 (м, 4H), 3,61 (дд, J=15,8, 3,6 Гц, 1H), 1,81 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,28 (дд, J=6,3, 3,2 Гц, 3H)
45	603	410,57	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8,43 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,44 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,03 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,39-5,22 (м, 1H), 4,37-4,14 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,07-3,91 (м, 4H), 3,62 (дд, J=15,5, 3,6 Гц, 1H), 1,81 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,28 (дд, J=6,3, 3,2 Гц, 3H)

5	604		418,06	(DMSO-d ₆) δ 9,23 (д, J=1,9 Гц, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,93 (д, J=17,7 Гц, 3H), 5,21 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 2,55 (с, 3H)
	605		468,07	(DMSO-d ₆) δ 9,11 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,36-8,32 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,87-6,10 (м, 1H), 5,30-5,14 (м, 3H), 4,62 (тд, J=14,7, 3,3 Гц, 2H), 2,74 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H)
	606		478,12	
	607		478,09	
	608		489,13	
10				
15	609		366	(DMSO-d ₆) δ 8,57 (д, 1H, J=2 Гц), 8,25 (д, 1H, J=8 Гц), 8,18 (д, 1H, J=8 Гц), 7,99 (д, 1H, J=1,9 Гц), 7,72 (д, 1H, J=1,9 Гц), 6,77 (д, 1H, J=2,0 Гц), 5,25 (кварт., 1H, J=8 Гц), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 1,72 (д, 3H, J=8 Гц)
	610		462,66	(DMSO-d ₆) δ 8,58 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,34 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,0 Гц, 2H), 8,01 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 6,96 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,42 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,71 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,04 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,94 (д, J=9,9 Гц, 6H), 3,77-3,61 (м, 1H), 3,13 (дд, J=21,8, 7,7 Гц, 3H), 1,80 (д, J=9,4 Гц, 2H), 1,45 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,38 (д, J=9,4 Гц, 2H)
20				
25	611		430,6	(DMSO-d ₆) δ 9,00 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,63 (дд, J=9,7, 2,0 Гц, 2H), 8,46-8,16 (м, 3H), 8,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,76 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,10 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,93 (д, 6H), 3,17 (д, J=5,3 Гц, 1H), 1,81 (т, J=3,7 Гц, 6H), 1,53 (д, J=6,7 Гц, 3H)
	612		430,6	(DMSO-d ₆) δ 8,61 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=21,0, 8,2 Гц, 2H), 8,13-7,92 (м, 2H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,69 (кв., J=6,4 Гц, 1H), 3,95 (д, J=8,2 Гц, 6H), 1,81-1,69 (м, 9H)
30				
35	613		448,64	(DMSO-d ₆) δ 8,58 (с, 1H), 8,29 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,21 (с, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,93-5,76 (м, 1H), 5,38 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,98 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,42 (м, 1H), 3,94 (д, J=9,9 Гц, 6H), 3,49 (д, J=4,8 Гц, 2H), 1,98 (д, J=30,8 Гц, 4H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 3H)
	614		420,56	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,21 (м, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 5,15 (кв., J=9,5 Гц, 2H), 5,04 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)
	615		380	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8,42 (д, 1H, J=1,9 Гц), 8,18 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,8 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,4 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,94 (д, 1H, J=1,8 Гц), 5,25 (кварт., 1H), 4,17 (кварт., 2H), 4,11 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 1,80 (д, 3H), 1,52 (т, 3H)
40				
45	616		485,07	
	617		485,1	
	618		478,33	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8,39 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,76 (кв., J=8,2 Гц, 2H), 4,57 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 1,51 (т, J=7,1 Гц, 3H),
	619		490,62	
	620		490,62	
	621		520,63	

5	622		492,6	
	623		492,6	
	624		471,3	
	625		524,14	
	626		404,49	(DMSO-d ₆) δ 8,97 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 5,14 (кв., J=9,3 Гц, 2H), 4,99 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,74 (с, 3H)
10	627		472,51	(DMSO-d ₆) δ 9,08 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 5,20-5,09 (м, 2H), 5,09-5,00 (м, 2H), 4,99 (с, 2H), 2,75 (с, 3H)
	628		448,58	(DMSO-d ₆) δ 8,52 (с, 1H), 7,99 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 5,14 (м, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,40 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,36 (т, J=6,9 Гц, 3H)
15	629		402,58	
	630		434,4	(DMSO-d ₆) δ 8,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,20 (м, 2H), 8,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 5,32 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 5,15 (кв., J=9,3 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,74 (д, J=6,7 Гц, 3H)
20	631		418,09	(CDCl ₃) δ 8,69 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,88 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,76 (д, J=8,3 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,57 (с, 3H)
	632		432,49	(DMSO-d ₆) δ 8,97 (д, J=1,6, 1H), 8,40 (д, J=2,7, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,08-8,03 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,20 (дд, J=12,0, 6,1, 3H), 4,24 (кв., J=7,0, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,57 (д, J=6,7, 3H), 1,40 (т, J=7,0, 3H)
25	633		432,49	(DMSO-d ₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,6, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,07-8,03 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,20 (дт, J=8,9, 8,1, 3H), 4,24 (кв., J=7,0, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,57 (д, J=6,6, 3H), 1,40 (т, J=7,0, 3H)
30	634		505,96	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,30-5,13 (м, 2H), 4,41 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 4,05-3,94 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,36 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,12 (д, 3H), 1,10 (д, 3H)
	635		423,02	(DMSO-d ₆) δ 8,37 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,60 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,21 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 2,71 (с, 3H)
35	636		403,3	
	637		500,6	(DMSO-d ₆) δ 9,14 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,59 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,38-8,29 (м, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,2 Гц, 2H), 5,06 (кв., J=8,9 Гц, 2H), 2,74 (д, J=4,2 Гц, 3H), 1,62 (с, 6H)
40	638		446,38	(DMSO-d ₆) δ 8,99 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,47-8,37 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,18-8,01 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (дд, J=18,3, 9,2 Гц, 2H), 4,24 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 2,73 (с, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,40 (с, 2H)
	639		457,1	
	640		431,08	
45	641		471,15	(DMSO-d ₆) δ 9,05 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,16 (д, J=9,9 Гц, 1H), 6,48 (т, J=54,5 Гц, 1H), 6,22 (д, J=9,9 Гц, 1H), 5,21 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,57 (тд, 2H), 2,74 (с, 3H)

5	642		454,51	(DMSO-d ₆) δ 9,09 (с, 1H), 8,55 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,39 (т, J=54,9 Гц, 1H), 5,04 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,75-4,62 (м, 2H), 2,75 (с, 3H)
	643		436,14	(DMSO-d ₆) δ 9,07 (с, 1H), 8,54 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,48 (м, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,78-4,30 (м, 4H), 2,75 (с, 3H)
	644		462,38	(DMSO-d ₆) δ 8,53 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,78 (дт, J=11,9, 6,0 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,0 Гц, 6H)
10	645		532,14	
15	646		482,38	(DMSO-d ₆) δ 9,11 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,33-8,26 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,49 (тт, J=54,2, 3,4 Гц, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,61 (тд, J=14,7, 3,4 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,62 (с, 6H)
	647		475,92	(CDCl ₃) δ 8,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,88 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 5,61-5,41 (м, 1H), 4,97 (м, 1H), 4,76 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 1,73 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,48 (д, J=6,2 Гц, 6H),
	648		490,38	(CDCl ₃) δ 8,44 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,85 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 5,64-5,38 (м, 1H), 4,76 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 1,72 (с, 6H), 1,47 (д, J=6,2 Гц, 6H)
25	649		474,12	
	650		488,11	
	651		430,09	
30	652		484,35	(DMSO-d ₆) δ 9,05 (с, 1H), 8,51 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 6,70-6,25 (тт, 2H), 6,32 (с, 1H), 5,22 (дд, J=18,2, 9,0 Гц, 2H), 4,58 (дд, J=14,7, 11,5 Гц, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,75 (с, 3H)
	653		416,59	(DMSO-d ₆) δ 8,91 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,28-8,17 (м, 3H), 7,82 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,33 (т, J=73,6 Гц, 1H), 5,21 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,18 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 1,59 (т, J=7,6 Гц, 3H), 1,40 (тд, J=7,2, 3,8 Гц, 3H)
	654			(DMSO-d ₆) δ 8,91 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,30-8,13 (м, 3H), 7,82 (с, 1H), 7,33 (т, J=73,6 Гц, 1H), 5,21 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,18 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 1,58 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,40 (т, J=7,3 Гц, 3H)
40	655		380,56	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (т, J=4,1 Гц, 1H), 8,20 (т, J=4,6 Гц, 2H), 7,98 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 5,20 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,18 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,94 (д, J=9,2 Гц, 6H), 1,58 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,47-1,34 (м, 3H)
45	656		380,56	(DMSO-d ₆) δ 8,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=6,3, 5,8 Гц, 2H), 7,98 (т, J=6,5 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 5,20 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,18 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,94 (д, J=9,1 Гц, 6H), 1,58 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,41 (т, J=7,3 Гц, 3H)
	657		410,57	
	658		409,93	
	659		410,51	(метанол-d ₄) δ 8,52 (д, J=2,0 Гц, 1H),

			8,33-8,25 (м, 3H), 8,09-8,06 (м, 2H), 4,05 (т, J=24,7 Гц, 9H), 1,40-1,12 (м, 7H)
	660	505,4	
	661	507,5	
5	662	505,6	
	663	532,6	
	664	505,46	
	665	505,46	
	666	432,52	
10	667	399,5	(DMSO-d ₆) δ 8,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,42-7,25 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,36 (с, 3H)
15	668	416,59	(DMSO-d ₆) δ 8,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,21 (кв., J=8,2 Гц, 2H), 8,00 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,40 (тт, 1H), 5,25 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,69 (тд, J=15, 1,3,7 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H)
	669	389,1	(DMSO-d ₆) δ 8,65 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,31 (м, 3H), 8,08 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 5,87 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,15 (д, J=1,8 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,94 (с, 3H)
20	670	432,52	(DMSO-d ₆) δ 8,93 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,45-8,33 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 8,08-8,01 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,21 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,92-4,79 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,0 Гц, 6H)
25	671	421,32	(DMSO-d ₆) δ 8,94 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,51 (т, J=2,6 Гц, 1H), 8,47 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,96-3,90 (м, 6H), 2,74 (с, 3H), 1,51 (с, 6H)
	672	446,6	(DMSO-d ₆) δ 8,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,00 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,61 (с, 6H)
30	673	420,07	(DMSO-d ₆) δ 12,09 (с, 1H), 8,36 (д, J=9,2, 1H), 8,15 (д, J=8,3, 1H), 8,05 (дд, J=8,2, 4,0, 1H), 8,00-7,92 (м, 2H), 7,62 (д, J=2,1, 1H), 5,32-5,05 (м, 3H), 3,84 (с, 3H), 1,62-1,54 (м, 3H)
35	674	432,11	(DMSO-d ₆) δ 8,83 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,32-5,11 (м, 3H), 3,96 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,57 (д, J=6,6 Гц, 3H)
	675	405,13	(DMSO-d ₆) δ 8,59 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,20 (м, 2H), 8,02 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 5,56 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,63 (с, 6H)
40	676	447,43	(DMSO-d ₆) δ 8,37 (с, 1H), 7,97 (д, J=4,9 Гц, 2H), 7,34 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,65 (т, J=2,2 Гц, 1H), 5,20 (д, J=8,9 Гц, 2H), 3,82 (д, J=13,8 Гц, 5H), 2,72 (с, 3H), 1,57 (т, J=7,4 Гц, 3H)
45	677	448,11	(DMSO-d ₆) δ 8,37 (с, 1H), 7,97 (д, J=4,9 Гц, 2H), 7,34 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,65 (т, J=2,2 Гц, 1H), 5,18 (дд, J=12,3, 5,8 Гц, 2H), 3,82 (д, J=13,8 Гц, 6H), 2,72 (с, 3H), 1,57 (т, J=7,4 Гц, 3H)
	678	466,08	(DMSO-d ₆) δ 9,50 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,91 (д, J=18,7 Гц, 2H), 5,04 (дд, J=13,3, 6,6 Гц, 1H), 4,90

5			(д, J=8,8 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,56 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,18 (с, 3H)
	679	466,03	(метанол-d ₄) δ 9,50 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,91 (д, J=18,7 Гц, 2H), 5,04 (дд, J=13,3, 6,6 Гц, 1H), 4,90 (д, J=8,8 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,56 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,18 (с, 3H)
	680	391,11	(DMSO-d ₆) δ 8,58 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,22m, 2H), 8,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,26 (д, J=6,7 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H)
10	681	461,13	(DMSO-d ₆) δ 9,11 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,62 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,34-5,13 (м, 2H), 4,98 (ддд, J=20,9, 13,4, 7,5 Гц, 3H), 4,03 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 3,77 (дт, J=12,2, 6,1 Гц, 1H), 2,75 (с, 2H), 1,37 (с, 3H), 1,04 (д, J=6,1 Гц, 4H)
15	682	408	(CDCl ₃) δ 8,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,23 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 5,92 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,18 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,30 (ддд, J=16,3, 10,9, 2,2 Гц, 2H), 4,17-3,99 (м, 6H), 3,40 (д, J=3,7 Гц, 1H), 1,32 (д, J=6,3 Гц, 3H)
20	683		(DMSO-d ₆) δ 8,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (м, 2H), 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,32 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 5,15 (кв., J=9,4 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,74 (д, J=6,7 Гц, 3H)
25	684	430,6	(DMSO-d ₆) δ 8,61 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=21,0, 8,2 Гц, 2H), 8,08-7,95 (м, 2H), 7,41 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,70 (д, J=6,7 Гц, 1H), 3,95 (д, J=8,3 Гц, 6H), 1,76 (дд, J=6,8, 3,9 Гц, 7H)
	685	430,6	(DMSO-d ₆) δ 8,61 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=21,0, 8,2 Гц, 2H), 8,11-7,97 (м, 2H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,70 (д, J=6,7 Гц, 1H), 3,95 (д, J=8,3 Гц, 6H), 1,82-1,65 (м, 7H)
30	686	430,6	(DMSO-d ₆) δ 8,62 (дд, J=7,1, 3,8 Гц, 2H), 8,28 (дд, J=17,2, 8,2 Гц, 2H), 8,14 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,7, 1,9 Гц, 1H), 5,75 (д, J=6,6 Гц, 1H), 3,95 (д, J=10,1 Гц, 6H), 1,76 (д, J=2,7 Гц, 6H), 1,58 (д, J=6,6 Гц, 3H)
35	687	416,59	(DMSO-d ₆) δ 8,62 (т, J=3,6 Гц, 2H), 8,28 (дд, J=19,3, 8,2 Гц, 2H), 8,02 (д, J=2,0 Гц, 2H), 7,81 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,67 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,49 (дд, J=7,2, 4,7 Гц, 1H), 3,95 (д, J=9,6 Гц, 6H), 1,69-1,44 (м, 6H)
40	688		(DMSO-d ₆) δ 8,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,20 (м, 2H), 8,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,32 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 5,15 (кв., J=9,4 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,74 (д, J=6,7 Гц, 3H)
45	689	410,12	(CDCl ₃) δ 8,33 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=5,9, 2,2 Гц, 2H), 7,87-7,70 (м, 2H), 7,58 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,89 (кв.д, J=6,7, 3,3 Гц, 1H), 4,25-4,08 (м, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 3,49 (д, J=23,0 Гц, 1H), 1,63 (дд, J=6,7, 0,6 Гц, 3H), 1,20 (д, J=6,2 Гц, 3H)
	690	420,49	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,89 (с, 1H), 8,46 (д, J=1,9, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,19 (д, J=8,1, 1H), 8,08 (д, J=8,1, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,91 (д, J=1,9, 1H), 5,32-5,13 (м, 3H), 3,96 (с, 3H), 1,58 (д, J=6,7, 3H)

	691		386,15	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,54-6,22 (тт, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,68 (дд, J=3,6 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,74 (с, 3H)
5	692		400,17	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,94 (с, 1H), 8,38 (т, J=4,3 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,39 (тт, J=55,0, 3,6 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,68 (тд, J=15, 1,3,6 Гц, 2H), 4,22 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 1,40 (т, J=6,9 Гц, 3H)
10	693		365,99	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,59 (с, 1H), 8,18 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,94 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,59 (с, 6H)
	694		480,57	(DMSO-d ₆) δ 9,19 (д, J=1,9 Гц, 1H), 9,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,91 (д, J=3,4 Гц, 1H), 8,33 (д, J=7,9 Гц, 2H), 5,27-5,12 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 2,75 (д, J=11,0 Гц, 3H), 1,63 (с, 6H)
15	695		433,83	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,58 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=23,0, 8,1 Гц, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,90 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,25 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 5,16 (дд, J=8,9, 5,1 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,72 (д, J=6,7 Гц, 3H)
20	696		452,52	(CDCl ₃) δ 8,89 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,01-7,90 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,56 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 1,70 (с, 6H), 1,52 (т, J=7,0 Гц, 3H)
	697		364,58	(CDCl ₃) δ 8,89 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,3, 6,3 Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 4,23 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 2,84 (с, 3H), 1,70 (с, 6H), 1,52 (т, J=7,0 Гц, 3H)
25	698		501,71	(DMSO-d ₆) δ 9,46 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,04 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,79 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,96 (д, J=0,4 Гц, 2H), 5,18 (т, J=9,1 Гц, 2H), 1,63 (с, 6H), 1,41 (д, J=13,8 Гц, 12H)
30	699			(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,22 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,59-3,46 (м, 1H), 3,42-3,34 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H)
35	700			(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,22 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,37 (дд, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 3,18 (дд, J=15,3, 6,3 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,48 (дд, J=14,2, 7,0 Гц, 2H), 0,79 (т, J=7,3 Гц, 3H)
40	701		391,05	(DMSO-d ₆) δ 8,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,21 (м, 2H), 8,07-7,92 (м, 2H), 5,56 (с, 2H), 5,26 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H)
	702		391,27	(DMSO-d ₆) δ 8,58 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,21 м, 2H), 8,06-7,93 (м, 2H), 5,56 (с, 2H), 5,26 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,60 (д, J=6,7 Гц, 3H)
45	703		492,58	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,58 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,22 (кв., J=9,0 Гц, 2H), 4,00-3,97 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 1,13 (д, J=6,1 Гц, 3H), 1,10 (д, J=6,2 Гц, 3H)
	704		518,56	

5	705		414,18	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,00 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,08 (с, 2H), 7,88 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,69 (тд, J=15, 1,3,7 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 1,60 (с, 6H)
	706		476,62	
	707		424,59	
10	708		446,51	(DMSO-d ₆) δ 9,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,95 (с, 2H), 5,19 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 2,89 (с, 3H), 1,62 (с, 6H)
	709		428,2	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,99 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,08 (с, 2H), 7,88 (с, 1H), 6,43 (т, J=54,8 Гц, 1H), 4,69 (т, J=15,1 Гц, 2H), 4,30-4,15 (кв., 2H), 2,73 (с, 3H), 1,60 (с, 6H), 1,40 (т, J=6,9 Гц, 3H)
	710		487,66	(DMSO-d ₆) δ 9,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,22 (д, J=1,9 Гц, 1H), 9,14 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,85 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 2,51 (дт, J=3,6, 1,8 Гц, 3H), 1,23 (т, J=8,0 Гц, 6H), 1,04 (д, J=6,1 Гц, 6H)
20	711		485,68	(DMSO-d ₆) δ 9,47 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,05 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,82 (дд, J=6,5, 4,4 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,95 (с, 2H), 5,19 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,02 (т, J=7,1 Гц, 1H), 2,69 (с, 2H), 1,63 (с, 5H), 0,73 (дд, J=19,8, 17,1 Гц, 2H), 0,70-0,57 (м, 2H)
	712			(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,58 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,22 (кв., J=9,0 Гц, 2H), 4,16 (дт, J=20,9, 11,9 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
	713			(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,95 (с, 2H), 6,33 (с, 1H), 5,22 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,21 (дт, J=16,9, 10,0 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 0,97 (с, 1H), 0,40 (д, J=8,0 Гц, 2H), 0,10 (д, J=4,4 Гц, 1H), 0,06-0,01 (м, 1H)
30	714		434,15	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,55 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,89 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,14 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
	715		504,63	
	716		518,64	
35	717		380	
	718		380	
	719		410,31	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,23-8,13 (м, 3H), 8,00 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 5,20 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,92 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,04 (т, J=7,8 Гц, 2H), 3,99-3,89 (м, 6H), 1,58 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,06 (д, J=5,7 Гц, 3H)
40	720		410,31	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,25-8,13 (м, 3H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 5,20 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,93 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,08-4,02 (м, 2H), 3,94 (д, J=9,9 Гц, 6H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,07 (д, J=5,8 Гц, 3H)
	721		476,27	(DMSO-d ₆) δ 9,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,94 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,19 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,03 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,73 (д, J=3,0 Гц, 3H), 1,60 (с, 6H)
	721			

5	722		460,27	(DMSO-d ₆) δ 9,39 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,92 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,19 (д, J=9,1 Гц, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,74 (д, J=3,3 Гц, 3H), 1,61 (с, 6H)
	723		404,13	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,89 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,14 (кв., J=9,0 Гц, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,74 (с, 3H)
10	724		503,63	(DMSO-d ₆) δ 9,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,18 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 1,60 (с, 5H)
	725		424,59	
	726		424,59	
15	727		508,61	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 5,29-5,13 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,66-3,64 (м, 1H), 3,51-3,49 (м, 1H), 3,48-3,41 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
20	728		438,6	(DMSO-d ₆) δ 8,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,04-7,92 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,08-3,99 (м, 3H), 3,94 (д, J=8,7 Гц, 6H), 2,71 (с, 3H), 1,58 (с, 6H), 1,06 (д, J=5,8 Гц, 3H)
	729		402,58	
	730		402,64	
25	731		489,29	(DMSO-d ₆) δ 9,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,18 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 1,60 (с, 5H)
	732		434,57	
30	733		503,87	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,57 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,29-5,12 (м, 2H), 4,10-3,99 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,07-1,80 (м, 3H), 1,75-1,73 (м, 1H), 1,51-1,47 (м, 1H), 1,33-1,27 (м, 1H)
35	734		414,47	(DMSO-d ₆) δ 8,57 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,21 (д, J=6,6 Гц, 2H), 8,09 (с, 1H), 8,00 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,20 (д, J=19,5 Гц, 1H), 5,28 (д, J=6,7 Гц, 1H), 3,94 (д, J=10,0 Гц, 6H), 1,60 (д, J=6,6 Гц, 3H)
	735		464,55	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,11 (с, 1H), 8,57 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,64-6,25 (м, 2H), 4,65 (дтд, J=17,9, 14,8, 3,4 Гц, 4H), 2,74 (с, 3H), 1,61 (с, 6H)
40	736		487,02	
	737		504,63	
	738		504,63	
45	739			(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 5,24-5,20 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,52-3,50 (м, 1H), 3,39-3,35 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,09 (т, J=6,9 Гц, 3H)
	740			(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 5,22 (кв., J=8,9 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,57-3,47 (м, 1H), 3,38-3,34 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,09 (т, J=6,9 Гц, 3H)

5	741		390,55	(CDCl ₃) δ 8,89 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=5,0, 2,4 Гц, 2H), 7,63 (д, J=10,2 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,75-3,59 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 1,68 (с, 6H), 1,21 (дт, J=5,0, 3,5 Гц, 2H), 1,07 (дт, J=7,4, 3,7 Гц, 2H)
	742		518,64	
	743		518,64	
	744		460,55	
	745		434,57	
	746		434,57	
10	747		495,14	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,98-7,96 (м, 2H), 6,31 (с, 1H), 5,28-5,12 (м, 2H), 4,75 (т, J=5,5 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,61-3,37 (м, 4H), 2,72 (с, 3H)
	748		424,59	
	749		531,6	
15	750		460,55	
	751		460,61	
	752		392,59	(CDCl ₃) δ 8,89 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,03-7,92 (м, 2H), 7,72-7,56 (м, 2H), 4,70-4,43 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 1,66 (д, J=16,4 Гц, 6H), 1,57 (д, J=6,7 Гц, 6H)
20	753		350,47	
	754		426,57	
25	755		352	(400 МГц, DMSO-d ₆) 12,67 (с, exch, 1H), 8,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,190 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,30 (кварт., J=6,7 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,72 (д, J=6,7 Гц, 3H)
	756		448,16	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,22 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,24 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,40 (т, J=6,9 Гц, 3H)
30	757		434,12	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,58 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=22,9, 8,1 Гц, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,90 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,26 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,16 (дд, J=9,1, 4,9 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,72 (д, J=6,7 Гц, 3H)
35	758		434,12	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,58 (с, 1H), 8,22 (дд, J=22,9, 8,2 Гц, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,90 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,26 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,16 (дд, J=9,0, 5,1 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 1,72 (д, J=6,7 Гц, 3H)
40	759		352,22	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,70 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,43 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,29 (с, 3H), 2,74 (с, 3H)
45	760		420,62	(CDCl ₃) δ 8,90 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,96 (дд, J=2,8, 1,8 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,03 (ддд, J=9,7, 7,7, 3,7 Гц, 1H), 4,15 (ддд, J=15,8, 11,3, 7,6 Гц, 3H), 4,04-3,90 (м, 4H), 2,84 (с, 3H), 2,65-2,28 (м, 2H), 1,69 (д, J=3,8 Гц, 6H)
	761		364,5	(CDCl ₃) δ 8,87 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=2,8, 1,8 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,29 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 4,17 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,85

			(с, 3H), 1,79 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,53 (т, J=7,3 Гц, 3H)
5	762	350,56	(CDCl ₃) δ 8,97 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,12-8,02 (м, 2H), 7,77 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,12 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,40 (т, J=7,3 Гц, 3H)
10	763	338,08	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,65 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,01 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,42 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,73 (с, 3H)
	764	462,15	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,22 (м, 2H), 4,25 (кв., 2H), 2,85 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,73 (с, 3H), 1,40 (т, J=6,9 Гц, 3H)
15	765		(CDCl ₃) δ 8,95 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=2,9, 1,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,19 (тт, J=54,9, 4,1 Гц, 1H), 5,29 (дд, J=12,7, 6,1 Гц, 1H), 4,39 (тд, J=12,9, 4,0 Гц, 2H), 4,18 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,80 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,53 (т, J=7,3 Гц, 3H)
20	766	394,58	(CDCl ₃) δ 9,60 (с, 1H), 8,45 (т, J=2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 2H), 7,88 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 4,10 (д, J=12,5 Гц, 3H), 4,04 (с, 3H), 3,26 (кв., J=7,5 Гц, 2H), 1,69 (с, 6H), 1,39 (т, J=13,8, 6,2 Гц, 3H)
	767	432,58	(CDCl ₃) δ 8,71 (д, J=20,5 Гц, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,78 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 1,69 (с, 6H)
25	768	460,55	(CDCl ₃) δ 9,04 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,42 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 4,78 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,38 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 1,73 (с, 6H), 1,63 (т, J=8,8, 5,1 Гц, 3H)
30	769	476,61	(DMSO-d ₆) δ 8,59 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,99 (дд, J=11,9, 8,9 Гц, 3H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 3,94 (д, J=7,1 Гц, 6H), 3,14 (кв., J=7,4 Гц, 2H), 1,61 (с, 6H), 1,31 (т, J=7,5 Гц, 3H)
35	770	408,53	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,00 (с, 1H), 8,41 (т, J=8,8 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,08 (с, 2H), 7,83 (с, 1H), 5,02 (д, J=14,9 Гц, 2H), 4,80 (ддд, J=52,8, 33,1, 3,2 Гц, 2H), 3,94 (д, J=8,1 Гц, 3H), 2,73 (с, 3H), 1,60 (с, 6H)
40	771	515,63	(DMSO-d ₆) δ 9,46 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,59 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,95 (д, J=0,5 Гц, 1H), 5,20 (д, J=9,1 Гц, 2H), 3,65 (д, J=30,2 Гц, 8H), 2,74 (с, 3H), 1,62 (с, 6H)
	772	482,15	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,11 (с, 1H), 8,53 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,25 (м, 2H), 8,11 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,60-6,25 (м, 1H), 5,03 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,68 (д, J=3,7 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,61 (с, 6H)
45	773	336,4	(DMSO-d ₆) δ 8,97 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,2, 6,4 Гц, 2H), 7,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 2,74 (с, 3H)
	774	394,28	(CDCl ₃) δ 8,84 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,02-7,93 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,43 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,4

			Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 1,22 (с, 6H)
5	775	483,53	(DMSO-d ₆) δ 9,51 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,33 (т, J=5,4 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,13 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J=0,5 Гц, 1H), 5,20 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,23-4,10 (м, 2H), 3,22 (с, 1H), 2,76 (с, 3H), 1,63 (с, 6H)
	776	484,54	
	777	484,54	
	778	424,59	
10	779	424,59	
	780	502,35	(DMSO-d ₆) δ 9,45 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,95 (д, J=0,5 Гц, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4-77 (с, 1H), 3,78 (дд, J=38,2, 31,4 Гц, 1H), 2,90 (с, 1H), 2,80 (с, 1H), 2,74 (с, 2H), 1,62 (с, 4H), 1,37-1,10 (м, 5H)
15	781	444,16	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,24 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,42 (тт, J=56,8, 53,1 Гц, 1H), 4,68 (тд, J=3,6 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 1,59 (с, 6H)
20	782	428,17	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,83 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,42 (тт, 1H), 4,68 (тд, J=15, 1,3,8 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,44 (с, 4H), 1,60 (с, 6H)
25	783	378,52	(CDCl ₃) δ 9,20 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,72 (с, 2H), 4,28 (дт, J=7,4, 6,0 Гц, 2H), 4,13 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 1,69 (с, 6H), 1,58 (тд, J=7,3, 2,1 Гц, 3H)
	784	389,52	(DMSO-d ₆) δ 9,00 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,08 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 5,55 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,61 (с, 6H)
30	785	403,6	(DMSO-d ₆) δ 8,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,08 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,24 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H)
35	786	474,31	(DMSO-d ₆) δ 9,48 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,09 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,86 (дд, J=5,1, 3,0 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 3,50-3,35 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,63 (с, 6H), 1,18 (с, 3H)
	787	380,3	(DMSO-d ₆) δ 8,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,06-8,02 (м, 1H), 7,71 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,77 (т, J=4,2 Гц, 1H), 4,93 (с, 3H), 4,01 (м, 3H), 3,94 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,09 (с, 3H)
40	788	446,53	(DMSO-d ₆) δ 8,94 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,04-7,99 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 5,94 (дд, J=17,1, 10,2 Гц, 1H), 5,73-5,57 (м, 1H), 5,43 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,19 (дд, J=18,1, 9,1 Гц, 3H), 3,94 (с, 3H), 2,75 (с, 3H)
45	789	439,56	(CDCl ₃) δ 8,48 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 6,21 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,44 (тд, J=12,8, 3,9 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,73 (с, 6H)
	790	457,54	(CDCl ₃) δ 8,51 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,20 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,59 (кв., J=7,9 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,74 (с, 6H)

5

791		460,61	(DMSO-d ₆) δ 8,87 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (дд, J=18,4, 9,2 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,82 (дд, J=14,9, 7,5 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,23 (д, J=7,5 Гц, 3H)
792		432,47	(DMSO-d ₆) δ 8,85 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,21 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,95 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,81 (кв., J=7,4 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,22 (с, 3H)
793		432,58	(DMSO-d ₆) δ 8,83 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,00 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 5,20 (дд, J=12,3, 5,9 Гц, 3H), 3,96 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,57 (д, J=6,6 Гц, 3H)

10

794		432,58	(DMSO-d ₆) δ 8,83 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,00 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 5,32-5,11 (м, 3H), 3,96 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,57 (д, J=6,6 Гц, 3H)
795		336,4	(DMSO-d ₆) δ 8,97 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,2, 6,4 Гц, 2H), 7,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 2,74 (с, 3H)
796		394,28	(CDCl ₃) δ 8,84 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,02-7,93 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,43 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 1,22 (с, 6H)

15

20

25

797		483,53	(DMSO-d ₆) δ 9,51 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,33 (т, J=5,4 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,13 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J=0,5 Гц, 1H), 5,20 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,23-4,10 (м, 2H), 3,22 (с, 1H), 2,76 (с, 3H), 1,63 (с, 6H)
798		484,54	
799		484,54	
800		424,59	
801		424,59	

30

802		502,35	(DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ 9,45 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,95 (д, J=0,5 Гц, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,77 (с, 1H), 3,78 (дд, J=38,2, 31,4 Гц, 1H), 2,90 (с, 1H), 2,80 (с, 1H), 2,74 (с, 2H), 1,62 (с, 4H), 1,37-1,10 (м, 5H)
803		428,17	(DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ 8,83 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,42 (тт, 1H), 4,68 (тт, J=15,1, 3,8 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,44 (с, 4H), 1,60 (с, 6H)
804		378,52	(CDCl ₃) δ 9,20 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,72 (с, 2H), 4,28 (дт, J=7,4, 6,0 Гц, 2H), 4,13 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 1,69 (с, 6H), 1,58 (тт, J=7,3, 2,1 Гц, 3H)

35

40

45

805		389,52	(DMSO-d ₆) δ 9,00 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,08 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 5,55 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,61 (с, 6H)
806		403,6	(DMSO-d ₆) δ 8,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,08 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,24 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H)
807		474,31	(DMSO-d ₆) δ 9,48 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,09 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,86 (дд, J=5, 1,3,0 Гц,

			1H), 8,35 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 3,50-3,35 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,63 (с, 6H), 1,18 (с, 3H)
5	808	380,3	(DMSO-d ₆) δ 8,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,06-8,02 (м, 1H), 7,71 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,77 (т, J=4,2 Гц, 1H), 4,93 (с, 3H), 4,01 (м, 3H), 3,94 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,09 (с, 3H)
10	809	446,53	(DMSO-d ₆) δ 8,94 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,04-7,99 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 5,94 (дд, J=17,1, 10,2 Гц, 1H), 5,73-5,57 (м, 1H), 5,43 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,19 (дд, J=18,1, 9,1 Гц, 3H), 3,94 (с, 3H), 2,75 (с, 3H)
	810	439,56	(CDCl ₃) δ 8,48 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 6,21 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,44 (тд, J=12,8, 3,9 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,73 (с, 6H)
15	811	457,54	(CDCl ₃) δ 8,51 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,20 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,59 (кв., J=7,9 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,74 (с, 6H)
20	812	460,61	(DMSO-d ₆) δ 8,87 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (дд, J=18,4, 9,2 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,82 (дд, J=14,9, 7,5 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,23 (д, J=7,5 Гц, 3H)
	813	432,47	(DMSO-d ₆) δ 8,85 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,21 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,95 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,81 (кв., J=7,4 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,22 (с, 3H)
25	814	432,58	(DMSO-d ₆) δ 8,83 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,00 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 5,20 (дд, J=12,3, 5,9 Гц, 3H), 3,96 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,57 (д, J=6,6 Гц, 3H)
30	815	432,58	(DMSO-d ₆) δ 8,83 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,00 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 5,32-5,11 (м, 3H), 3,96 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,57 (д, J=6,6 Гц, 3H)
35	816	448,16	(DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ 8,97 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,22 (кв., J=9,0 Гц, 2H), 4,24 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,40 (т, J=6,9 Гц, 3H)
40	817	448,16	(DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ 8,97 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,22 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,24 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,40 (т, J=6,9 Гц, 3H)
	818	442,21	(DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ 8,83 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 6,42 (тт, 1H), 4,68 (тд, J=15,0, 3,7 Гц, 2H), 4,23 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,60 (с, 6H), 1,42 (т, J=6,9 Гц, 3H)
45	819	472,66	(DMSO-d ₆) δ 9,45 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,73 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,58 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (дд, J=18,3, 9,1 Гц, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,62 (с, 6H)
	820	422,6	(CDCl ₃) δ 9,23 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,61 (дд, J=7,9, 2,1 Гц, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,48 (д, J=

5			2,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,13 (д, J=6,7 Гц, 5H), 2,90 (с, 3H), 1,85 (с, 6H), 1,26 (с, 6H)
	821	378,58	(CDCl ₃) δ 8,90 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=2,8, 1,8 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,19 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 1,86 (с, 6H), 1,54 (т, J=7,3 Гц, 3H)
	822	501,32	(DMSO-d ₆) δ 9,51 (д, J=2,1 Гц, 2H), 9,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,20 (д, J=9,1 Гц, 2H), 5,06 (дт, J=13,9, 7,1 Гц, 1H), 4,83 (т, J=6,9 Гц, 2H), 4,65 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,63 (с, 5H)
10	823	426,57	
	824	426,57	
	825	514,61	
15	826	382,15	(DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ 12,75 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,44 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,89 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,93-3,83 (м, 1H), 3,74 (с, 1H), 3,58 (с, 2H), 2,74 (с, 3H)
	827	496,57	(DMSO-d ₆) δ 8,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,20 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,56 (д, J=3,5 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,62 (с, 6H)
	828	446,63	(DMSO-d ₆) δ 9,31 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,21 (кв., J=9,0, 2H), 4,58 (с, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,62 (с, 6H)
25	829	352	
	830	462,18	(DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ 8,97 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,22 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,25 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,73 (с, 3H), 1,41 (т, J=6,9 Гц, 3H)
	831	462,15	(DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ 8,97 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,22 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,25 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,73 (с, 3H), 1,41 (т, J=6,9 Гц, 3H)
30	832	444,49	(CDCl ₃) δ 8,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,10-8,01 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 4,80 (кв., J=8,4 Гц, 2H), 4,05-3,95 (м, 3H), 3,02-2,88 (м, 2H), 2,88-2,76 (м, 3H), 2,76-2,49 (м, 3H), 2,17-2,04 (м, 1H)
	833	456,68	(CDCl ₃) δ 8,90 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,47-8,35 (м, 2H), 7,95 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,77 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,07 (д, J=31,5 Гц, 4H), 2,87 (с, 3H)
	834	513,58	(DMSO-d ₆) δ 9,46 (с, 1H), 8,80 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,25-4,17 (м, 1H), 3,62-3,50 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,11 (дд, J=11,6, 6,6 Гц, 1H), 1,92 (д, J=5,1 Гц, 1H), 1,76 (дд, J=13, 1,6, 2 Гц, 1H), 1,62 (д, J=1,1 Гц, 6H), 1,31 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,90 (д, J=6,3 Гц, 1H)
45	835	396,62	(CDCl ₃) δ 8,85 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=2,8, 1,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,50 (дд, J=2,3, 1,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,24

			(д, J=20,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 1,39 (д, J=2 1,3 Гц, 6H)
	836	352	
5	837	364,29	(CDCl ₃) δ 8,87 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=2,8, 1,8 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,28 (с, 2H), 6,94 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,29 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,18 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 1,79 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,53 (т, J=7,3 Гц, 3H)
10	838	364,33	(CDCl ₃) δ 8,87 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,03-7,92 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,29 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,18 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,51 (д, J=5,5 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 1,79 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,53 (т, J=7,3 Гц, 3H)
15	839	420,56	(CDCl ₃) δ 9,22 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,62 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,56 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J=0,6 Гц, 2H), 7,51 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,05-4,88 (м, 1H), 4,28-4,09 (м, 6H), 4,04 (тд, J=8,2, 5,3 Гц, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,59-2,32 (м, 2H), 1,86 (с, 6H)
20	840	406,61	(CDCl ₃) δ 9,20 (с, 1H), 8,59 (д, J=2,7 Гц, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,50 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,00-6,91 (м, 1H), 5,30 (дд, J=6,6, 2,5 Гц, 1H), 4,97 (дд, J=7,9, 4,0 Гц, 1H), 4,25-4,09 (м, 6H), 4,07-3,92 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,58-2,29 (м, 2H), 1,84-1,69 (м, 3H)
25	841	420,56	(CDCl ₃) δ 9,19 (с, 1H), 8,60 (д, J=2,8 Гц, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,56-7,44 (м, 1H), 7,02-6,91 (м, 1H), 5,30 (дд, J=6,3, 2,2 Гц, 1H), 4,97 (дд, J=7,9, 3,9 Гц, 1H), 4,25-4,09 (м, 6H), 4,08-3,89 (м, 1H), 3,42-3,21 (м, 2H), 2,57-2,29 (м, 2H), 1,87-1,72 (м, 3H), 1,41 (т, J=7,6 Гц, 3H)
30	842	434,63	(CDCl ₃) δ 9,22 (с, 1H), 8,63 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,51 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,05-4,89 (м, 1H), 4,24-4,10 (м, 6H), 4,04 (тд, J=8,3, 5,3 Гц, 1H), 3,33 (кв., J=7,5 Гц, 2H), 2,59-2,34 (м, 2H), 1,87 (с, 6H), 1,42 (т, J=7,6 Гц, 3H)
35	843	493,09	(DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ 8,54 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 5,22 (кв., J=9,3 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,16 (с, 3H)
	844	392,53	(CDCl ₃) δ 9,15 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,51 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,05-4,90 (м, 3H), 4,26-4,08 (м, 5H), 4,00 (тд, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,44 (дтд, J=20,6, 7,7, 5,0 Гц, 2H)
40	845	468,59	(CDCl ₃) δ 8,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,07-7,98 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,39-5,95 (м, 1H), 4,98 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,76 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,39 (тд, J=12,9, 4,0 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,74 (д, J=6,7 Гц, 3H)
45	846	468,62	(CDCl ₃) δ 8,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,07-7,98 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,39-5,95 (м, 1H), 4,98 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,76 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,39 (тд, J=12,9, 4,0 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,74 (д, J=6,7 Гц, 3H)
	847	499,64	(DMSO-d ₆) δ 9,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,88 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,20

			(дд, J=18,4, 9,2 Гц, 2H), 3,29-3,18 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,27 (с, 1H), 1,63 (с, 6H), 1,08 (с, 1H), 0,52-0,43 (м, 2H), 0,33-0,23 (м, 2H)
5	848	515,63	(DMSO-d ₆) δ 9,49 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,93 (д, J=6,3 Гц, 1H), 8,86 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,20 (дд, J=18,3, 9,1 Гц, 2H), 4,51 (с, 1H), 3,94-3,85 (м, 2H), 3,38 (дд, J=14,0, 7,0 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,61 (д, J=17,1 Гц, 1H), 2,29-2,14 (м, 2H), 2,03-1,90 (м, 1H), 1,63 (с, 6H), 1,09 (т, J=7,0 Гц, 1H)
10	849	517,62	(DMSO-d ₆) δ 9,42 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (дд, J=18,1, 9,0 Гц, 2H), 3,72 (с, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,82 (с, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,27 (с, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,13-1,01 (м, 3H)
15	850	503,67	(DMSO-d ₆) δ 9,49 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,92 (д, J=15,0 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,20 (дд, J=18,4, 9,3 Гц, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,29 (с, 3H), 2,76 (с, 2H), 2,27 (с, 2H), 1,63 (с, 6H)
20	851	408,52	(CDCl ₃) δ 8,86 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=2,8, 1,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,43 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,27 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,08 (д, J=5,4 Гц, 3H), 3,99 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 1,78 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,22 (д, J=8,4 Гц, 6H)
25	852	410,6	(CDCl ₃) δ 8,88 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,02-7,91 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,54-7,47 (м, 1H), 7,02 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,27 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 4,26 (д, J=20,7 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 1,78 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,49-1,31 (м, 6H)
	853	497	
30	854	517,32	(DMSO-d ₆) δ 9,09 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,76 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,12 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,16-4,06 (м, 1H), 4,06 (д, J=4,2 Гц, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,60 (с, 6H), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 6H)
35	855	503,28	(DMSO-d ₆) δ 9,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,83 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,39 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,04 (д, J=12,2 Гц, 3H), 3,39-3,29 (м, 2H), 2,71 (д, J=10,1 Гц, 3H), 1,60 (с, 6H), 1,20-1,07 (м, 3H)
40	856	394,6	(DMSO-d ₆) δ 8,98 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,13-8,01 (м, 2H), 7,71 (т, J=2,2 Гц, 1H), 6,82-6,73 (м, 1H), 5,19 (кв., J=6,5 Гц, 1H), 4,95-4,90 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,94 (д, J=8,3 Гц, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,69 (дд, J=6,6, 3,4 Гц, 3H), 1,07 (т, J=6,3 Гц, 3H)
45	857	394,31	(DMSO-d ₆) δ 8,98 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,40 (т, J=10,0 Гц, 1H), 8,13-8,00 (м, 2H), 7,76-7,66 (м, 1H), 6,77 (т, J=1,9 Гц, 1H), 5,19 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,99-4,91 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,94 (д, J=8,1 Гц, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,69 (дд, J=6,7, 3,3 Гц, 3H), 1,07 (т, J=6,3 Гц, 3H)
	858	459,53	(DMSO-d ₆) δ 9,49 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,88 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,82 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,20 (д, J=9,1 Гц, 2H), 2,86 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,63

			(с, 6H)
5	859	487,56	(DMSO-d ₆) δ 9,28 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,57 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 3,30 (дд, J=10,0, 4,4 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,16 (т, J=7,2 Гц, 3H)
	860	501,58	(DMSO-d ₆) δ 9,28 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,45 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,39-8,32 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,15-3,97 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,56 (д, J=11,2 Гц, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,18 (дд, J=8,7, 6,9 Гц, 6H)
	861	392,53	(CDCl ₃) δ 9,14 (с, 1H), 8,56 (с, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,50 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,13-4,85 (м, 3H), 4,28-4,07 (м, 6H), 3,99 (тд, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,59-2,27 (м, 2H)
10	862	474,56	(CDCl ₃) δ 9,09 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,49 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,05-4,85 (м, 3H), 4,70 (кв., J=7,7 Гц, 2H), 4,25-4,07 (м, 3H), 3,99 (тд, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,42 (дддд, J=13,3, 7,9, 5,9, 3,9 Гц, 2H)
	863	442,57	(CDCl ₃) δ 9,14 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,98 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,22 (тт, J=54,4, 3,8 Гц, 1H), 5,10-4,86 (м, 3H), 4,49 (тд, J=12,8, 3,8 Гц, 2H), 4,29-3,90 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,60-2,24 (м, 2H)
20	864	456,58	(CDCl ₃) δ 9,09 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,49 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,26 (тт, J=54,4, 3,8 Гц, 1H), 5,09-4,87 (м, 3H), 4,54 (тд, J=12,7, 3,8 Гц, 2H), 4,24-4,07 (м, 3H), 4,00 (тд, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,56-2,29 (м, 2H)
	865	378,52	(CDCl ₃) δ 9,13 (с, 1H), 8,56 (с, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,57 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,06 (т, J=3,9 Гц, 1H), 5,43 (дд, J=14,3, 7,1 Гц, 1H), 5,24-5,02 (м, 6H), 4,12 (с, 3H), 2,87 (с, 3H)
30	866	424,5	(DMSO-d ₆) δ 8,51 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,58-4,38 (м, 2H), 4,16 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,80-3,61 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,3 Гц, 3H)
	867	408,03	(DMSO-d ₆) δ 8,51 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,80 (с, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,77 (дт, J=12,0, 6,0 Гц, 1H), 4,16 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,33 (д, J=6,0 Гц, 6H)
	868	394,6	(DMSO-d ₆) δ 8,52 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,94 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,28-4,04 (м, 4H), 3,95 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 1,50-1,19 (м, J=7,0, 1,7 Гц, 6H)
40	869	509,46	(DMSO-d ₆) δ 9,53 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,25 (т, J=5,9 Гц, 1H), 9,13 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,92 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,19 (т, J=3,8 Гц, 1H), 5,20 (дд, J=18,2, 9,1 Гц, 2H), 3,83-3,71 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,63 (с, 6H)
	870	382,57	(DMSO-d ₆) δ 8,97 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,06 (дд, J=2,7, 1,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J=2,3 Гц, 1H),

			6,83 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,23-5,03 (м, 1H), 4,96 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,32 (ддд, J=11,9, 6,2, 2,8 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,34 (дд, J=23,9, 6,3 Гц, 3H)
5	871	450,41	(DMSO-d ₆) δ=8,56 (т, J=1,8, 1H), 8,33 (д, J=6,4, 1H), 8,32-8,22 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,1, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,62 (с, 6H)
10	872	408,65	(DMSO-d ₆) δ 8,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J=4,4 Гц, 2H), 7,69 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,95 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,04 (д, J=11,5 Гц, 2H), 4,00-3,90 (м, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,77 (д, J=3,7 Гц, 6H), 1,12-1,01 (м, 3H)
15	873	424,55	(CDCl ₃) δ 8,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,24 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 4,71-4,58 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,89-3,80 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 1,78 (д, J=6,7 Гц, 3H)
20	874	414,6	(CDCl ₃) δ 8,94 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,12-7,95 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,19 (тт, J=54,8, 4,0 Гц, 1H), 5,29 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,39 (тд, J=12,9, 4,0 Гц, 2H), 4,18 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,79 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,53 (т, J=7,3 Гц, 3H)
25	875	414,6	(CDCl ₃) δ 8,94 (с, 1H), 8,45 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,41-5,96 (м, 1H), 5,29 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 4,39 (тд, J=12,9, 4,0 Гц, 2H), 4,18 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,79 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,53 (т, J=7,3 Гц, 3H)
	876	469	
	877	527,53	(DMSO-d ₆) δ 9,55 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,94 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,20 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,23-4,18 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,63 (с, 6H)
30	878	487,28	(DMSO-d ₆) δ 9,49 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,09 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,87 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,25-5,15 (м, 2H), 3,30 (дд, J=13,6, 6,6 Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,08 (с, 1H), 1,63 (с, 6H), 1,61-1,54 (м, 2H), 0,93 (с, 3H)
35	879	501,04	(DMSO-d ₆) δ 9,49 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,90-8,84 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,20 (дд, J=18,3, 9,2 Гц, 2H), 3,21-3,12 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,91 (дд, J=13,5, 6,7 Гц, 1H), 1,63 (с, 6H), 0,93 (д, J=6,7 Гц, 6H)
40	880	417,26	(DMSO-d ₆) δ 8,50 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,04 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,20 (кв., J=9,2 Гц, 2H), 2,72 (д, J=5,6 Гц, 3H), 1,60 (с, 6H)
	881	524,52	(CDCl ₃) δ 10,79 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 9,15 (д, J=5,9 Гц, 2H), 8,16 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 4,78 (д, J=8,3 Гц, 2H), 3,11 (с, 6H), 2,90 (с, 3H), 1,73 (с, 6H)
45	882	509,48	(CDCl ₃) δ 9,58 (с, 1H), 9,09 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 4,78 (д, J=8,4 Гц, 2H), 2,88 (д, J=2,1 Гц, 9H), 1,74 (с, 6H)
	883	459,59	(DMSO-d ₆) δ 9,38 (д, J=2,2 Гц, 2H), 8,88

5			(т, J=5,0 Гц, 2H), 8,72 (т, J=2,1 Гц, 2H), 8,44 (с, 2H), 8,35 (с, 2H), 8,09 (с, 2H), 7,96 (д, J=7,7 Гц, 2H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 4H), 4,04-3,93 (м, 6H), 2,74 (д, J=4,6 Гц, 6H), 1,62 (с, 11H)
	884	350,4	(CDCl ₃) δ 8,87 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=2,8, 1,8 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,95 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,26 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 1,79 (д, J=6,7 Гц, 3H)
10	885	423,81	(CDCl ₃) δ 8,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,24 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 4,75-4,56 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,90-3,79 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 1,78 (д, J=6,7 Гц, 3H)
	886	423,81	(CDCl ₃) δ 8,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,36 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,24 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,79-4,50 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,89-3,78 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 1,78 (д, J=6,6 Гц, 3H)
15			
	887	408,04	(CDCl ₃) δ 8,86 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=2,8, 1,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,44 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,27 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 1,79 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,22 (д, J=8,5 Гц, 6H)
20	888	407,72	(CDCl ₃) δ 8,86 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=2,8, 1,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,44 (т, J=3,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,27 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 1,79 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,22 (д, J=8,5 Гц, 6H)
25			
	889	593,26	(CDCl ₃) δ 9,10 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,98-7,91 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,00 (д, J=4,1 Гц, 2H), 6,94 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,77 (д, J=8,3 Гц, 2H), 2,84 (с, 3H), 1,72 (с, 6H)
30	890	350,43	(CDCl ₃) δ 8,87 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,27 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 1,79 (д, J=6,7 Гц, 3H)
	891	350,43	(CDCl ₃) δ 8,87 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,26 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 1,79 (д, J=6,7 Гц, 3H)
35			
	892	523,31	(CDCl ₃) δ 9,04 (с, 1H), 8,47 (д, J=14,2 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,68 (дд, J=16,6, 8,4 Гц, 2H), 3,33 (дд, J=21,2, 14,5 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 1,63 (с, 5H), 1,40 (д, J=6,8 Гц, 5H)
40	893	523,21	(CDCl ₃) δ 9,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,87 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 4,77 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,48 (д, J=7,4 Гц, 1H), 3,66 (дд, J=14,2, 6,6 Гц, 1H), 2,87 (с, 3H), 1,74 (с, 6H), 1,20 (д, J=6,5 Гц, 6H)
	894	501,3	(DMSO-d ₆) δ=9,66 (с, 1H), 9,03 (д, J=8,8, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,19 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,62 (с, 6H), 1,28 (с, 9H)
45			
	895	473,34	(DMSO-d ₆) δ 10,35 (с, 1H), 9,05 (д, J=1-9 Гц, 1H), 8,95 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,83 (с,

5			1H), 8,34 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (д, J=9,1 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,42 (д, J=7,5 Гц, 2H), 1,61 (с, 6H), 1,12 (т, J=7,5 Гц, 3H)
	896	459,24	(DMSO-d ₆) δ 10,39 (с, 1H), 8,98 (д, J=32,2 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (дд, J=18,2, 9,1 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,61 (с, 6H)
10	897	450,6	(CDCl ₃) δ 8,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,54 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,43-4,25 (м, 2H), 4,18 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,85-2,67 (м, 4H), 2,62-2,37 (м, 2H), 2,29-2,09 (м, 1H), 1,51 (дт, J=8,9, 7,2 Гц, 6H)
	898	487,6	(DMSO-d ₆) δ 10,37 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,88 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,71-2,62 (м, 1H), 1,62 (с, 6H), 1,16 (д, J=6,8 Гц, 6H)
15	899	336,24	(DMSO-d ₆) δ 12,94 (с, 1H), 8,98 (д, J=1-7 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,07 (дд, J=2,8, 1,9 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 5,16 (д, J=6,6 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,55 (д, J=6,7 Гц, 3H)
20	900	515,25	(DMSO-d ₆) δ 9,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,19 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,87 (тд, J=7,1, 3,8 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,60 (с, 6H), 0,73 (д, J=4,7 Гц, 2H), 0,59 (д, J=3,1 Гц, 2H)
25	901	350,43	(DMSO-d ₆) δ 12,71 (с, 1H), 8,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,41 (т, J=6,2 Гц, 1H), 8,08 (с, 2H), 7,80-7,73 (м, 1H), 6,82 (т, J=2,2 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,74 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,86-1,67 (м, 6H)
30	902	432,2	(DMSO-d ₆) δ 13,68 (с, 1H), 9,57 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,98 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,1 Гц, 0H), 8,20 (с, 1H), 8,02-7,93 (м, 1H), 5,27-5,19 (м, 2H), 4,97 (с, 0H), 3,10 (с, 0H), 2,89 (с, 0H), 2,74 (д, J=7,6 Гц, 3H), 1,58 (д, J=6,7 Гц, 3H)
	903	513,2	(DMSO-d ₆) δ 9,13 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,87 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,18 (т, J=9,1 Гц, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,16 (т, J=2,5 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,61 (с, 6H)
35	904	380,23	(DMSO-d ₆) δ 8,53 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,02 (с, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,96 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,07 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,87-1,71 (м, 2H), 1,02 (т, J=7,4 Гц, 3H)
40	905	420,17	(DMSO-d ₆) δ 8,66 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,03 (с, 2H), 7,99 (с, 1H), 5,02-4,90 (м, 2H), 4,89 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
45	906	380,23	(DMSO-d ₆) δ 8,53 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,97 (д, J=2,1 Гц, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,85-4,71 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,0 Гц, 6H)
	907	450,47	(CDCl ₃) δ 8,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,54 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,43-4,25 (м, 2H), 4,18 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,85-2,67 (м, 4H), 2,62-2,37 (м, 2H), 2,29-2,09 (м, 1H), 1,51 (дт, J=8,9, 7,2 Гц, 6H)

5

908		450,47	(CDCl ₃) δ 8,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,54 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,43-4,25 (м, 2H), 4,18 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,85-2,67 (м, 4H), 2,62-2,37 (м, 2H), 2,29-2,09 (м, 1H), 1,51 (дт, J=8,9, 7,2 Гц, 6H)
909		336,36	(DMSO-d ₆) δ 12,66 (с, 1H), 8,98 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8, 13-8,02 (м, 2H), 7,84-7,73 (м, 1H), 6,83 (т, J=2,2 Гц, 1H), 5,23 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,70 (д, J=6,7 Гц, 3H)
910		336	
911		336,1	

10

912		386,18	(DMSO-d ₆) δ 12,66 (с, 1H), 9,05 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,20-8,15 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,84-7,72 (м, 1H), 6,83 (т, J=2,2 Гц, 1H), 6,48 (тт, J=54,3, 3,4 Гц, 1H), 5,23 (кв., J=6,5 Гц, 1H), 4,57 (тд, J=14,7, 3,4 Гц, 2H), 2,75 (с, 3H), 1,68 (т, J=13,3 Гц, 3H)
913		447	
914		487	
915		459	
916		447	

15

20

917		464,23	(метанол-d ₄) δ 9,18 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,82-8,75 (м, 1H), 8,62 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 5,00 (кв., J=8,7 Гц, 2H), 4,14 (с, 3H), 3,51-3,39 (м, 1H), 3,29-3,18 (м, 1H), 2,83 (с, 2H), 2,72 (дт, J=14,4, 7,3 Гц, 1H), 2,46-2,32 (м, 1H)
918		420,23	(DMSO-d ₆) δ 8,52 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,91 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,16 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,96 (м, 5H), 2,71 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,26 (м, 1H), 0,67-0,52 (м, 2H), 0,44-0,31 (м, 2H)

25

30

919		448,2	(DMSO-d ₆) δ 8,66 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,12 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 4,93 (кв., J=8,9 Гц, 2H), 4,87 (с, 2H), 4,16 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,3 Гц, 3H)
920		430,22	(DMSO-d ₆) δ 8,61 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,81 (д, J=0,5 Гц, 1H), 6,55 (тт, J=54,2, 3,5 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,49 (тд, J=14,6, 3,6 Гц, 2H), 4,16 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H)
921		408,3	(DMSO-d ₆) δ 8,52 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,81 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,77 (м, 1H), 4,16 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,33 (д, J=6,0 Гц, 6H)

35

40

922		529,23	(DMSO-d ₆) δ 9,10 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,18 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,27-3,19 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 1,60 (с, 6H), 1,07 (с, 1H), 0,51-0,40 (м, 2H), 0,33-0,23 (м, 2H)
923		490,57	(CDCl ₃) δ 8,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,49 (д, J=10,9 Гц, 2H), 8,33 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,82-7,71 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,68 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,83 (д, J=3,4 Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,58 (дд, J=14,0, 5,2 Гц, 2H), 2,19 (дд, J=14,0, 6,0 Гц, 2H)
924		402,38	(DMSO-d ₆) δ 8,62 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (с, 2H), 7,99 (с, 1H),

45

			6,46 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,49 (дд, J=14,5, 11,0 Гц, 3H), 3,98 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
5	925	430,41	(DMSO-d ₆) δ 8,61 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,67-6,23 (м, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,49 (тд, J=14,5, 3,6 Гц, 2H), 4,16 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H)
10	926	392,4	(DMSO-d ₆) δ 8,53 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,02 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,92 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,00-3,92 (м, J=5,2 Гц, 5H), 2,71 (с, 3H), 1,33-1,24 (м, 1H), 0,66-0,55 (м, 2H), 0,38 (д, J=4,9 Гц, 2H)
	927	420,43	(DMSO-d ₆) δ 8,52 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,16 (дд, J=14,5, 7,3 Гц, 2H), 3,99-3,93 (м, 5H), 2,70 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,32-1,19 (м, 1H), 0,70-0,55 (м, 2H), 0,42-0,30 (м, 2H)
15	928	410,38	(DMSO-d ₆) δ=8,53 (т, J=1,8, 1H), 8,29 (дд, J=10,1, 2,1, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,82 (д, J=2,4, 1H), 6,81 (д, J=2,4, 1H), 5,05-4,97 (м, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 4,01-3,78 (м, 4H), 2,74 (с, 3H), 2,41-2,27 (м, 2H)
20	929	410,38	(DMSO-d ₆) δ=8,52 (т, J=1,8, 1H), 8,27 (дд, J=10,1, 2,0, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,81 (д, J=2,4, 1H), 6,80 (д, J=2,4, 1H), 5,06-4,96 (м, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,05 (с, 0H), 4,02 (с, 3H), 4,01-3,72 (м, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,43-2,25 (м, 2H)
25	930	408,46	(DMSO-d ₆) δ 8,53 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,16 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,08 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,80 (дд, J=14,1, 7,1 Гц, 2H), 1,39 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,02 (т, J=7,4 Гц, 3H)
30	931	554,35	(CDCl ₃) δ 8,63 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,76 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,12 (с, 3H), 2,93 (с, 6H), 2,82 (с, 3H), 1,70 (с, 6H)
	932	350,09	
	933	367,26	
	934	348,19	
35	935	448	
	936	476	
	937	436	
	938	436	
	939	420	
	940	420	
40	941	462,19	(DMSO-d ₆) δ 13,21 (с, 1H), 9,14 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,86 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,19 (дд, J=7,9, 4,3 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 1,56 (д, J=6,6 Гц, 3H)
45	942	508,4	(CDCl ₃) δ 9,52 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,08 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,76 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 4,69 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 3,34-3,15 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 1,65 (с, 6H), 1,33 (д, J=6,9 Гц, 6H)
	943	415,24	(CDCl ₃) δ 8,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,84 (т, J=4,0 Гц, 2H), 5,51 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 1,83 (д, J=6,7 Гц, 3H)

	944		464,43	(CDCl ₃) δ 9,48 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 4,77 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 2,94 (д, J=18,0 Гц, 3H), 2,86 (с, 3H), 1,74 (с, 6H)
5	945		469,31	(DMSO-d ₆) δ 9,49 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,91 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,21 (дд, J=7,9, 4,8 Гц, 2H), 4,15 (дд, J=5,4, 2,5 Гц, 2H), 3,72-3,52 (м, 2H), 3,19 (д, J=2,5 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H)
10	946		459,5	(DMSO-d ₆) δ 9,47 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,09 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,21 (дд, J=7,9, 3,9 Гц, 2H), 3,35 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,77 (с, 3H), 1,59 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,18 (т, J=7,2 Гц, 3H)
15	947		478,15	(DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ 8,91 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,46 (м, 2H), 4,68 (тд, J=15,1, 3,7 Гц, 2H), 4,56 (тд, J=14,7, 3,2 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,61 (с, 6H)
20	948		485,15	(DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ 9,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,39 (т, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,42 (тт, 1H), 4,67 (дт, J=15,1, 7,5 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,35 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 1,59 (с, 6H), 1,15 (т, J=7,2 Гц, 3H)
	949		503,28	(DMSO-d ₆) δ 9,08 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,22-5,14 (м, 2H), 4,15-4,08 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 1,56 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 6H)
25	950			(DMSO-d ₆) δ 9,46 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,08 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,85 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,21 (дт, J=18,3, 7,5 Гц, 3H), 4,16 (дд, J=14,0, 6,7 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,22 (д, J=6,6 Гц, 6H)
30	951		433,26	(DMSO-d ₆) δ 9,45 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,08 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,88 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,82 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,10-4,85 (м, 3H), 4,11-3,90 (м, 3H), 3,84 (тд, J=8,2, 5,5 Гц, 1H), 3,45-3,31 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,43-2,21 (м, 2H), 1,18 (т, J=7,2 Гц, 3H)
35	952		406,22	(DMSO-d ₆) δ 9,54 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,82 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,11-4,89 (м, 3H), 4,11-3,90 (м, 3H), 3,84 (тд, J=8,2, 5,5 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,45-2,18 (м, 3H)
	953		448,07	
40	954		469,19	(DMSO-d ₆) δ 9,66 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,04 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,80 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,84 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,10-4,89 (м, 3H), 4,10-3,71 (м, 4H), 2,75 (д, J=9,6 Гц, 9H), 2,35 (ддд, J=24,9, 11,9, 5,6 Гц, 2H)
45	955		430,57	(DMSO-d ₆) δ 9,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,57 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,38 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,32 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,04 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,19 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,80-2,69 (м, 5H), 1,61 (с, 6H), 1,28 (т, J=7,6 Гц, 3H)
	956		382,5	(DMSO-d ₆) δ 8,96 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,08 (с, 1H),

			8,05 (дд, J=2,8, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=0,5 Гц, 1H), 5,16-4,94 (м, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,49-4,26 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,32 (дд, J=23,8, 6,3 Гц, 3H)
	957	473,41	
5	958	461,31	(CDCl ₃) δ 8,95 (дд, J=14,0, 2,4 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,45 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,32 (д, J=21,7 Гц, 1H), 8,25-8,16 (м, 1H), 7,96-7,83 (м, 2H), 5,34 (дд, J=6,7, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,41-4,16 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 1,67 (дд, J=6,7, 2,8 Гц, 3H)
10	959	461,31	(CDCl ₃) δ 8,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,49 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,97-7,88 (м, 2H), 7,31-7,23 (м, 1H), 5,77 (т, J=6,6 Гц, 1H), 5,10 (дд, J=8,8, 6,6 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 4,06 (с, 3H), 1,80 (дд, J=6,6, 4,5 Гц, 3H)
15	960	406,25	(CDCl ₃) δ 8,85 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,03-7,89 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,38-4,07 (м, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,94-3,72 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,13-1,66 (м, 4H)
20	961	549,23	(DMSO-d ₆) δ 9,11 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,93 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,42 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,18 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,93 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,67 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,65 (дт, J=10,8, 5,4 Гц, 1H), 3,56-3,44 (м, 1H), 3,44-3,34 (м, 2H), 3,30 (с, 1H), 2,73 (с, 3H), 1,61 (с, 6H)
25	962	546,61	(DMSO-d ₆) δ 9,14 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,95 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,60 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,19 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,67 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,24 (с, 2H), 2,83 (с, 6H), 2,73 (с, 3H), 1,60 (с, 6H)
30	963	514,22	(DMSO-d ₆) δ 9,16 (д, J=2,5 Гц, 1H), 9,00 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,95 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,94 (д, J=0,5 Гц, 1H), 5,19 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,36 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 1,61 (с, 6H)
35	964	533,23	(DMSO-d ₆) δ 9,11 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,94 (д, J=0,6 Гц, 1H), 5,19 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,50 (д, J=2,6 Гц, 4H), 3,31 (д, J=1,6 Гц, 3H), 2,73 (с, 3H), 1,61 (с, 6H)
40	965	490	
	966	460,27	(CDCl ₃) δ 8,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,89-7,79 (м, 2H), 7,70 (д, J=0,7 Гц, 1H), 6,37 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,80 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,55-4,36 (м, 1H), 3,98 (д, J=9,5 Гц, 3H), 3,32-3,13 (м, 2H), 2,86 (д, J=0,6 Гц, 3H), 2,58-2,41 (м, 3H)
	967	464,23	(CDCl ₃) δ 9,48 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 4,77 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 2,94 (д, J=18,0 Гц, 3H), 2,86 (с, 3H), 1,74 (с, 6H)
45	968	464,23	(CDCl ₃) δ 9,48 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 4,77 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 2,94 (д, J=18,0 Гц, 3H), 2,86 (с, 3H), 1,74 (с, 6H)

5	969	458,6	(DMSO-d ₆) δ 9,02 (д, J=1,6, 1H), 8,51 (д, J=2,7, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,24-8,17 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,67-7,52 (м, 2H), 5,20 (кв., J=9,1, 2H), 4,11 (дт, J=11,0, 4,1, 1H), 2,74 (с, 3H), 1,62 (с, 6H), 0,87 (т, J=5,6, 2H), 0,80-0,70 (м, 2H)
	970	533,23	(DMSO-d ₆) δ 9,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,87 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,75 (с, 3H), 5,18 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,85 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,07 (с, 4H), 3,56-3,37 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,18 (д, J=6,7 Гц, 3H)
10	971	531,21	(DMSO-d ₆) δ 9,11 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,18 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 5,07-4,95 (м, 1H), 4,79 (т, J=6,9 Гц, 2H), 4,60 (т, J=6,5 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,60 (с, 6H)
	972	460,35	
	973	474,37	
15	974	537,26	
	975	450,51	(DMSO-d ₆) δ 9,05 (д, J=1,7, 1H), 8,48 (д, J=2,8, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,19-8,13 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,68-6,25 (м, 1H), 6,43 (дт, 1H), 5,17 (м, 1H), 4,78-4,45 (м, 4H), 2,75 (с, 3H), 1,58 (д, J=6,7, 3H)
20	976	489,27	(DMSO-d ₆) δ 9,09 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,84 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,39 (дд, J=9,6, 3,5 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,00-7,94 (м, 1H), 5,20 (дт, J=9,4, 7,6 Гц, 3H), 4,06 (с, 3H), 3,40-3,28 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,58 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,15 (т, J=7,2 Гц, 3H)
	977	464,52	(DMSO-d ₆) δ 8,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 (с, 2H), 7,92 (с, 1H), 6,72-6,18 (м, 2H), 5,17 (кв., J=6,7 Гц, 2H), 4,68 (тд, J=15,1, 3,7 Гц, 2H), 4,55 (тд, J=14,5, 3,4 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,57 (д, J=6,7 Гц, 3H)
25	978	446,28	
	979	531,31	
30	980	545,2	(DMSO-d ₆) δ 9,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,73 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,47 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,60-4,39 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,91-3,80 (м, 2H), 3,73 (тд, J=8,1, 5,7 Гц, 1H), 3,62 (дд, J=8,9, 3,9 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,31-2,11 (м, 1H), 2,02-1,80 (м, 1H), 1,60 (с, 6H)
	981	545,2	(DMSO-d ₆) δ 9,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,73 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,47 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,58-4,41 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,92-3,80 (м, 2H), 3,73 (тд, J=8,1, 5,8 Гц, 1H), 3,63 (дд, J=8,9, 3,9 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,30-2,11 (м, 1H), 2,01-1,79 (м, 1H), 1,60 (с, 6H)
40	982	547,21	(DMSO-d ₆) δ 9,12 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,91 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,30 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,95 (д, J=0,5 Гц, 1H), 5,20 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,31 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,16 (с, 6H)
	983	444,17	(DMSO-d ₆) δ 13,25 (с, 1H), 9,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,87 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,40 (т, J=55,0 Гц, 1H), 5,16 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=1 5,1, 11,7 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 1,56 (д, J=6,5 Гц, 3H)

5	984	420,23	(метанол-d ₄) δ 8,90 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,51 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,28 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,41-4,06 (м, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,82 (кв.д, J=14,6, 8,2 Гц, 1H), 2,83 (с, 2H), 2,19-1,79 (м, 2H), 1,73 (дд, J=12,6, 4,8 Гц, 2H)
	985	434,25	(CDCl ₃) δ 9,12 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,29 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,37-4,15 (м, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,83 (дд, J=15,7, 7,1 Гц, 2H), 3,31 (д, J=7,6 Гц, 2H), 1,88 (дд, J=54,6, 25,9 Гц, 7H), 1,42 (т, J=7,7 Гц, 3H)
10	986	471,21	(DMSO-d ₆) δ 9,09 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,40 (т, J=55,0 Гц, 1H), 5,16 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=15,2, 11,6 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 1,56 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,15 (т, J=7,2 Гц, 3H)
15	987	533,2	(DMSO-d ₆) δ 9,12 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,89 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 5,20 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,81 (дд, J=11,7, 6,3 Гц, 1H), 3,39-3,17 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 1,60 (с, 6H), 1,11 (д, J=6,2 Гц, 3H)
20	988	428,23	(DMSO-d ₆) δ 8,82 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,41 (ддт, J=58,6, 54,9, 3,8 Гц, 1H), 5,17 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,68 (тд, J=15,1, 3,7 Гц, 1H), 4,22 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,56 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,48-1,37 (м, 3H)
25	989	545,26	
	990	460,29	
	991	460,29	
30	992	539,15	(CDCl ₃) δ 9,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,77 (кв., J=8,4 Гц, 2H), 4,21 (с, 3H), 3,16-2,96 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 1,72 (с, 6H), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3H)
	993	474,3	
	994	474,3	
	995	436,3	
35	996	507,15	(DMSO-d ₆) δ 9,13 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,90 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,71 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,62-5,95 (м, 2H), 5,17 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 4,68 (тд, J=15,1, 3,7 Гц, 2H), 4,06 (д, J=10,3 Гц, 3H), 3,87-3,65 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,56 (д, J=6,7 Гц, 3H)
40	997	517,3	
	998	445,32	
	999	487,36	
45	1000	380,37	(метанол-d ₄) δ 9,12 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,20 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,12 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 1,45 (т, J=7,2 Гц, 3H)
	1001	474,47	(DMSO-d ₆) δ 8,59 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,21-8,14 (м, 2H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 5,23 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 3,94 (д, J=11,6 Гц, 6H), 2,15 (д, J=16,1 Гц, 6H), 1,83 (д, J=3,4 Гц, 2H)
	1002	491,26	(метанол-d ₄) δ 9,81 (с, NH), 9,16 (д, J=2,8

			Гц, 1H), 8,55 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,82 (кв., J=8,4 Гц, 2H), 3,57-3,45 (м, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,82 (с, H)
5	1003	488,25	(CDCl ₃) δ 8,73 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,84 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=0,6 Гц, 1H), 4,77 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,45 (дт, J=8,4, 4,2 Гц, 1H), 4,40-4,30 (м, 2H), 4,30-4,07 (м, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,68-2,58 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,49-2,38 (м, 1H), 1,59-1,50 (т, 3H)
10	1004	486,27	(CDCl ₃) δ 8,93 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14-8,06 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 4,77 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,46 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,40-4,20 (м, 3H), 4,02-3,82 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,72-2,51 (м, 1H), 2,51-2,32 (м, 1H), 1,03-0,74 (м, 4H)
15	1005	478,27	(CDCl ₃) δ 8,42 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,07 (дд, J=9,7, 2,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,77 (кв., J=8,3 Гц, 2H), 4,46 (тд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 4,41-4,18 (м, 3H), 4,06 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,62 (ддд, J=13,2, 10,7, 8,3 Гц, 1H), 2,43 (ддд, J=13,2, 6,7, 2,2 Гц, 1H)
20	1006	386,18	(DMSO-d ₆) δ 12,94 (с, 1H), 9,05 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,19-8,08 (м, 3H), 7,90 (д, J=6,5 Гц, 1H), 6,48 (тт, J=54,3, 3,4 Гц, 1H), 5,15 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 4,57 (тд, J=14,7, 3,4 Гц, 2H), 2,77 (д, J=14,3 Гц, 3H), 1,57 (т, J=7,7 Гц, 3H)
25	1007	418,63	(DMSO-d ₆) δ 9,01 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,33-8,23 (м, 2H), 8,10 (дд, J=2,8, 1,9 Гц, 1H), 7,97 (д, J=0,5 Гц, 1H), 5,22 (кв., J=9,1 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,65 (с, 6H)
30	1008	416,2	(CDCl ₃) δ 8,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,99 (дд, J=7,3, 5,5 Гц, 2H), 7,72 (с, 1H), 6,37-5,91 (м, 2H), 4,52 (тд, J=13,5, 4,3 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,85 (с, 3H)
35	1009		(DMSO-d ₆) δ 9,12 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,23 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,25 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,13-4,09 (м, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,47-2,35 (м, 2H), 1,15 (т, J=7,0 Гц, 3H)
40	1010		(DMSO-d ₆) δ 9,12 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,23 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,25 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,13-4,09 (м, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,47-2,35 (м, 2H), 1,15 (т, J=7,0 Гц, 3H)
40	1011		(DMSO-d ₆) δ 9,69 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,24 (дд, J=18,1, 8,9 Гц, 2H), 4,27 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,12-4,08 (м, 3H), 2,76 (с, 3H), 2,74 (с, 6H), 2,48-2,41 (м, 2H)
40	1012		(DMSO-d ₆) δ 9,69 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,24 (дд, J=18,1, 8,9 Гц, 2H), 4,27 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,12-4,08 (м, 3H), 2,76 (с, 3H), 2,74 (с, 6H), 2,48-2,41 (м, 2H)
45	1013	490,16	

Биологический анализ соединений по изобретению

Пример 25. Анализ ингибирования PI3K

С использованием Biomek FX от Beckman Coulter, 1,5 мкл каждого из десяти 2,5-

кратных серийных разведений соединения по изобретению в 100% DMSO добавляли в отдельные лунки (далее "тестируемые лунки") в 96-луночном планшете из полистирола [Corning, Costar, номер № 3697]. Одна тестируемая лунка также содержала 1,5 мкл DMSO без соединения. Другая лунка содержала ингибитор в DMSO в концентрации, о которой известно, что она полностью ингибирует фермент (далее "фоновая лунка"). С использованием Titertek Multidrop, в каждую лунку добавляли 50 мкл реакционной смеси [100 mM HEPES pH 7,5, 50 mM NaCl, 10 mM DTT, 0,2 мг/мл BSA, 60 мкл фосфатидилинозитол(4,5)бифосфата diC16(PI(4,5)P₂; Avanti Polar Lipids, каталожный номер № 840046P) и представляющую интерес изоформу PI3K (см. таблицу 3 для концентраций изоформ)]. Для инициации реакции в каждую лунку добавляли 50 мкл смеси ATP Mix [20 mM MgCl₂, 6 мкл ATP (100 мкКи/мкмоль ³³P-ATP)], а затем лунки инкубировали в течение 30 мин при 25°C. Конечные концентрации в каждой лунке составляли 50 mM HEPES 7,5, 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 5 mM DTT, 0,1 мг/мл BSA, 30 мкМ PI(4,5)P₂, 3 мкМ ATP, и указанную концентрацию представляющей интерес изоформы PI3K (см. таблицу 2). Конечные концентрации соединения в каждой лунке находились в диапазоне от 10 мкМ до 1 нМ.

Таблица 2

Концентрации изоформы PI3K	PI3K-α	PI3K-β	PI3K-γ	PI3K-δ
Концентрация фермента в реакционной смеси	4 нМ	20 нМ	4 нМ	4 нМ
Конечная концентрация фермента	2 нМ	10 нМ	2 нМ	2 нМ

После инкубации реакционные смеси в каждой лунке гасили добавлением 50 мкл стоп-раствора [30% ТСА/вода, 10 mM ATP]. Затем каждую реакционную смесь после гашения переносили в 96-луночный планшет со стекловолоконным фильтром [Corning, Costar номер № 3511]. Планшеты фильтровали в вакууме и промывали три раза 150 мкл смеси 5% ТСА/вода в модифицированном автоматическом устройстве для промывания планшетов Bio-Tek Instruments ELX-405 Auto Plate Washer. В каждую лунку добавляли 50 мкл сцинтилляционной жидкости и проводили считывание планшета на жидкостном сцинтилляционном счетчике Perkin-Elmer TopCountTM NXT с получением количества импульсов ³³P, отражающих величины ингибирования.

Величину для фоновой лунки вычитали из величины, полученной для каждой тестируемой лунки, и данные приводили в соответствие с уравнением для Ki конкурентного прочного связывания, описанным Morrison and Stone, Comments Mol. Cell Biophys. 2: 347-368, 1985.

Каждое из нижеследующих соединений имеет Ki менее 0,1 микромоль для ингибирования РВК-гамма: 1, 3, 6, 10, 12, 16, 18-20, 24-26, 34-36, 38, 44, 46-48, 51-59, 64, 66-68, 70-73, 77-82, 85-109, 113-119, 122-124, 126, 128-133, 135-136, 138-141, 143-156, 158, 161, 165-166, 170, 172, 174-176, 178, 181-187, 194, 198-201, 204-219, 221-223, 225-227, 229-230, 234, 236-237, 239, 241, 243-247, 250-273, 275-285, 287-312, 315, 317, 320-322, 324-328, 330-332, 336-340, 342-347, 363, 365-366, 368-388, 388-389, 391-407, и 409-411, 412-424, 426-437, 439-455, 457-461, 463-464, 466, 468-472, 474-478, 480-481, 483-495, 497, 499-506, 508-573, 576-584, 587-607, 609, 612, 614-616, 618-623, 625-658, 661, 664, 666-672, 674-681, 683-685, 687-688, 690-695, 698-706, 708-710, 712-730, 732-740, 742-749, 754-758, 760-762, 764-770, 772-779, 781-787, 789-801, 802-803, 810-818, 822-825, 829-833, 835-838, 840, 843-871, 873, 875-893, 896, 899-900, 902-906, 909-911, 913-916, 918-933, 935-943, 945-950, 952-956, 958-984, 986-999.

Каждое из нижеследующих соединений имеет Ki от 0,1 микромоль до 0,49 микромоль

для ингибирования РВК-гамма: 2, 5, 7, 9, 13-15, 17, 22, 23, 27-33, 37, 39-43, 45, 49-50, 60-63, 65, 69, 74-76, 83, 110, 112, 120, 125, 127, 134, 137, 142, 157, 159-160, 162, 164, 167-168, 171, 173, 177, 179-180, 188-193, 196-197, 202-203, 224, 228, 231-232, 240, 242, 248, 286, 313, 316, 318-319, 329, 333-335, 341, 348, 364, 367, 390, 408, 425, 456, 462, 465, 467, 473, 479, 482, 496, 507, 574-575, 585-586, 608, 611, 613, 617, 624, 660, 662, 686, 689, 696, 697, 707, 711, 731, 741, 750, 771, 780, 802, 809, 819, 820-821, 834, 839, 872, 874, 894-895, 897-898, 901, 907-908, 912, 934, 944, 951 и 957.

Каждое из нижеследующих соединений имеет Ki от 0,5 микромоль до 2,5 микромоль для ингибирования РВК-гамма: 4, 11, 21, 84, 111, 121, 163, 169, 195, 220, 233, 235, 238, 249, 274, 314, 323, 610, 659, 663, 665, 673, 682, 751, 759, 763, 826, 841, 842, 917 и 985.

Пример 26. Анализ активации микроглии

Самок мышей C57B1/6J (в возрасте 7 недель) приобретали от Jackson Laboratory (Maine, США). Животных подвергали акклиматизации в течение одной недели в стандартных лабораторных условиях (циклы с 12 ч на свету) со свободным доступом к корму для грызунов и воде. Все методики соблюдали в соответствии с National Institute of Health Guidelines for the care and Use of Laboratory Animals, и они были одобрены IACUCC. Эндотоксин липополисахарид (LPS) (*E. coli* 011:B4, каталожный номер № 437627) приобретали от Calbiochem. LPS растворяли в буфере PBS в концентрации 0,05 мг/мл и хранили замороженными аликвотами. В начале исследования мышам проводили внутрибрюшинную (i.p.) инъекцию LPS (0,5 мг/кг) в течение трех последовательных суток. Терапевтическое лечение соединениями VRT начинали вместе со 2-ым введением LPS и поддерживали на протяжении исследования. Соединение вводили два раза в сутки перорально с помощью принудительного питания всего с 4 дозами. Через 24 ч после последней инъекции LPS, и через 2 ч после последней дозы VRT, животных умерщвляли путем асфиксии с помощью CO₂.

После умерщвления головной мозг быстро извлекали и фиксировали в течение ночи в 10% нейтральном забуференном формалине. Затем головной мозг обрабатывали для стандартной гистологии в автоматическом устройстве для обработки (Shandon Excelsior ES, Thermo Scientific) и погружали в парафин. Анализ ИHC проводили на 5-мкм срезах в системе Ventana Benchmark System (Ventana Medical Systems Inc, Tucson, AZ) с использованием предварительно разбавленных антител к Iba1 (Wako chemical, США) при разведении 1:800. 3,3'-диаминобензидин (DAB) использовали в качестве хромогенного субстрата и предметные стекла контрастно окрашивали гематоксилином.

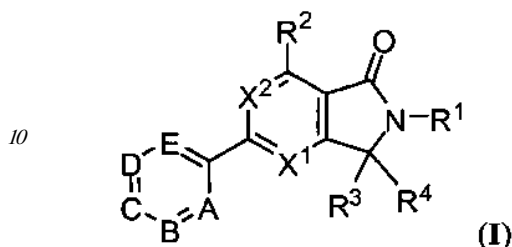
Цифровые изображения получали с использованием сканнера Aperio ScanScope Slide Scanner (Aperio Technologies, Vista, CA). Изображения получали при 20x оптическом увеличении и анализировали с использованием программного обеспечения Defmians Developer XD. Алгоритмы создавали для подсчета активированных микроглиальных клеток, учитывая различные морфологические характеристики активированных клеток по сравнению с покоящейся микроглией. Эффективность соединения вычисляли в качестве процентного снижения количества активированной микроглии относительно контроля в виде носителя. Для соединения 271 наблюдали снижение 39 процентов при дозировании 10 мг/кг два раза в сутки. Для соединения 568 в трех отдельных экспериментах наблюдали снижение количества активированной микроглии в диапазоне от 44 до 60 процентов при дозировании 10 мг/кг два раза в сутки. Для соединения 410 в трех отдельных экспериментах наблюдали снижение количества активированной микроглии в диапазоне от 23 до 33 процентов при дозировании 5 мг/кг два раза в сутки.

Хотя представленное выше изобретение подробно описано с помощью иллюстраций и примеров для простоты понимания, специалистам в данной области будет очевидно

с учетом идей настоящего изобретения, что определенные изменения и модификации можно вносить в него без отклонения от сущности или объема прилагаемой формулы изобретения.

Формула изобретения

1. Соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^1 представляет собой N;

X^2 представляет собой CH;

R^1 представляет собой пиразол-4-ил, необязательно замещенный 1 или 2 группами R^{1a} ;

R^{1a} представляет собой хлор, фтор, C_{1-8} алифатическую группу, $-(CH_2)_{0-2}C_{3-6}$ циклоалифатическую группу, $-(CH_2)_{0-2}$ -5-6-членное гетероциклическое кольцо, -CN, -C(O) C_{1-4} алифатическую группу, -C(O)OC C_{1-4} алифатическую группу, -S(O) $_2$ NH(C_{1-4} алифатическую группу), -S(O) $_2$ N(C_{1-4} алифатическую группу) $_2$ или -S(O) $_2C_{1-4}$ алифатическую группу, где вплоть до 3 несоседних атомов углерода указанной алифатической или циклоалифатической группы R^{1a} могут быть замещены -O- или -N(R^{1b})-, где указанное гетероциклическое кольцо содержит вплоть до двух гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы, и где каждая из алифатической, циклоалифатической групп или гетероциклическое кольцо R^{1a} необязательно и независимо замещено вплоть до 4 группами J^R ;

каждый J^R независимо представляет собой фтор, оксо, $-(CH_2)_{0-2}CN$, $-(CH_2)_{0-2}CF_3$, -C(O) R^{1b} , -C(O)N(R^{1b}) $_2$, -C(O)O(R^{1b}), -N(R^{1b}) $_2$, -N(R^{1b})C(O) R^{1b} , $-(CH_2)_{0-2}OR^{1b}$, фенил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-гетероциклил, 9-11-членный конденсированный бициклический гетероарил или 9-11-членный конденсированный бициклический гетероциклил, причем каждое из указанных гетероарильных или гетероциклических колец имеет вплоть до 3 атомов, выбранных из азота, кислорода или серы, и где каждая из указанной циклоалифатической, фенильной, гетероарильной или гетероциклической группы необязательно замещена вплоть до 2 R^{1c} ;

каждый R^{1b} независимо выбран из водорода, C_{1-8} алифатической группы, $-(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$ циклоалифатической группы, $-(CH_2)_{0-1}C_{4-6}$ гетероциклической группы, имеющей вплоть до двух гетероатомов, выбранных из N или O, или две R^{1b} , вместе с атомом, с которым они связаны, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое алифатическое, циклоалифатическое или гетероциклическое кольцо необязательно замещено посредством вплоть до трех атомов F или вплоть до двух -OH, - C_{1-2} алкильных

или $-\text{OC}_{1-2}$ алкильных групп;

каждый R^{1c} независимо представляет собой фтор, хлор, C_{1-4} алифатическую группу, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу или $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ алифатическую

5 группу;

R^2 представляет собой водород или C_{1-2} алифатическую группу;

R^3 представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, C_{3-6} циклоалифатическую группу, C_{4-7} гетероциклическую группу, имеющую 1 или 2 атома, выбранных из N или

10

O, $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ алифатическую группу, $-\text{OC}_{3-6}$ циклоалифатическую группу, $-\text{OC}_{3-6}$ гетероциклическую группу, имеющую один атом кислорода, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OC}_{1-2}$ алифатическую группу, или $-\text{OC}_{1-2}$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-3}$ алифатическую группу, или бензил;

и

15

R^4 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; где по крайней мере один из R^3 и R^4 не является водородом; или R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют 3-6-членное циклоалифатическое кольцо, 3-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее вплоть до двух атомов, выбранных из N или O, или C_2 алкенил, где

20

каждая из указанных алифатических, циклоалифатических или гетероциклических групп R^3 , R^4 или R^3 и R^4 вместе необязательно замещена посредством вплоть до трех атомов F или вплоть до двух C_{1-2} алкильных, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкильных, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ алкильных, $-\text{OH}$ или $-\text{OC}_{1-2}$ алкильных групп;

25

A представляет собой CR^A , где R^A представляет собой водород;

B представляет собой N;

C представляет собой CR^C ;

D представляет собой CR^D ;

30

E представляет собой CR^E , где R^E представляет собой водород;

R^C представляет собой водород, F, Cl, C_{1-3} алифатическую группу, $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CHF}_2$, $\text{N}(\text{R}^{1b})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CF}_3$ или $-\text{OC}_{1-8}$ алифатическую группу, где вплоть до 2 несоседних атомов углерода указанной алифатической группы могут быть

35

замещены -O-;

R^D представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-4} алифатическую группу, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ алифатическую группу, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1b})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{R}^{D1})=\text{N}-\text{OR}^{1b}$, $-\text{N}(\text{R}^{1b})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{D1})\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу, $-\text{N}(\text{R}^{D1})\text{C}(\text{O})$ фенил, $-\text{N}(\text{R}^{D1})\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ алифатическую

40

группу, $-\text{N}(\text{R}^{D1})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{1b})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{D1})\text{S}(\text{O})_2$ фенил, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-8}$ алифатическую группу, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}_{3-6}$ циклоалифатическую группу, $-\text{SC}_{1-4}$ алифатическую группу, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу, $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу или $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{1b})_2$; где вплоть до 2 несоседних атомов углерода указанной алифатической, циклоалифатической или гетероциклической группы R^D может быть замещен -O- и каждый из указанной алифатической группы, циклоалифатической группы или фенила R^D может быть замещен

45

посредством вплоть до 5 атомов фтора; или R^D и R^C , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенильное или пиридинное кольцо;

каждый R^{D1} независимо представляет собой водород или C_{1-2} алкил.

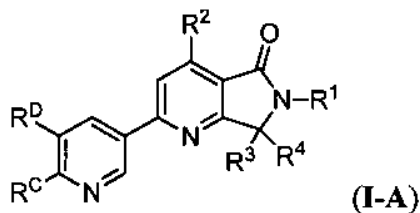
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил или 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

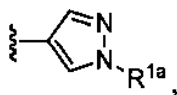
каждый R^C и R^D представляет собой $-OCH_3$.

4. Соединение, имеющее формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой



где

R^{1a} представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, необязательно и независимо замещенный посредством $-CN$, вплоть до трех атомов F или вплоть до двух CH_3 , вплоть до двух $-OC_{1-2}$ алкильных или вплоть до двух $-OH$ групп;

R^2 представляет собой C_{1-2} алкил;

R^3 представляет собой водород, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный посредством вплоть до двух $-OH$ групп;

R^4 представляет собой водород или CH_3 , или R^3 и R^4 вместе образуют C_{3-6}

циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное посредством вплоть до двух OH групп, или R^3 и R^4 вместе образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один атом кислорода или один атом азота, необязательно замещенное C_{1-4} алкилом, $-C(O)C_{1-4}$ алкилом или $C(O)OC_{1-4}$ алкилом;

R^C представляет собой водород, F, C_{1-2} алкил или $-OC_{1-2}$ алкил; и

R^D представляет собой $-OR^{D1}$, $-C(O)N(R^{D1})R^{D2}$, $-S(O)_2N(R^{D1})R^{D2}$, $-S(O)_{1-2}R^{D2}$, $-N(R^{D1})S(O)_2R^{D2}$ или $-N(R^{D1})S(O)_2N(R^{D1})R^{D2}$, где

R^{D1} представляет собой водород или C_{1-2} алкил, и R^{D2} представляет собой C_{1-4} алкил, $-(CH_2)_{0-1}C_{3-6}$ циклоалкил или $-(CH_2)_{0-1}C_{4-6}$ гетероциклил, имеющий вплоть до двух атомов кислорода или атомов азота, и где каждый алкил R^{D1} и каждый алкил,

циклоалкил или гетероциклил R^{D2} необязательно замещен посредством вплоть до трех атомов F или вплоть до двух -ОН групп.

5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{1a} представляет собой C_{1-2} -алкил, необязательно замещенный посредством вплоть до 3 атомов фтора.

6. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{1a} представляет собой C_{1-4} -алкил, необязательно замещенный CN.

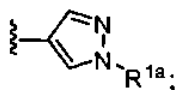
7. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой CH_3 .

8. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^3 и R^4 представляет собой CH_3 .

9. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 и R^4 вместе образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один атом кислорода или атом азота необязательно, замещенный C_{1-4} -алкилом, $-C(O)C_{1-4}$ -алкилом или $-C(O)OC_{1-4}$ -алкилом.

10. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой



R^2 представляет собой CH_3 ;

R^3 представляет собой водород, C_{1-2} -алкил, OH или OCH_3 ;

R^4 представляет собой водород или CH_3 ;

R^C представляет собой водород; и

R^D представляет собой $-OC_{1-2}$ -алкил или $-OC_{3-5}$ -циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен посредством вплоть до 3 атомов фтора.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил или 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил.

12. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^C и R^D представляет собой $-OCH_3$.

13. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^D представляет собой $-C(O)OH$, $-C(O)N(R^{1b})_2$, $-CN$, $-S(O)_2C_{1-8}$ -алифатическую группу или $-S(O)_2N(R^{1b})_2$.

14. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^C и R^D независимо представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-3} -алифатическую группу, CF_3 , $-OCF_3$, $-OCHF_2$ или $-OC_{1-2}$ -алифатическую группу, где по меньшей мере один из R^C и R^D не является водородом.

15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^C

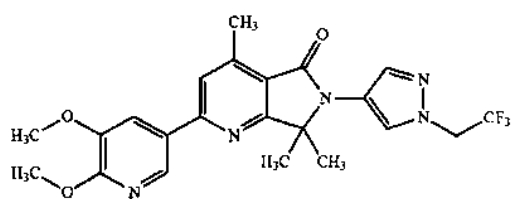
представляет собой водород, и R^D представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил, необязательно замещенный посредством вплоть до 3 атомов F.

16. Соединение, выбранное из:

5

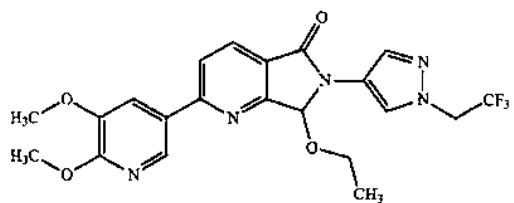
274

10



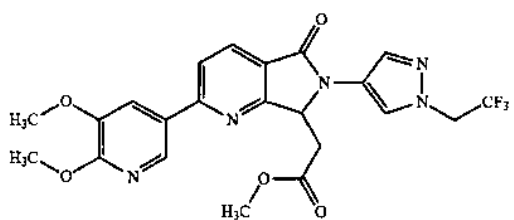
337

15



307

20



25

30

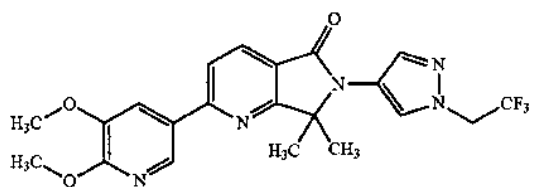
35

40

45

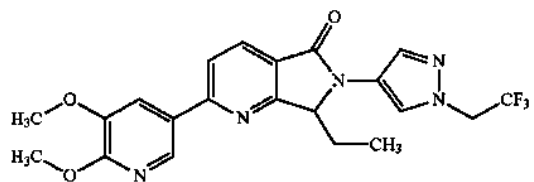
311

5



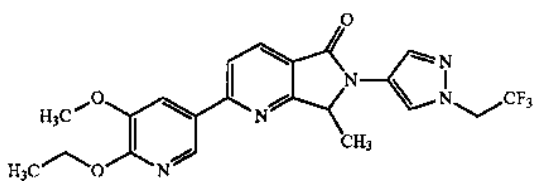
312

10



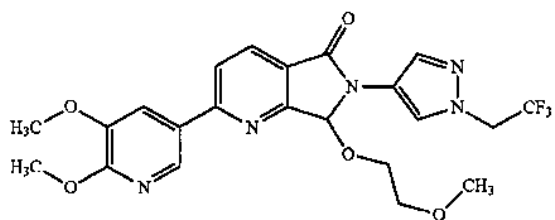
324

15



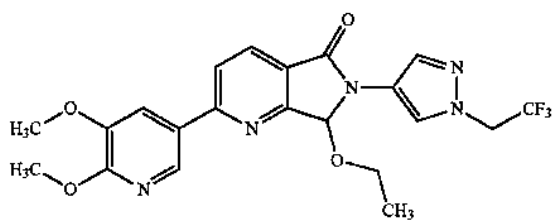
336

20



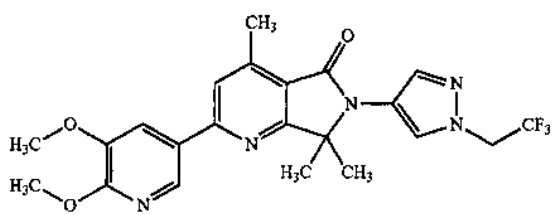
337

25



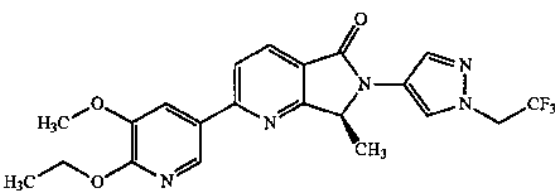
346

30



354

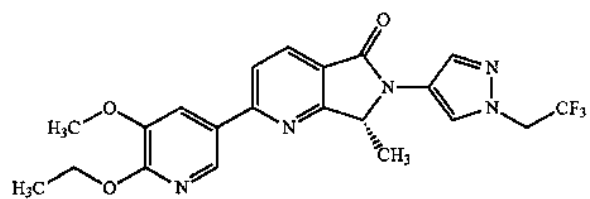
35



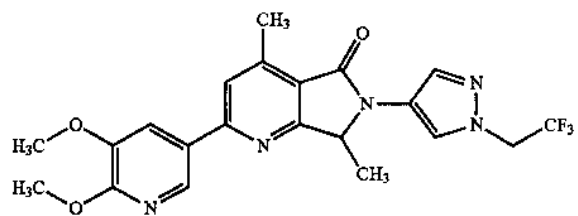
40

45

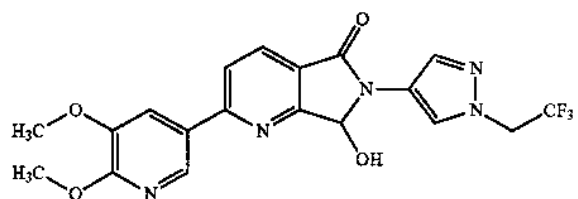
355



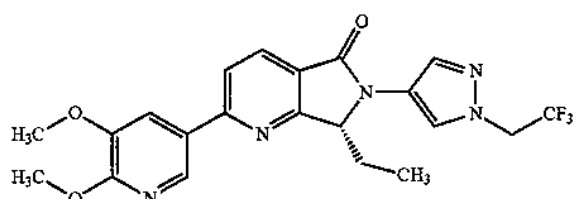
356



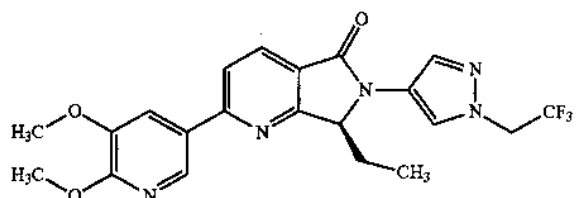
385



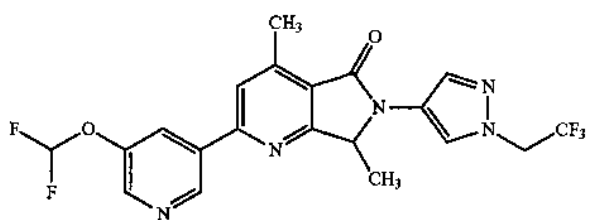
389



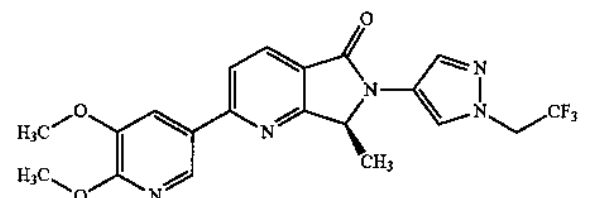
390



393



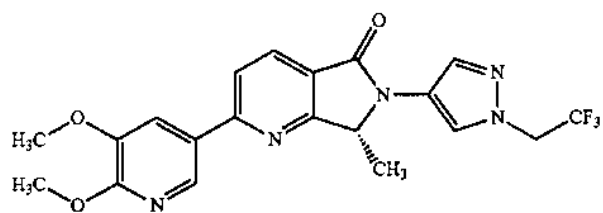
410



45

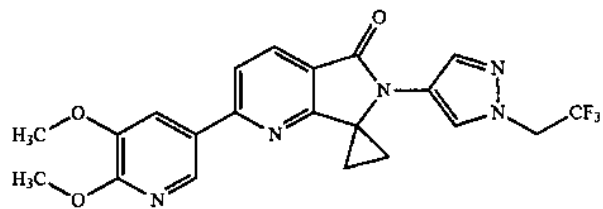
411

5



423

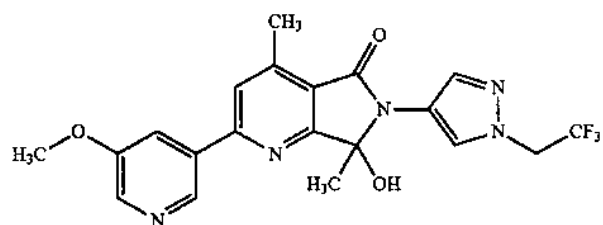
10



15

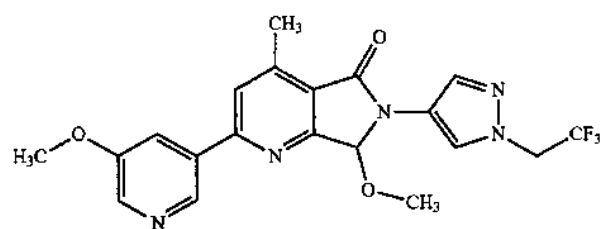
431

20



432

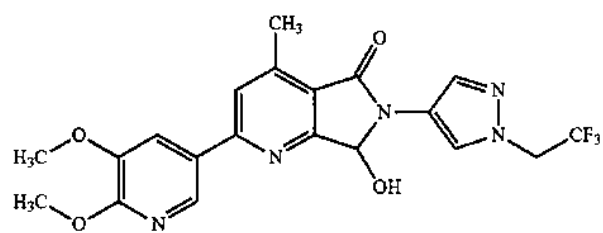
25



30

433

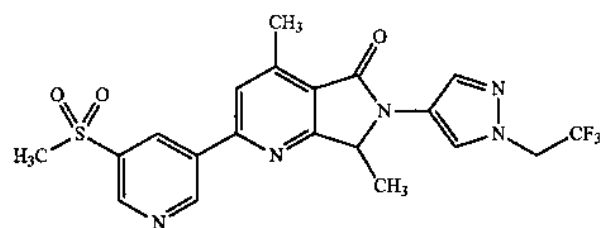
35



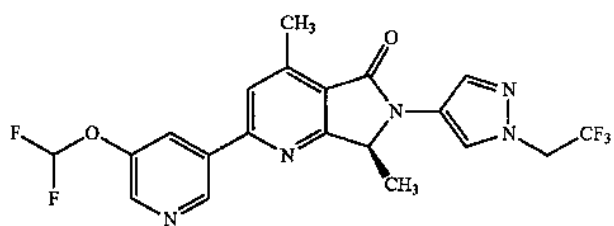
40

434

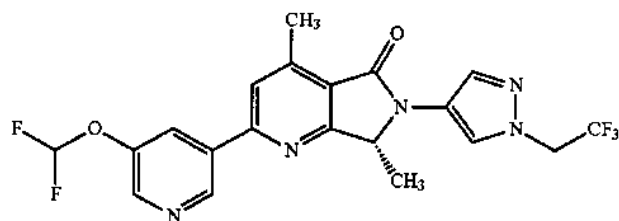
45



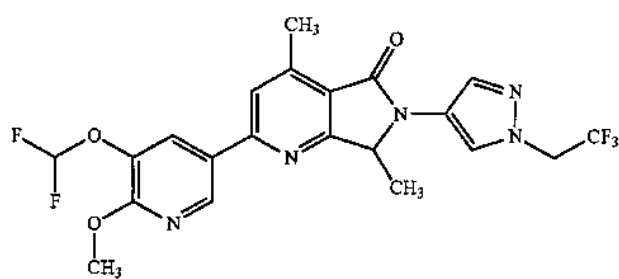
436



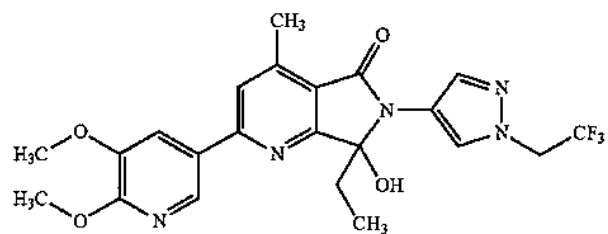
443



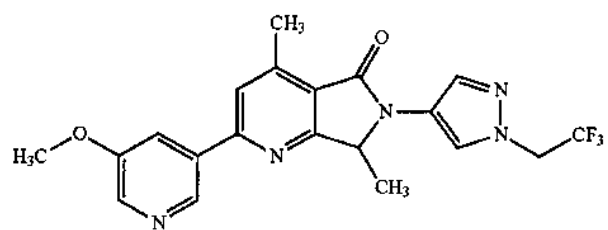
446



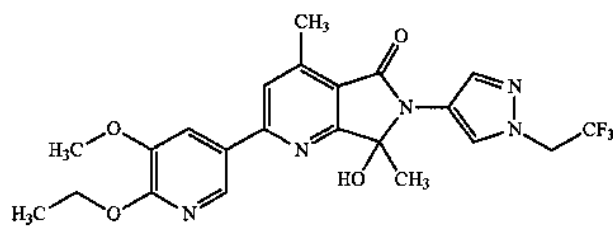
448



463

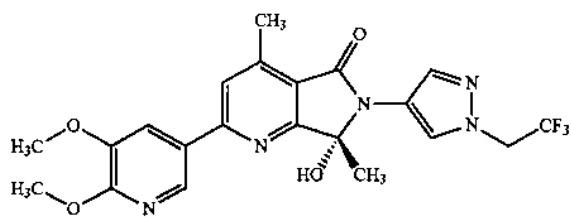


464



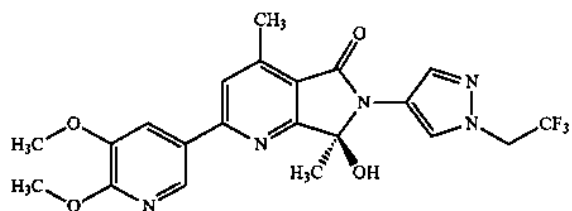
468

5



469

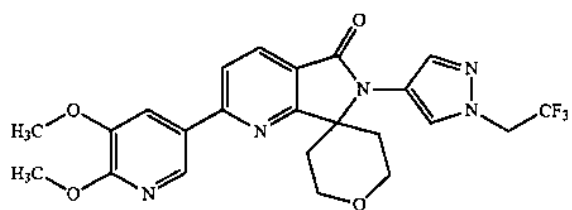
10



15

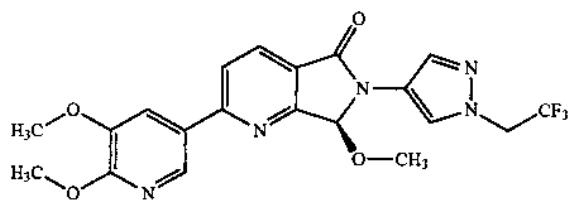
470

20



471

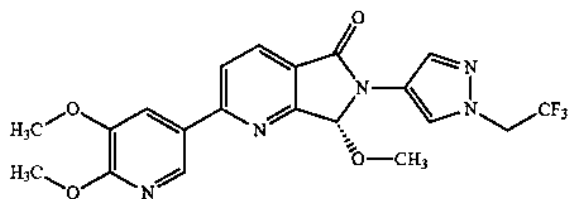
25



30

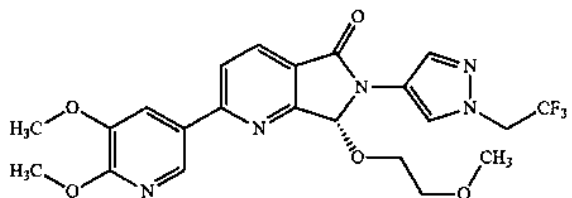
472

35



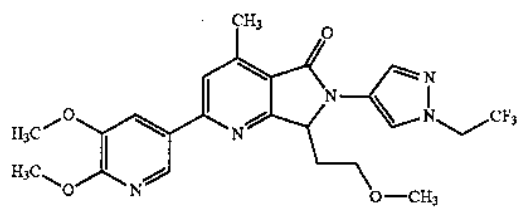
474

40

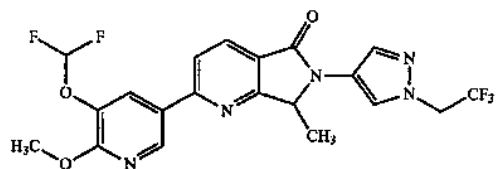


45

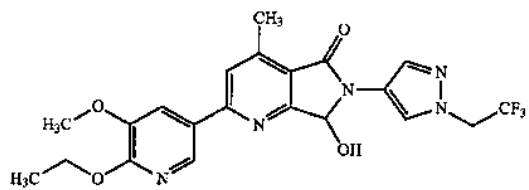
475



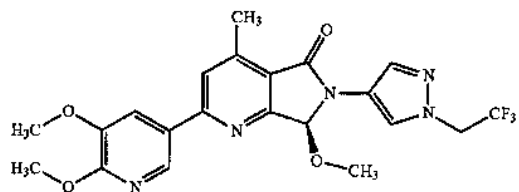
485



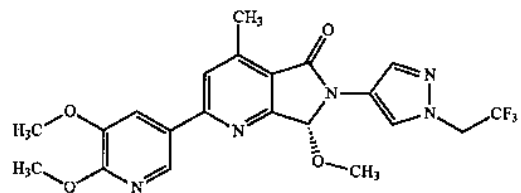
499



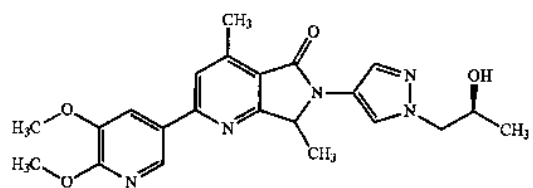
500



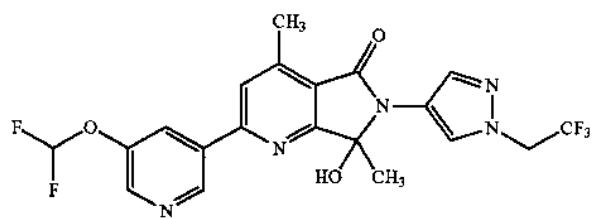
501



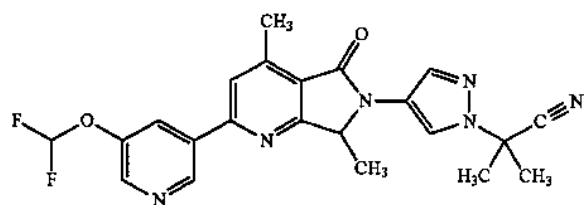
504



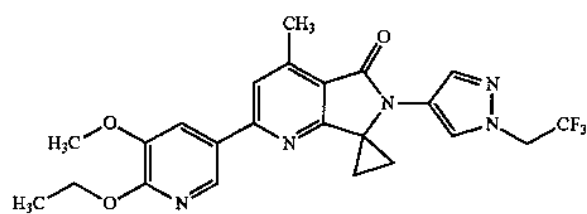
511



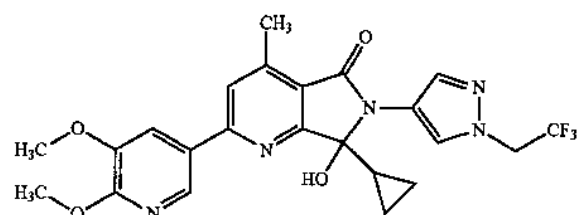
518



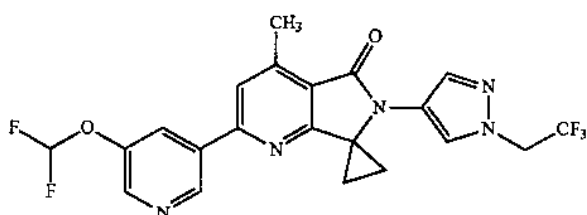
528



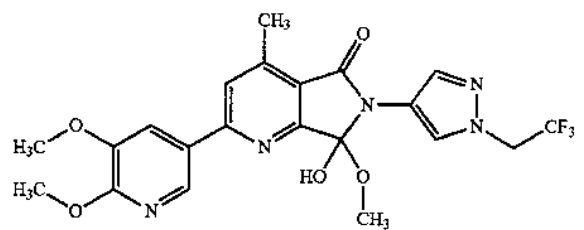
529



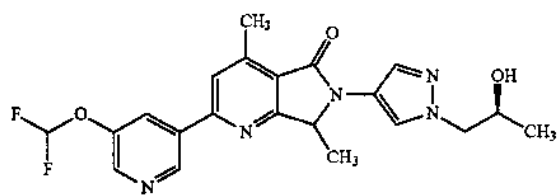
530



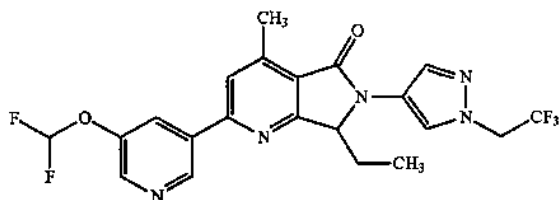
531



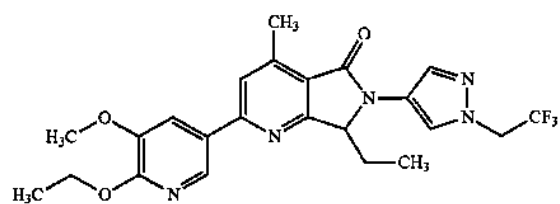
533



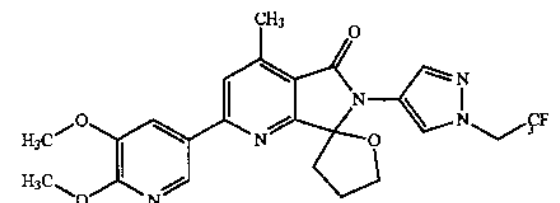
539



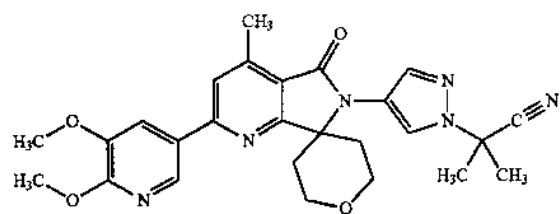
540



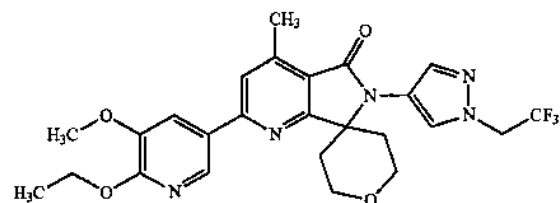
541



543



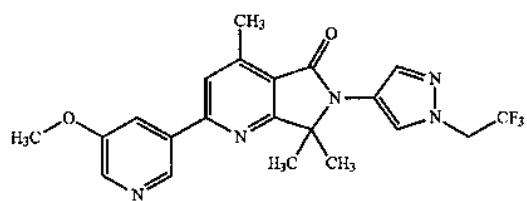
544





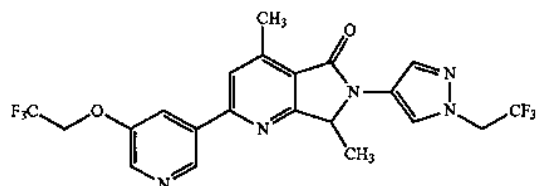
568

5



569

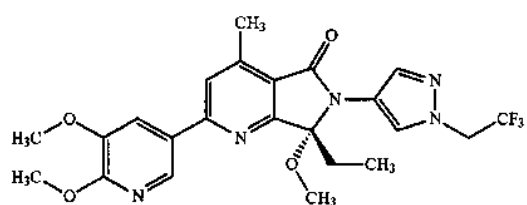
10



577

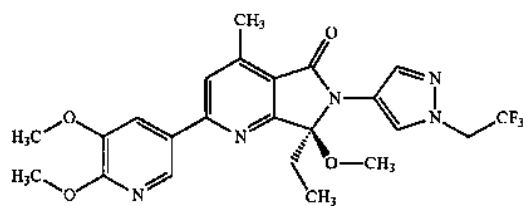
15

20



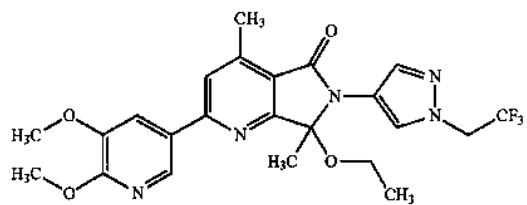
578

25



579

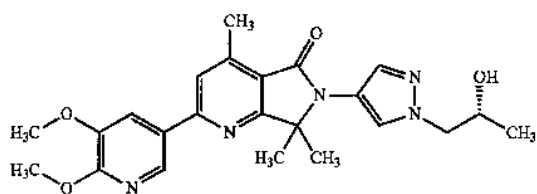
30



580

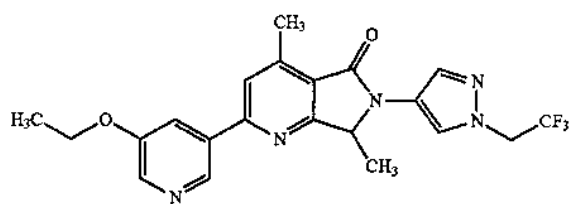
35

40

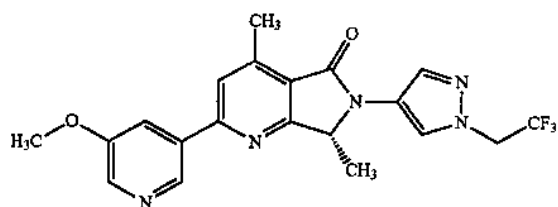


45

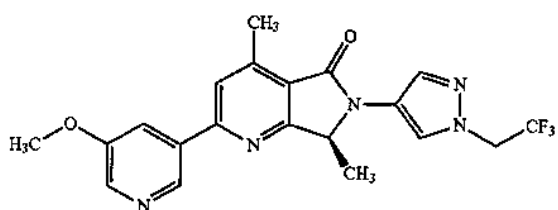
589



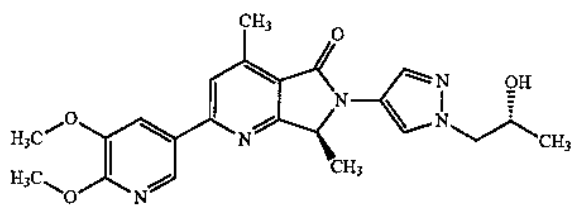
590



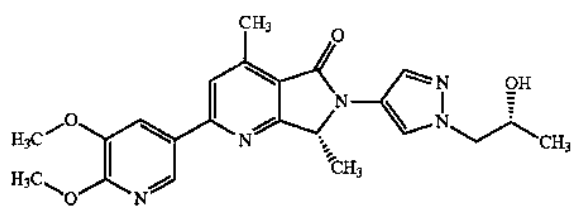
591



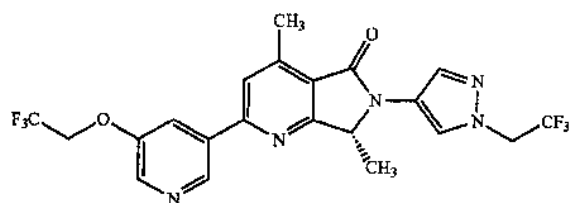
592



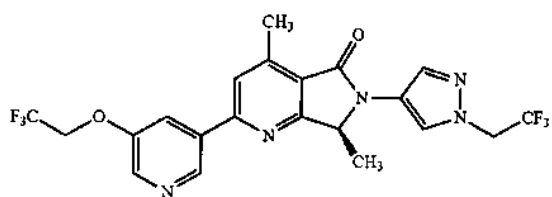
593



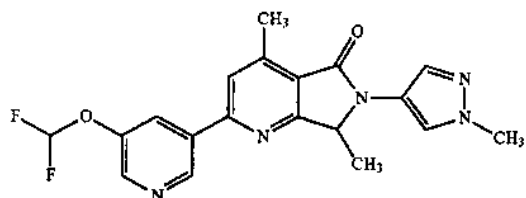
594



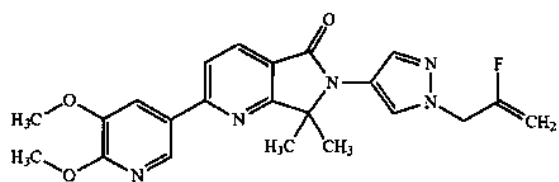
595



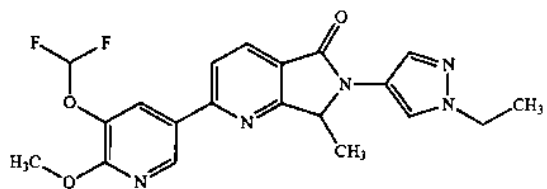
596



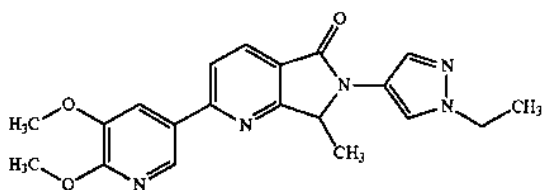
598



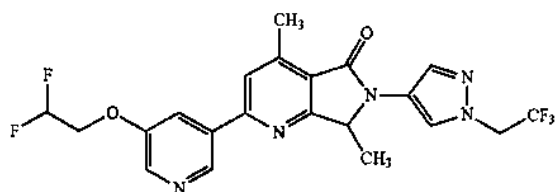
599



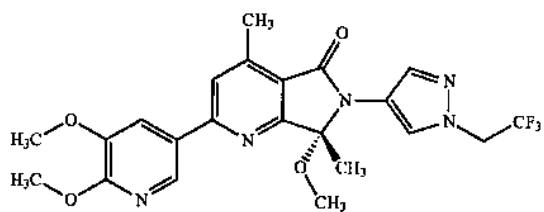
600



605



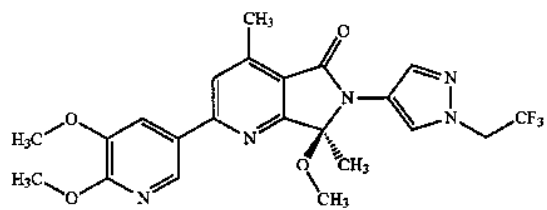
606



45

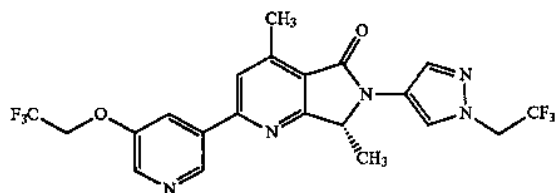
607

5



616

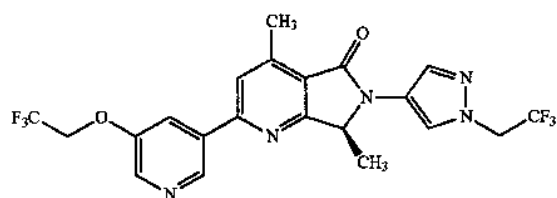
10



15

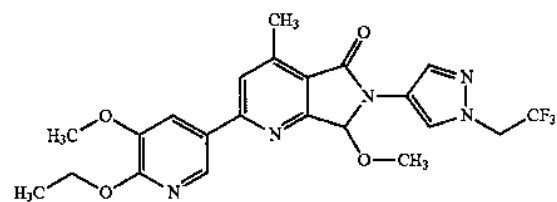
617

20



618

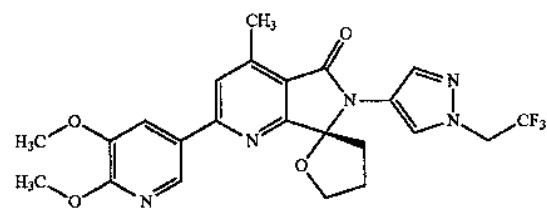
25



30

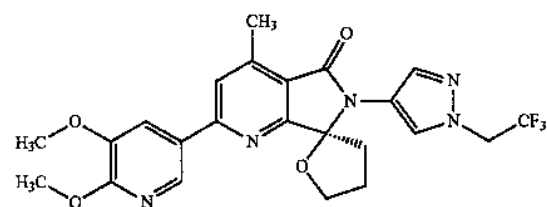
619

35



620

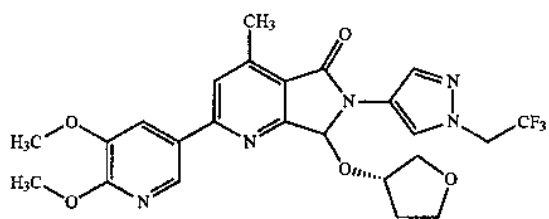
40



45

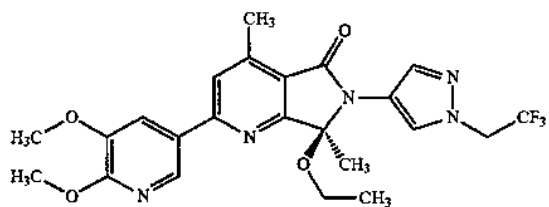
621

5



622

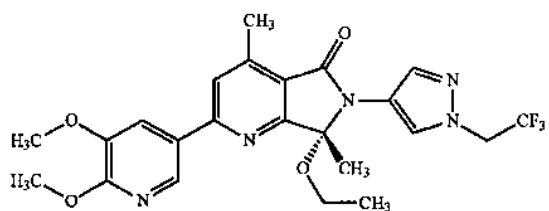
10



15

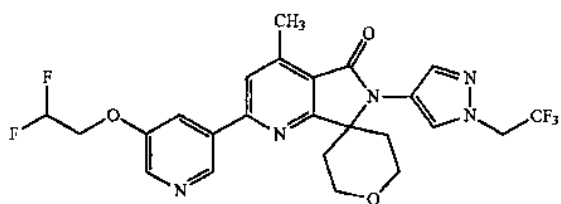
623

20



625

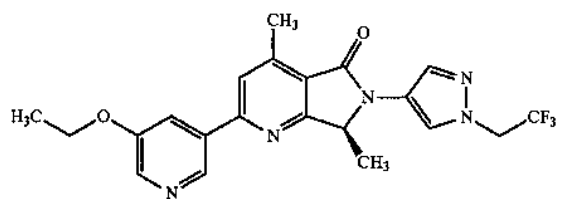
25



30

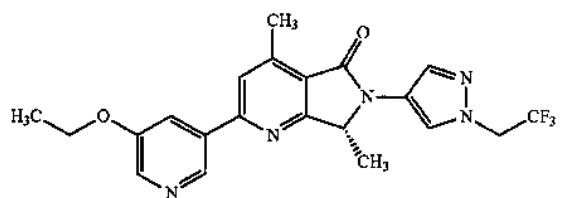
632

35



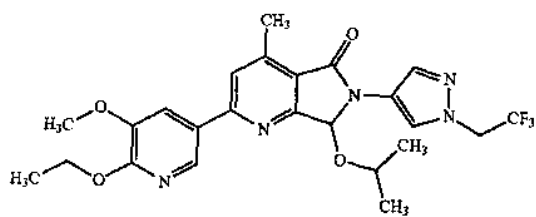
633

40

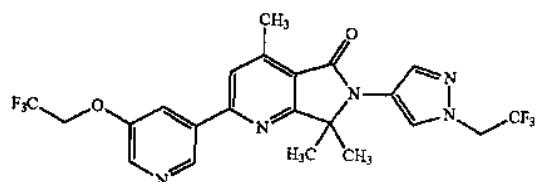


45

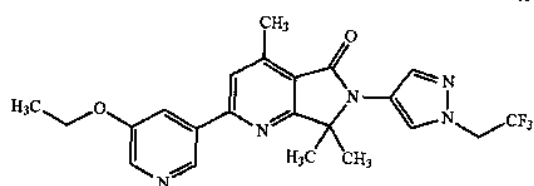
634



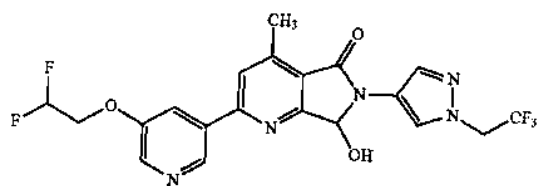
637



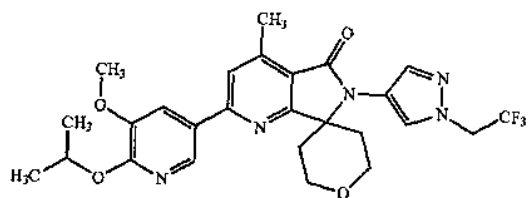
638



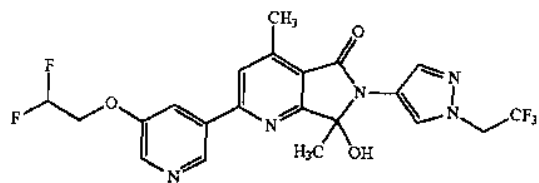
641



645

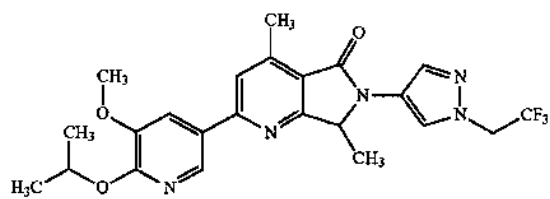


646

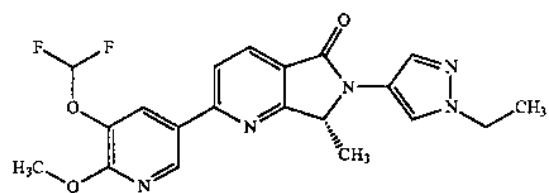


647

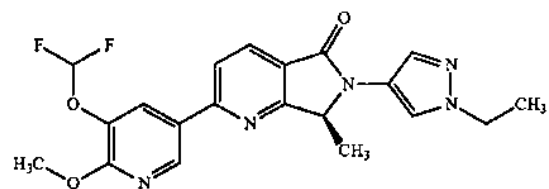
5



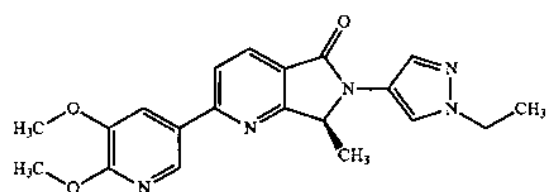
653



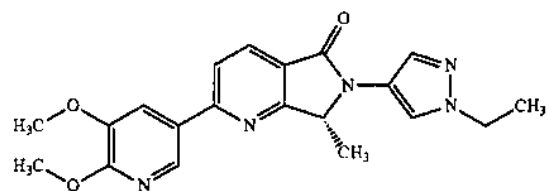
654



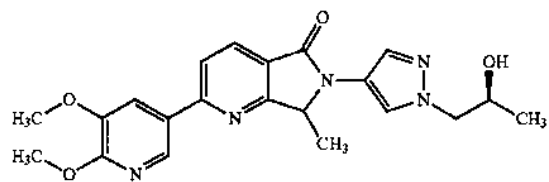
655



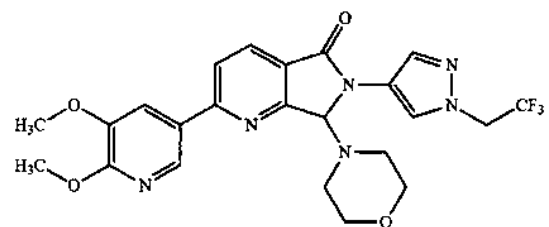
656



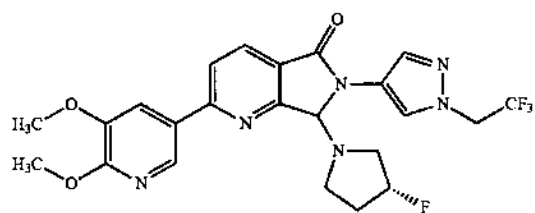
659



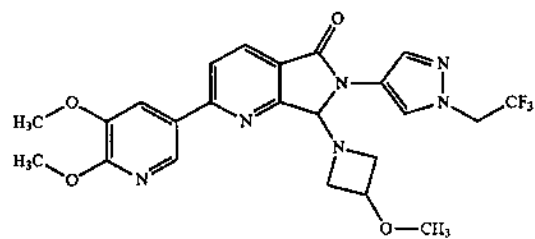
660



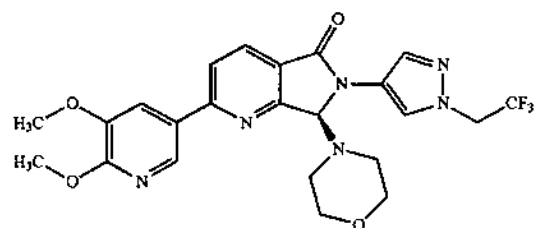
661



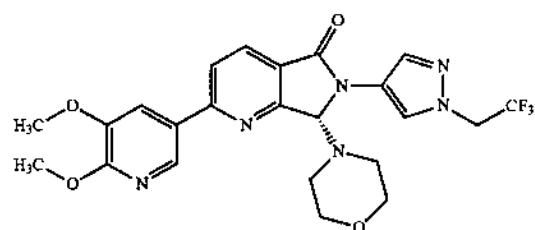
662



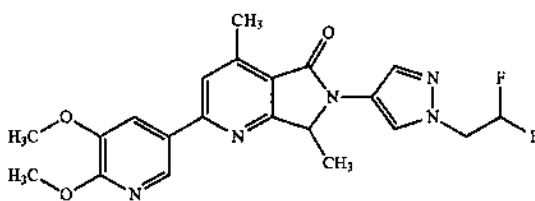
664



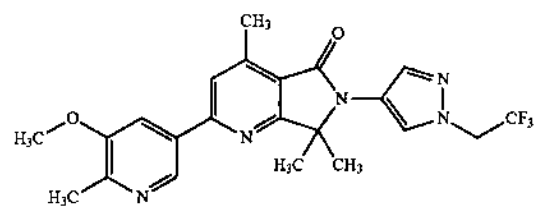
665



668

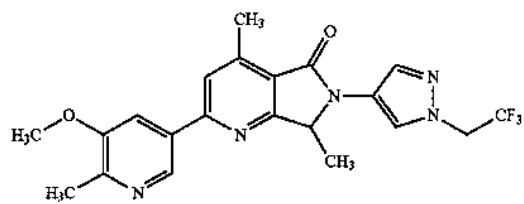


672



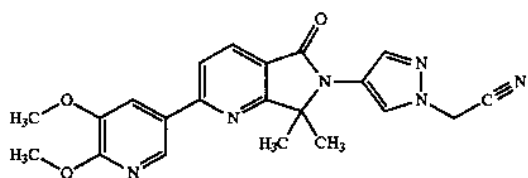
674

5



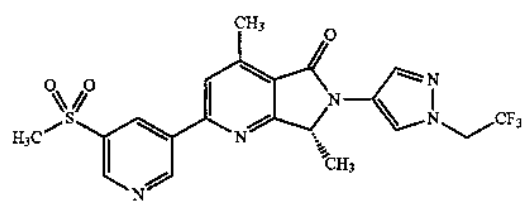
675

10



678

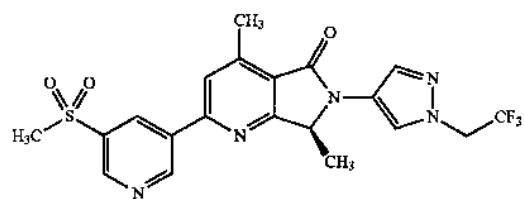
15



20

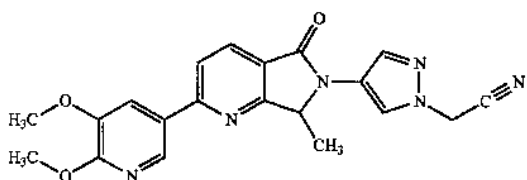
679

25



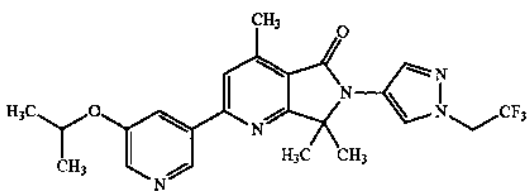
680

30



681

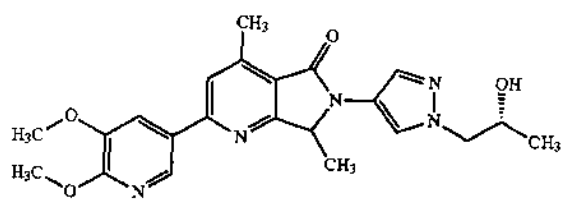
35



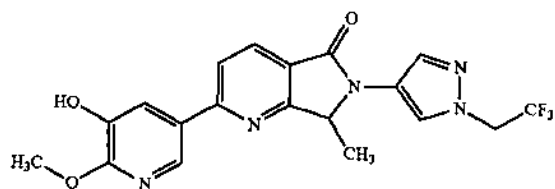
40

45

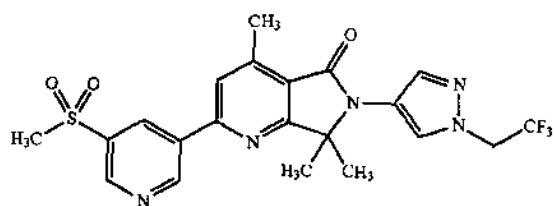
689



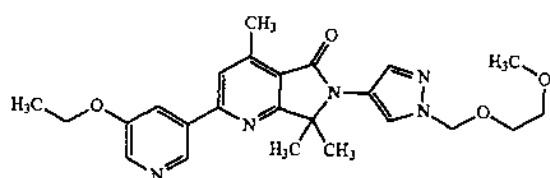
690



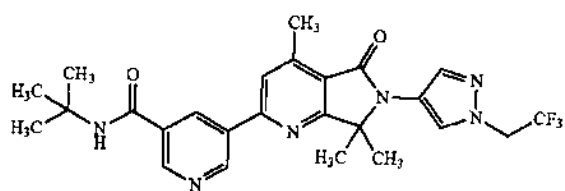
694



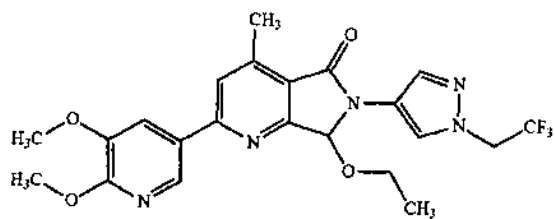
696



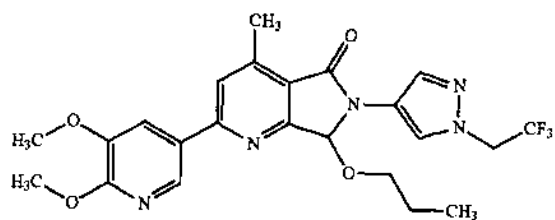
698



699



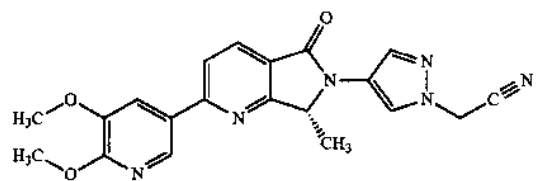
700



45

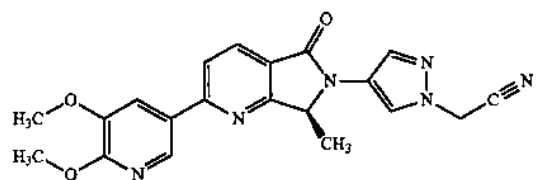
701

5



702

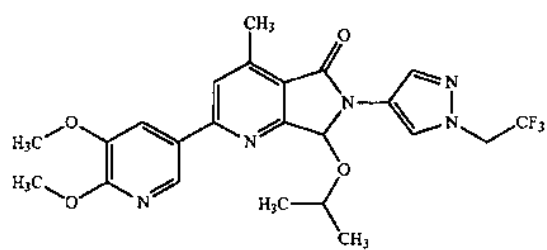
10



703

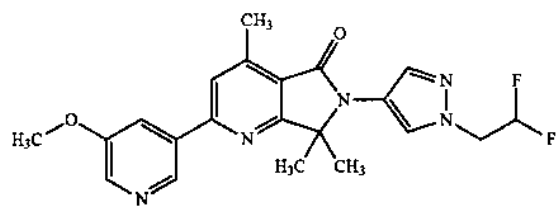
15

20



705

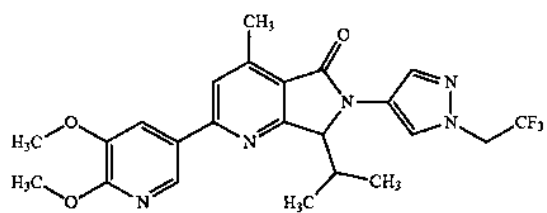
25



706

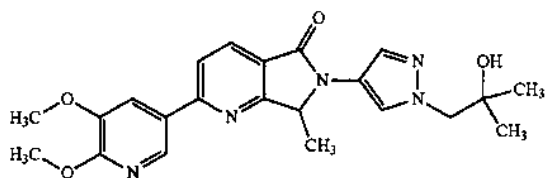
30

35



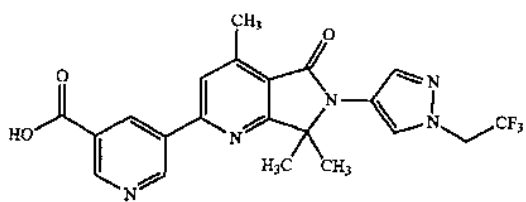
707

40

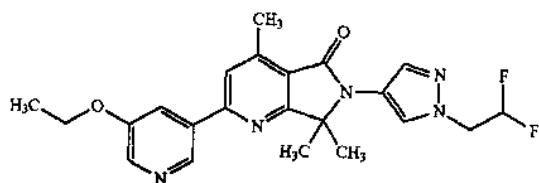


45

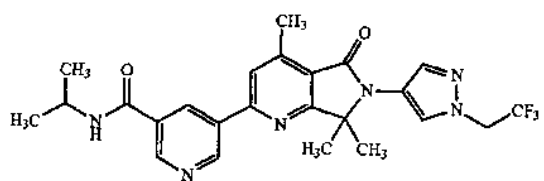
708



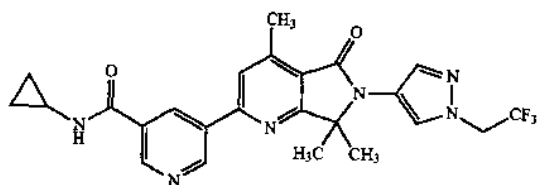
709



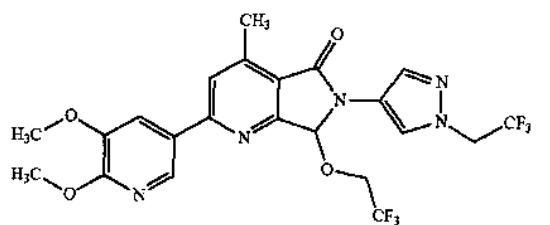
710



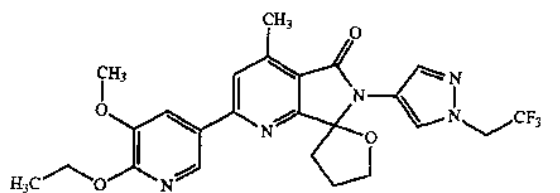
711



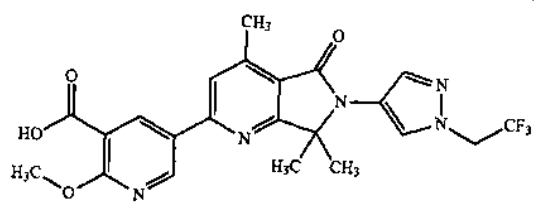
712



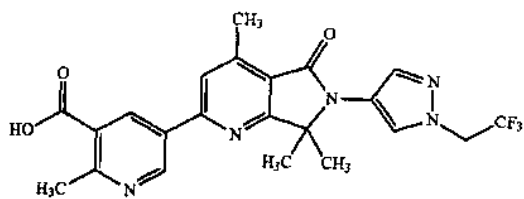
715



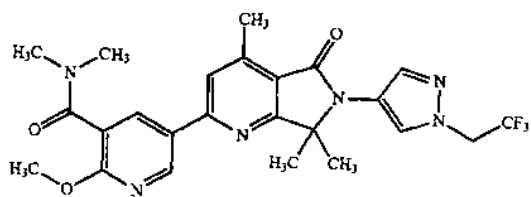
721



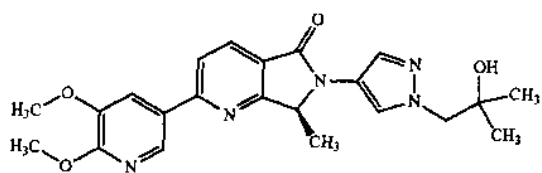
722



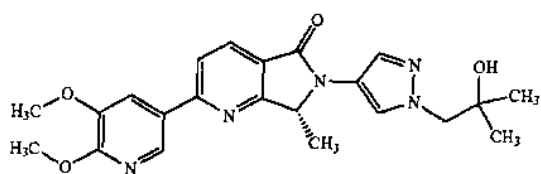
724



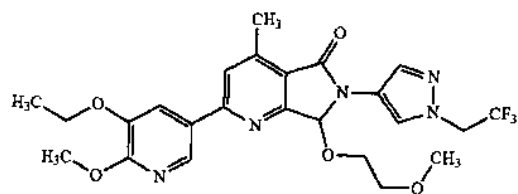
725



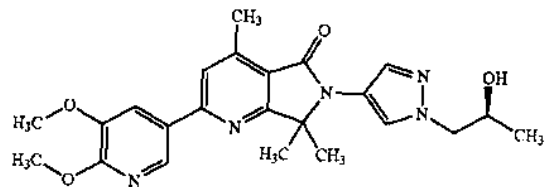
726



727

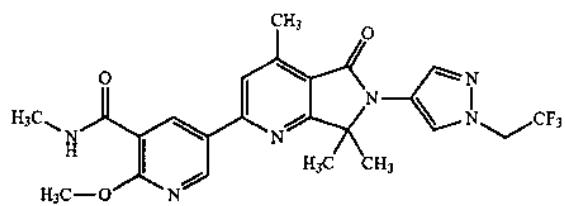


728



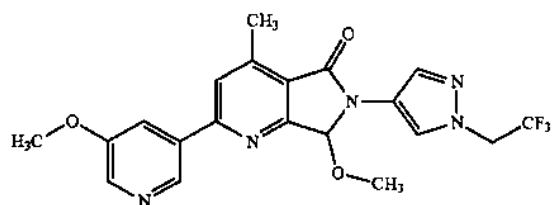
731

5



732

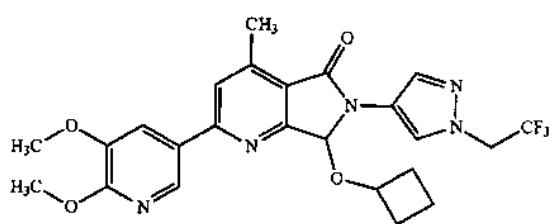
10



15

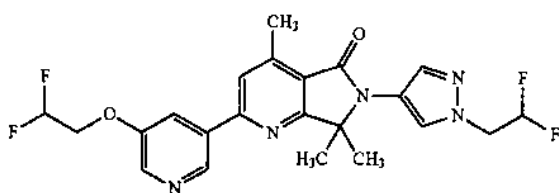
733

20



735

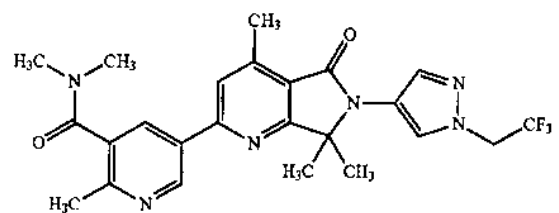
25



30

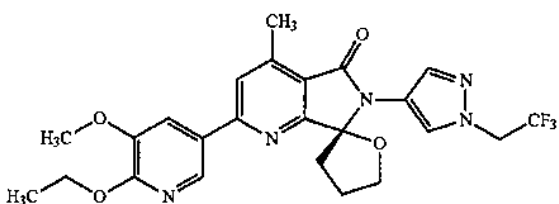
736

35



737

40

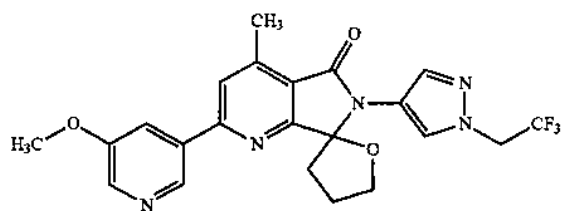


45



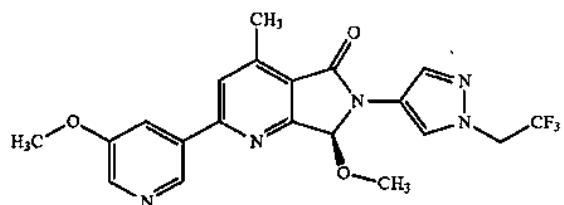
744

5



745

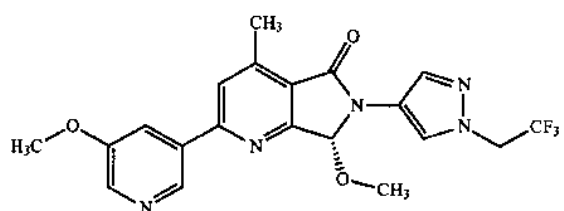
10



15

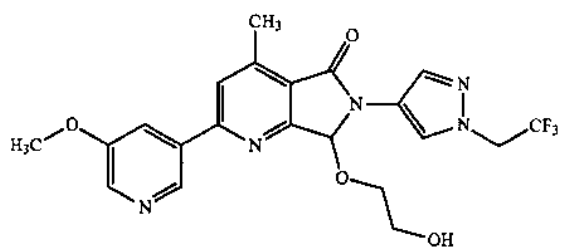
746

20



747

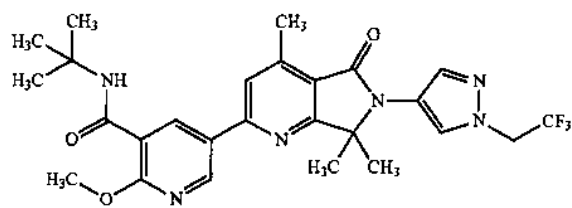
25



30

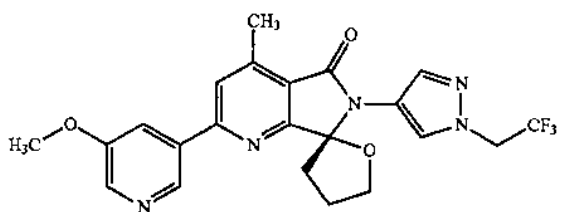
749

35



750

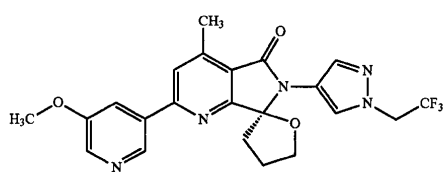
40



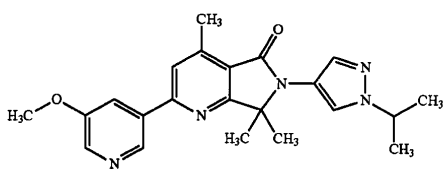
45

461

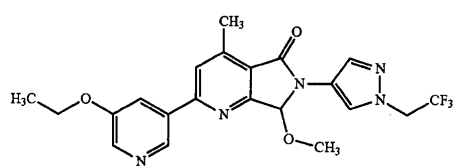
751



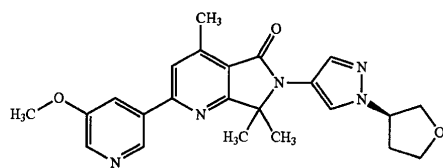
752



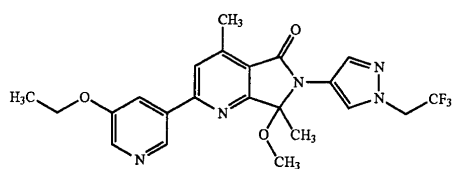
756



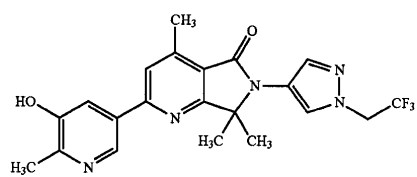
760



764

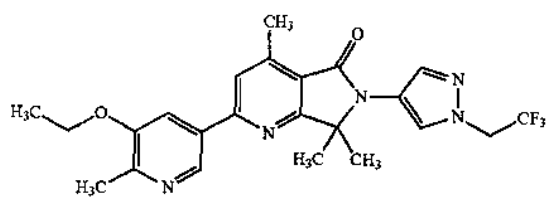


767



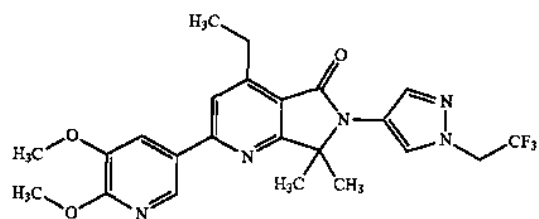
768

5



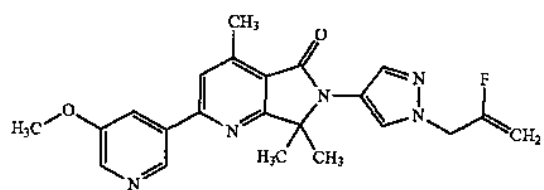
769

10



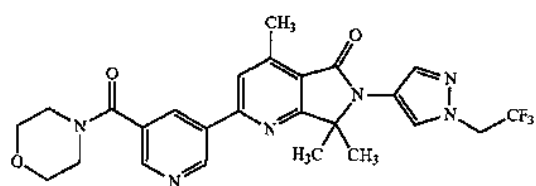
770

15



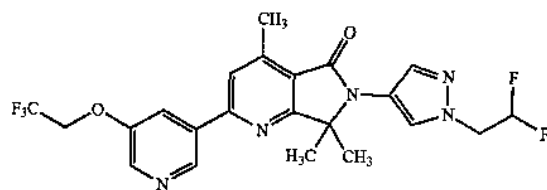
771

20



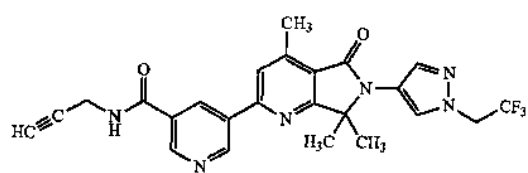
25

772



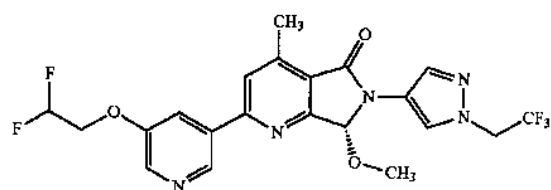
30

775



35

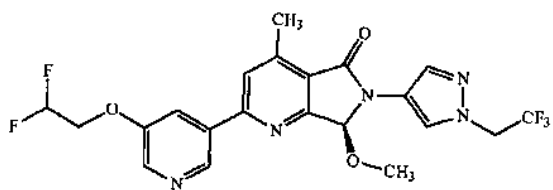
776



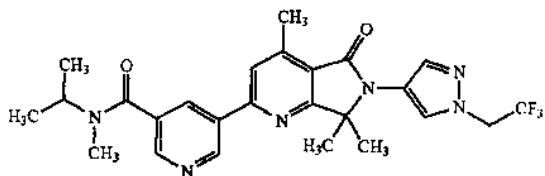
40

45

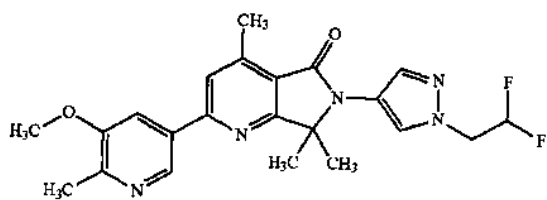
777



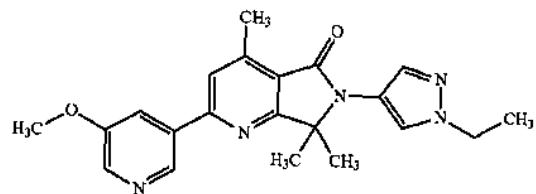
780



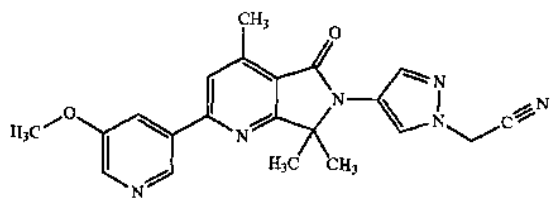
782



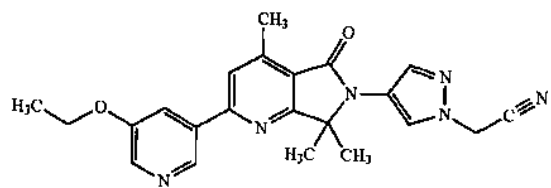
783



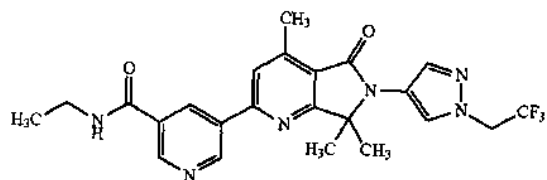
784



785



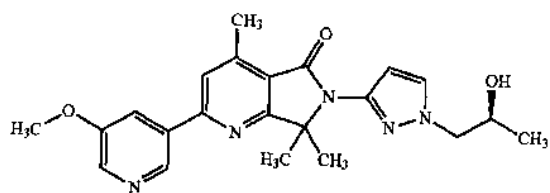
786



45

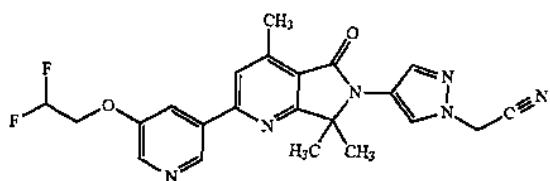
787

5



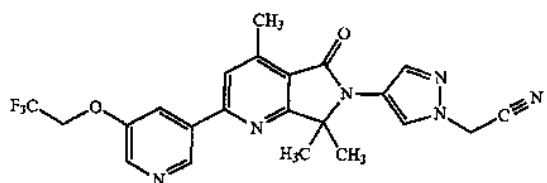
789

10



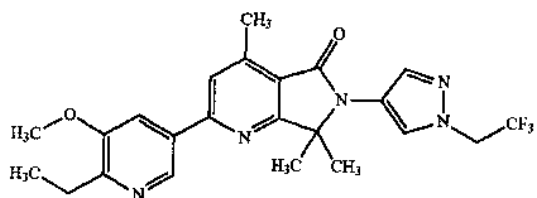
790

15



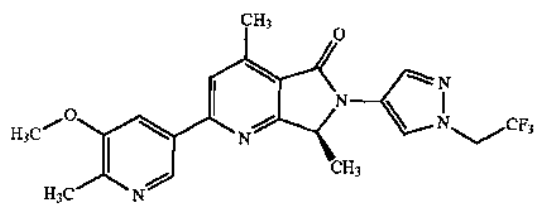
791

20



793

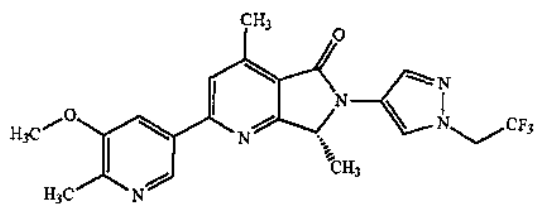
25



30

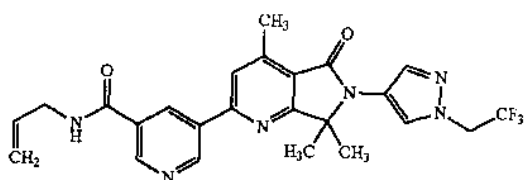
794

35



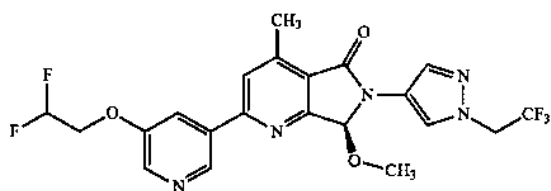
797

40

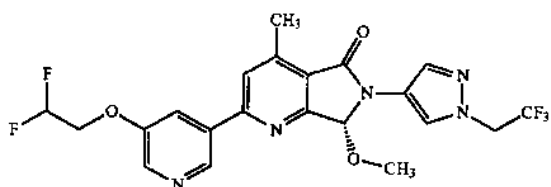


45

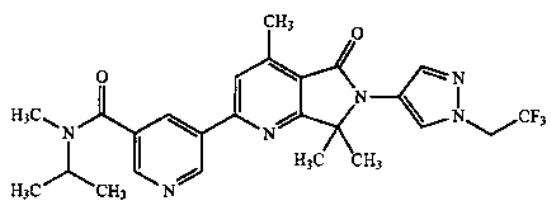
798



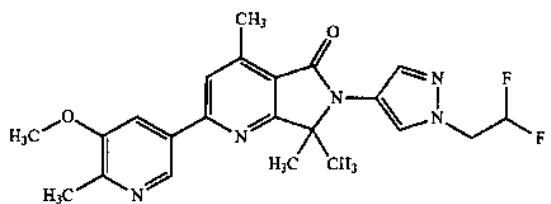
799



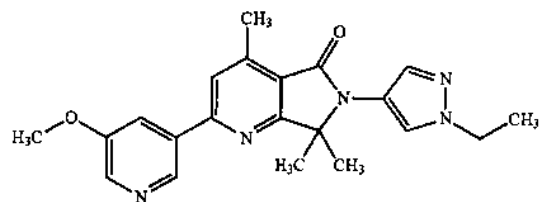
802



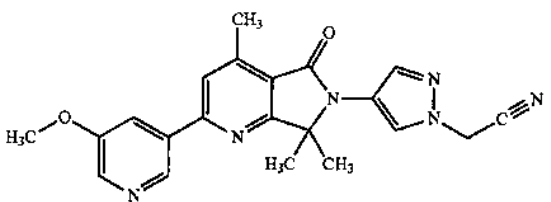
803



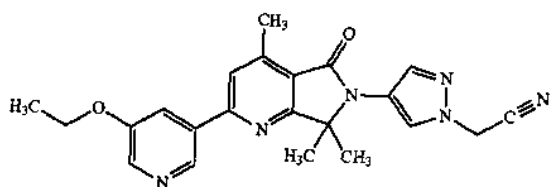
804



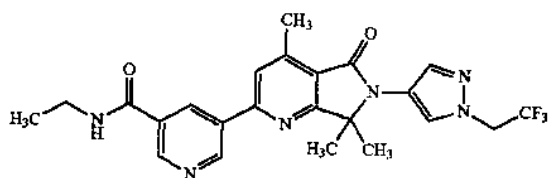
805



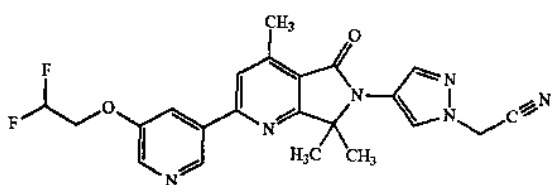
806



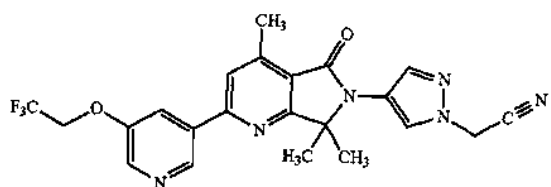
807



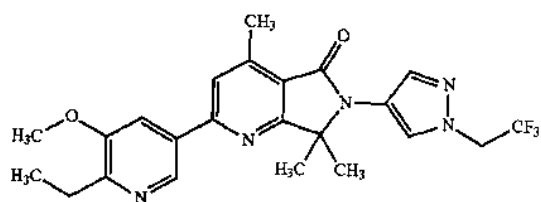
810



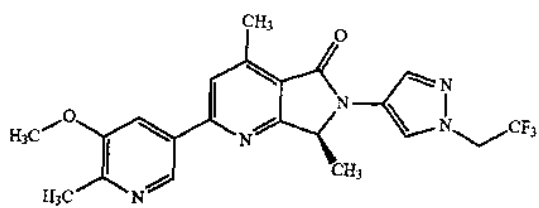
811



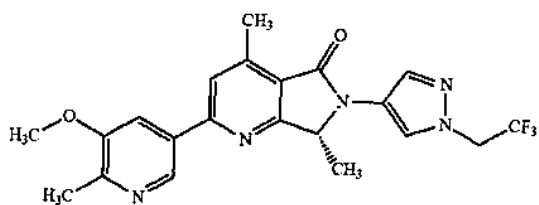
812



814

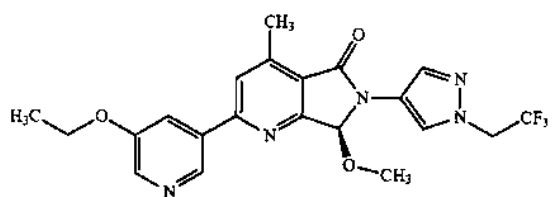


815

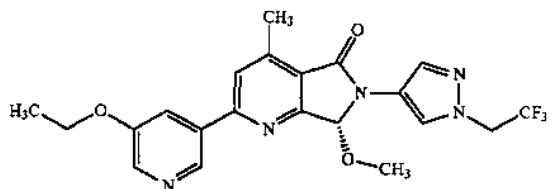


40

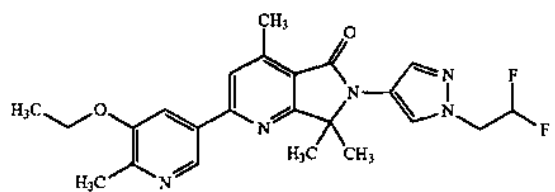
816



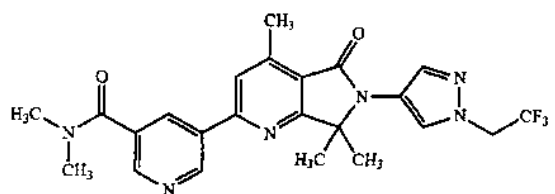
817



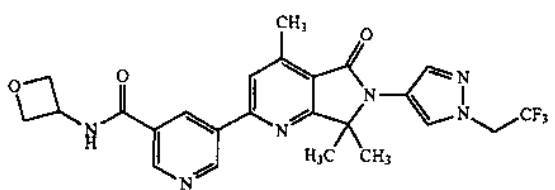
818



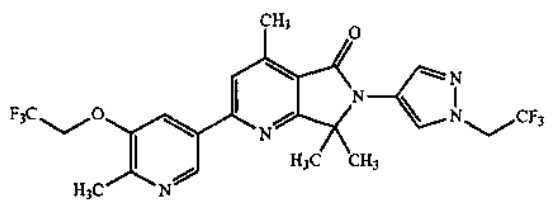
819



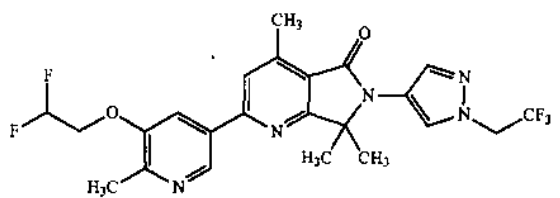
822



825



827



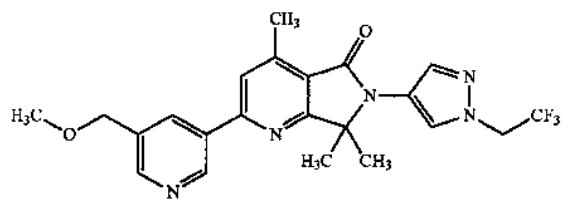
827



827

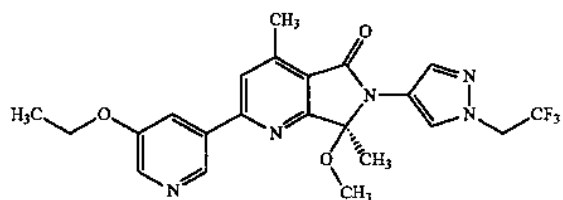
828

5



830

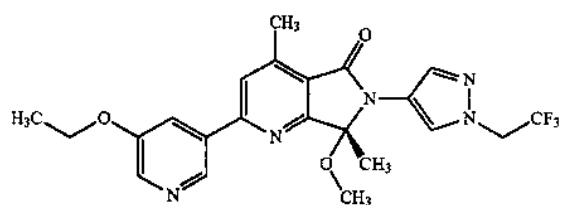
10



15

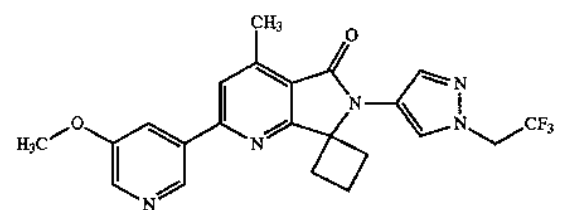
831

20



832

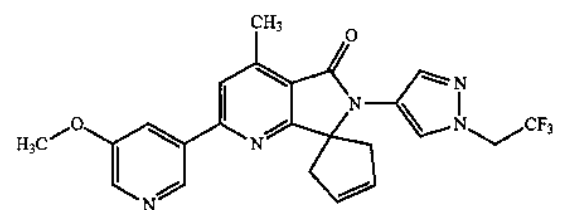
25



30

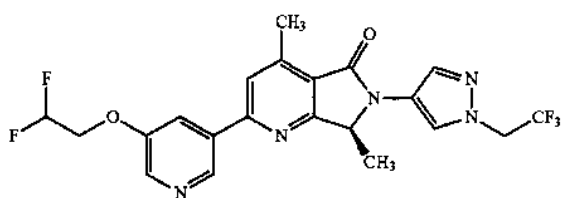
833

35



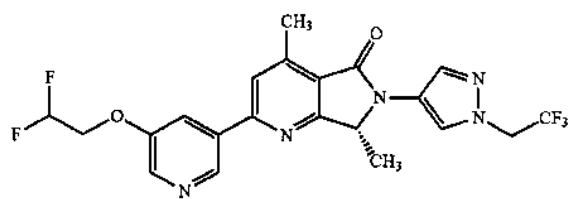
845

40

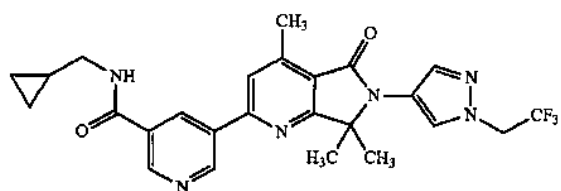


45

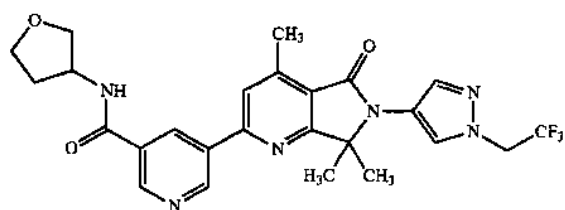
846



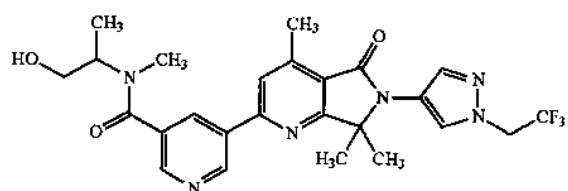
847



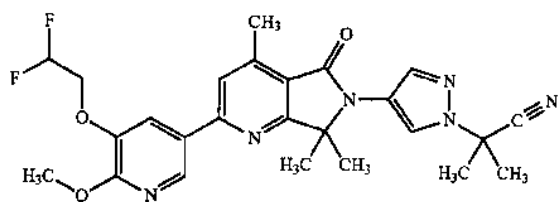
848



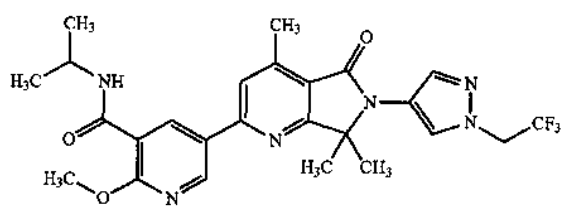
849



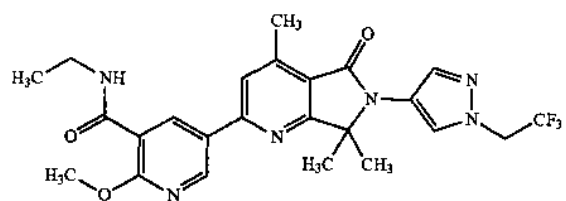
853



854

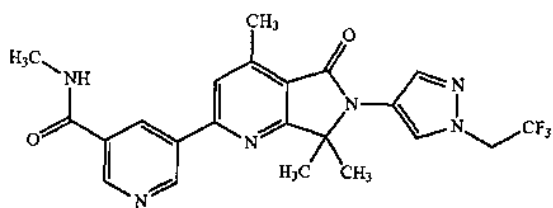


855

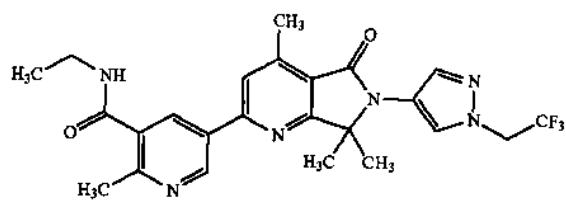


45

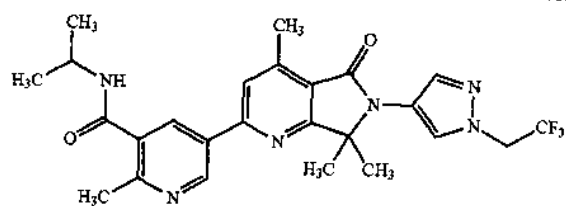
858



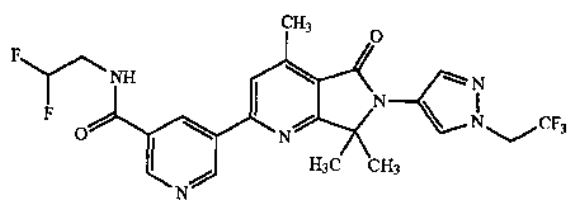
859



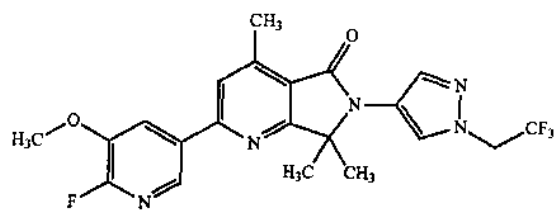
860



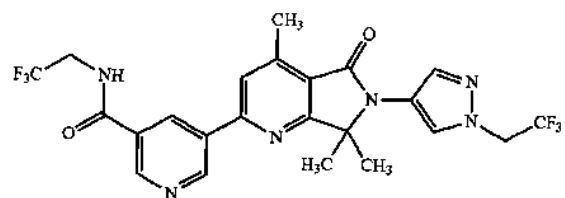
869



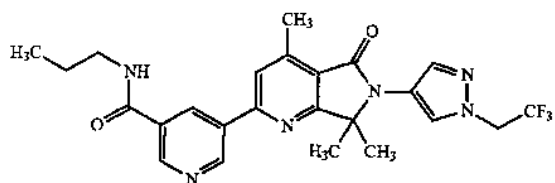
871



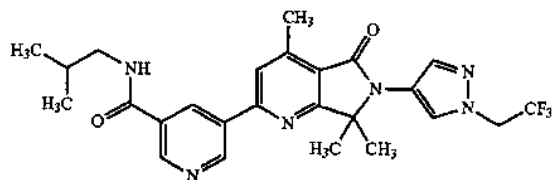
877



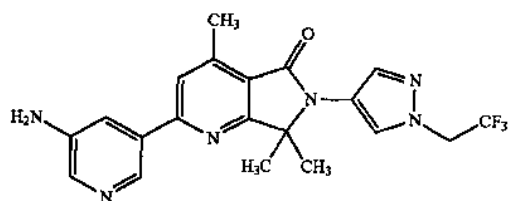
878



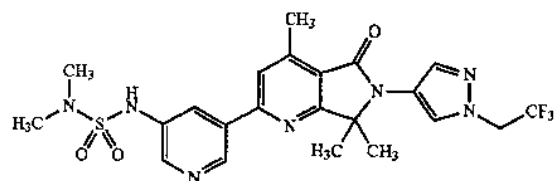
879



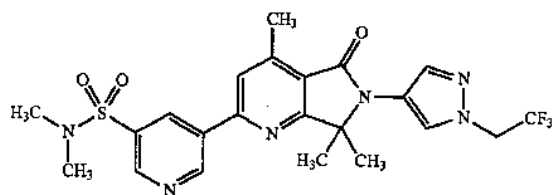
880



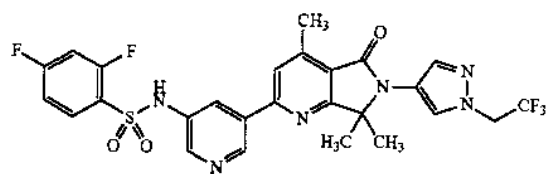
881



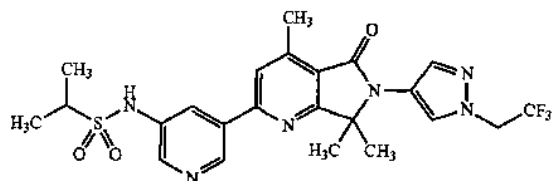
882



889

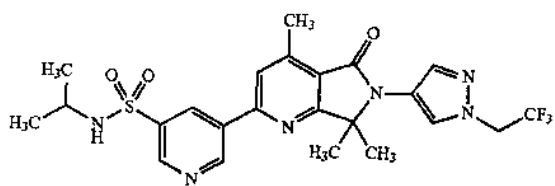


892

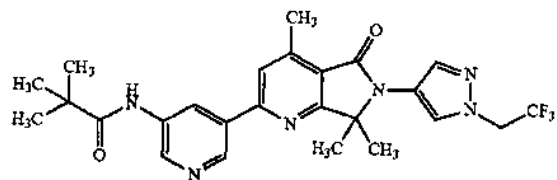


40

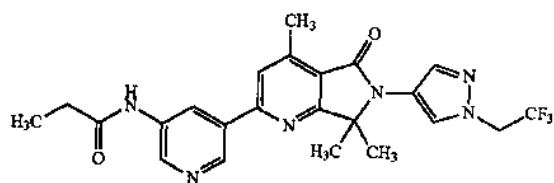
893



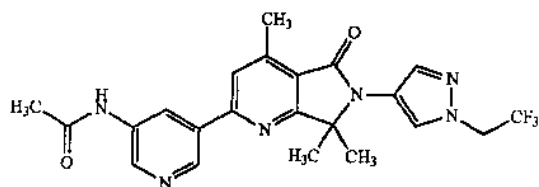
894



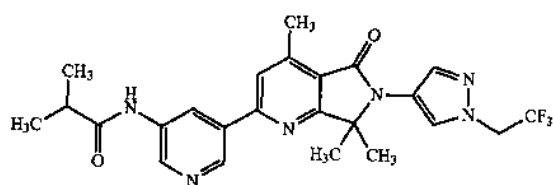
895



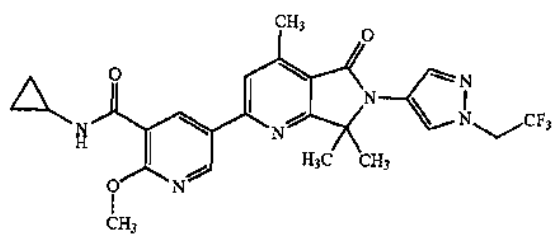
896



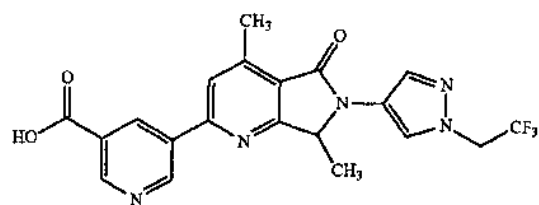
898



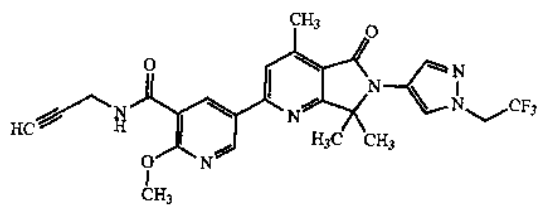
900



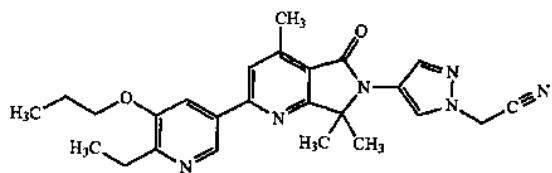
902



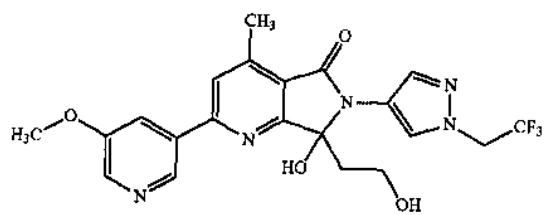
903



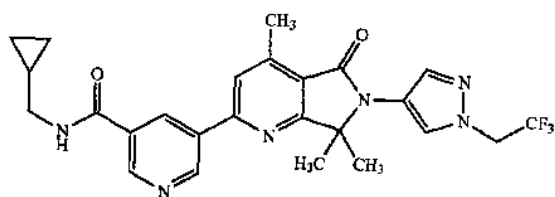
916



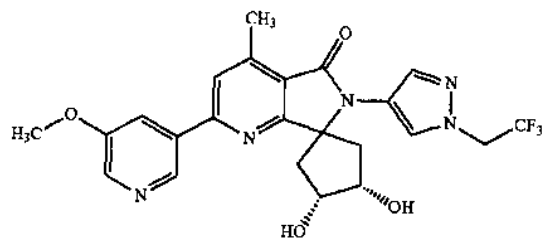
917



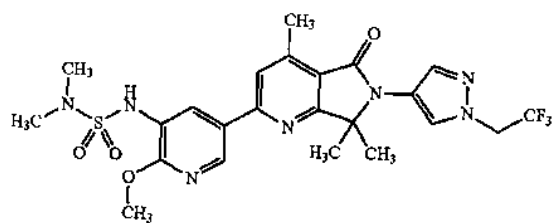
922



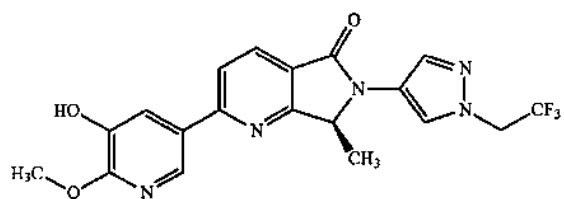
923



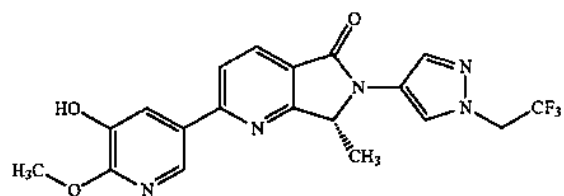
931



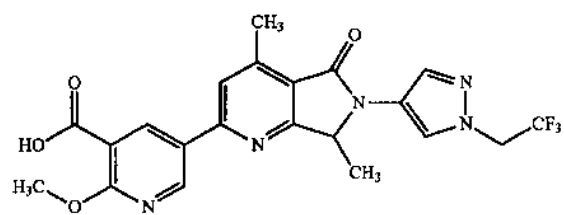
939



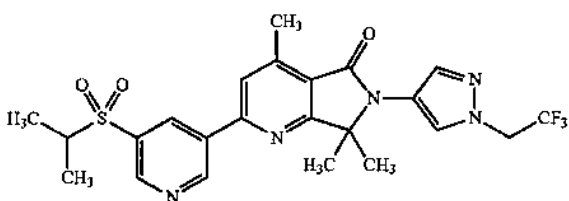
940



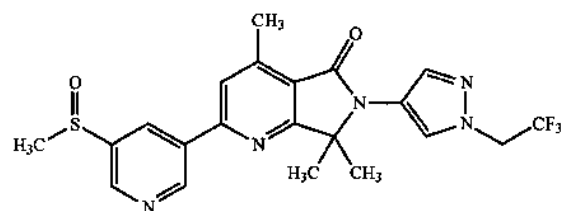
941



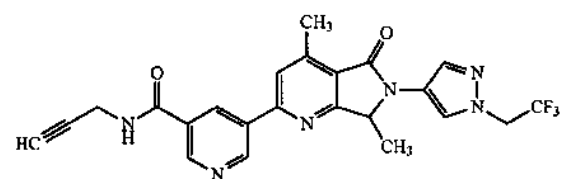
942



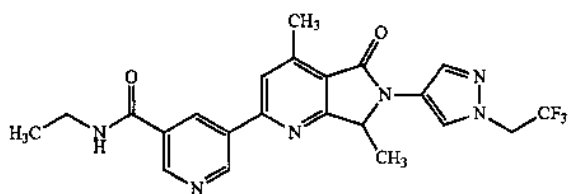
944



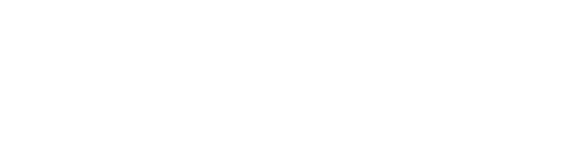
945



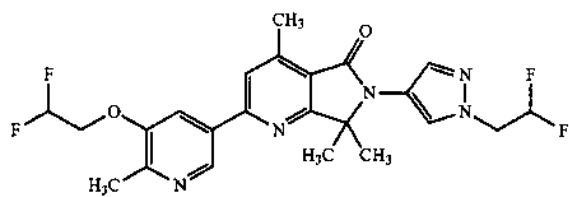
946



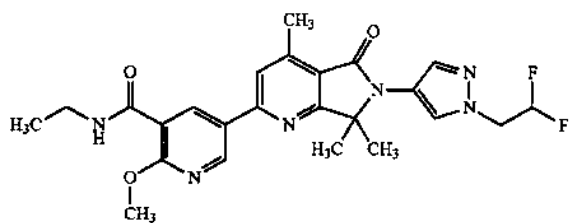
946



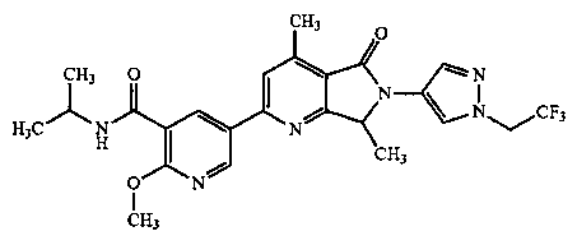
947



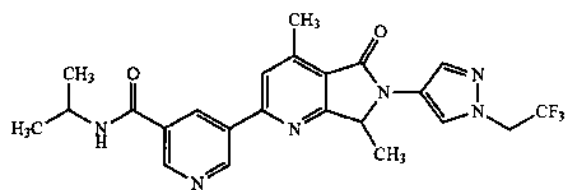
948



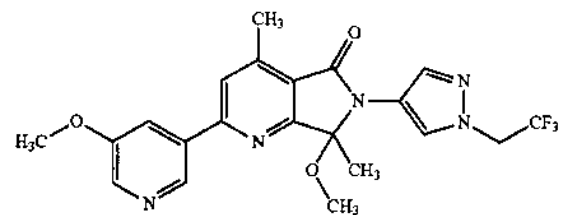
949



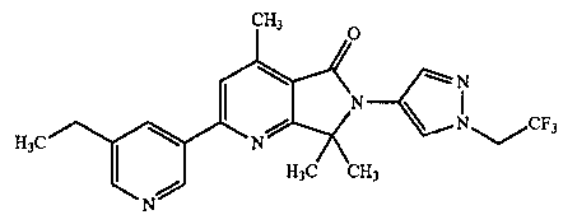
950



953



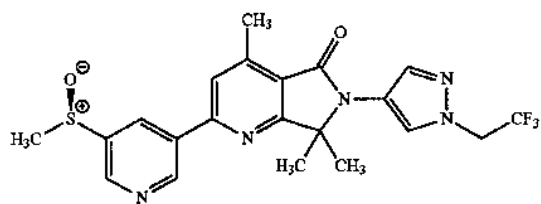
955





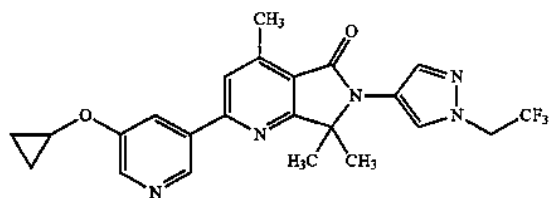
968

5



969

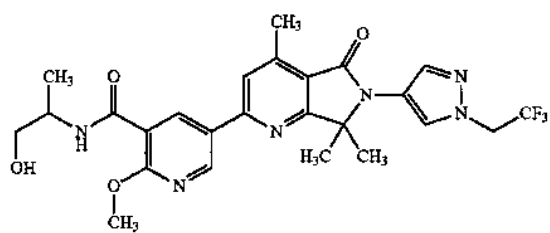
10



970

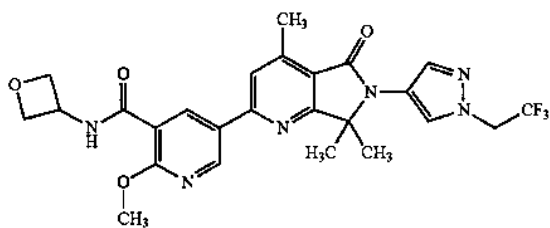
15

20



971

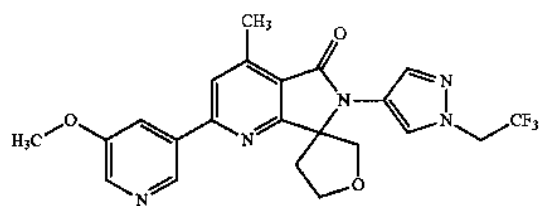
25



972

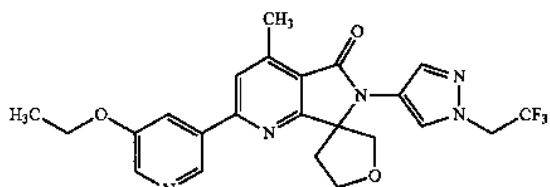
30

35

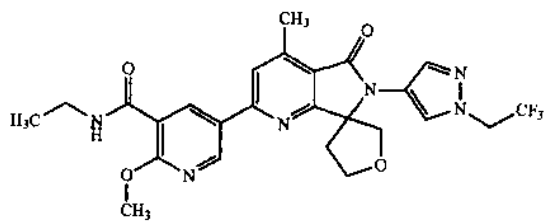


973

40

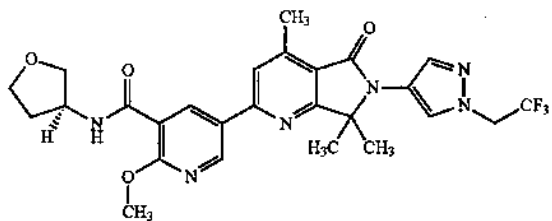


45



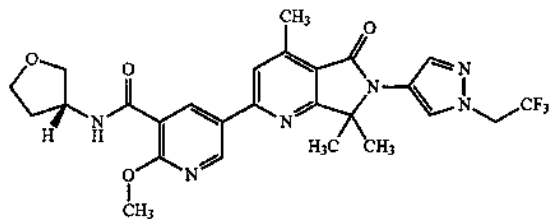
980

5



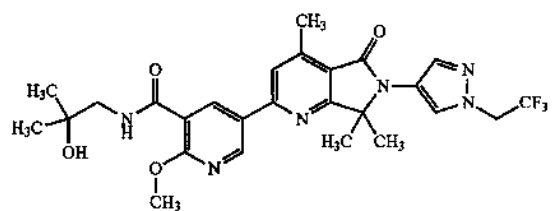
981

10



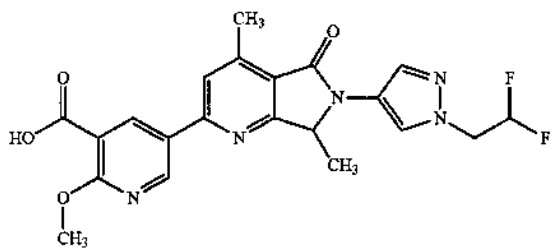
982

15



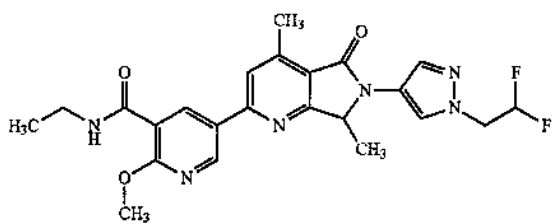
983

20



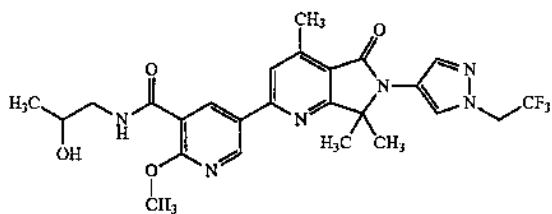
986

30



987

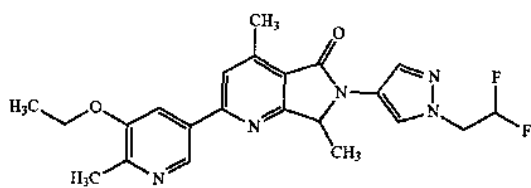
35



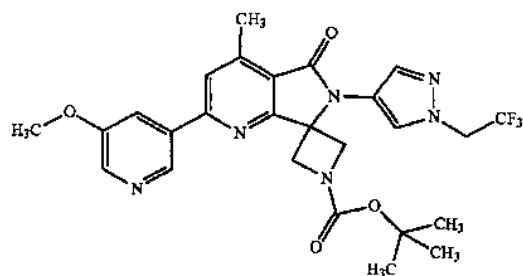
40

45

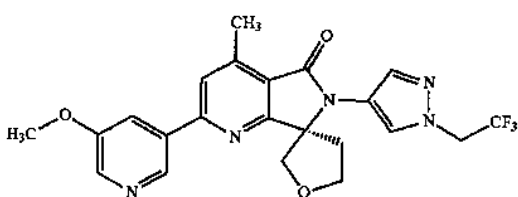
988



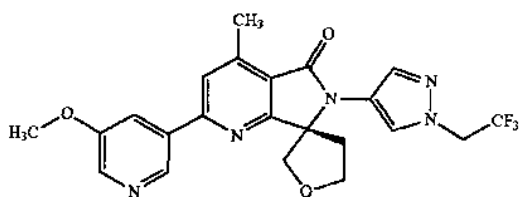
989



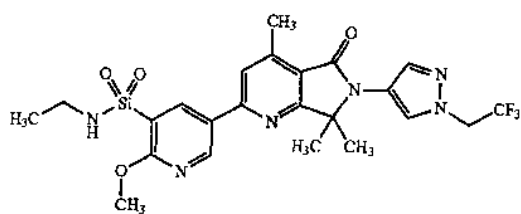
990



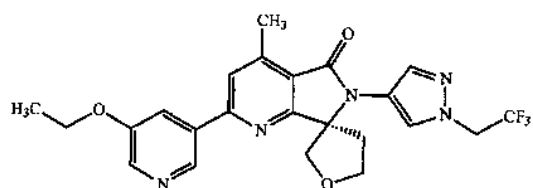
991



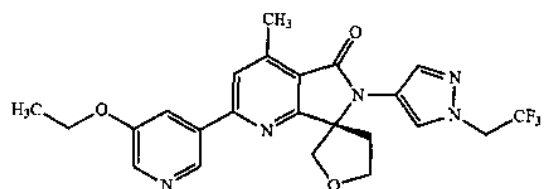
992



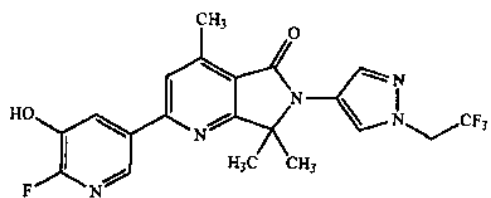
993



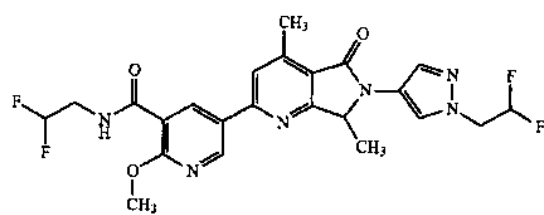
994



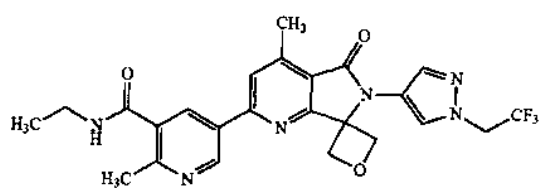
995



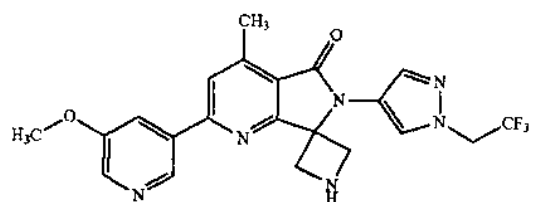
996



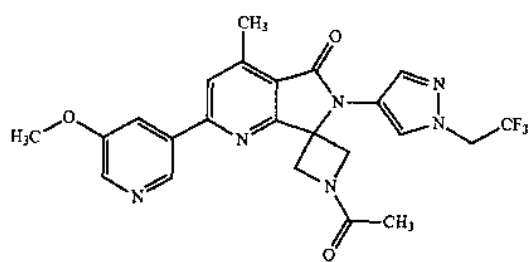
997



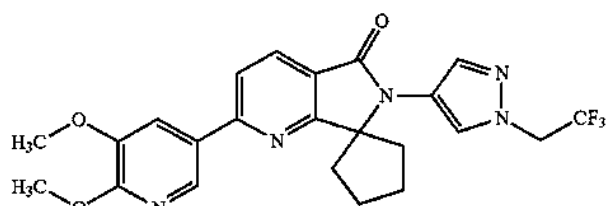
998



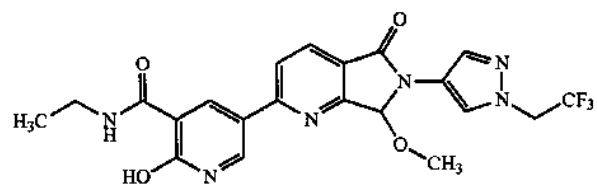
999



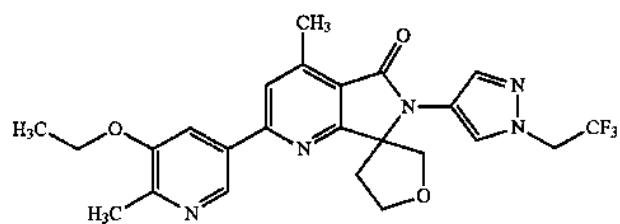
1001



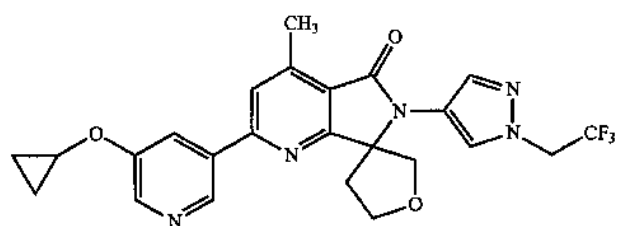
1002



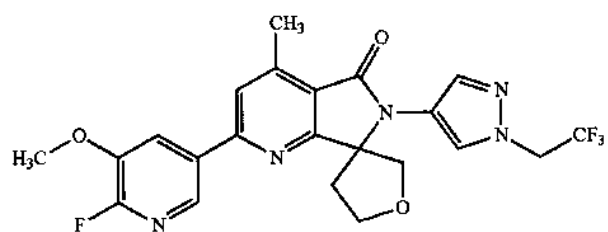
1003



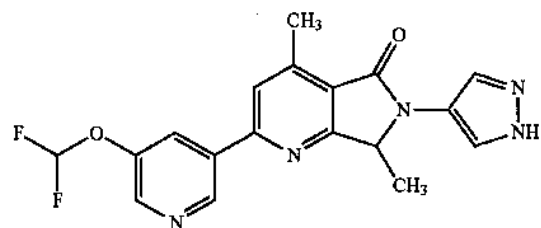
1004



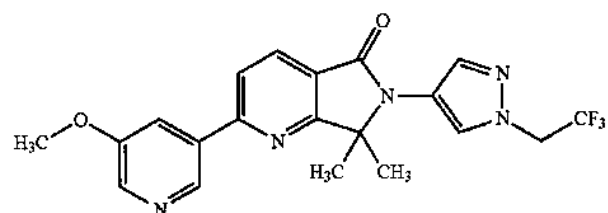
1005



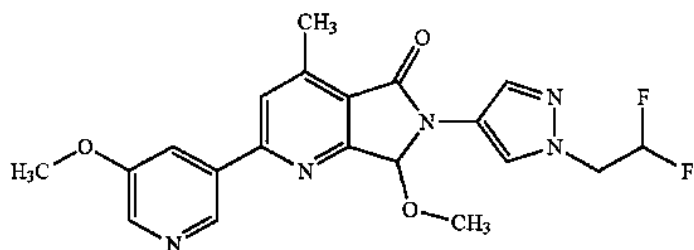
1006



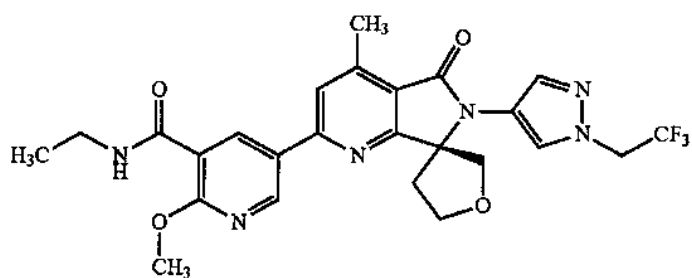
1007



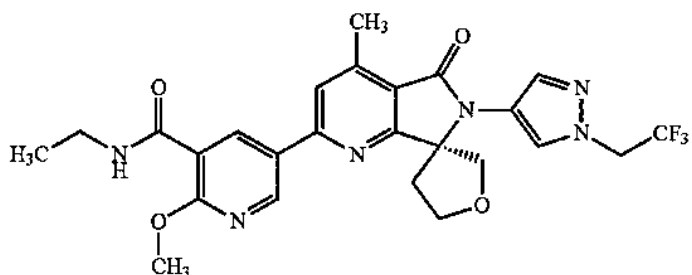
1008



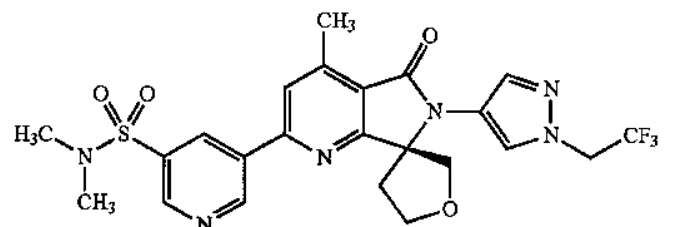
1009



1010

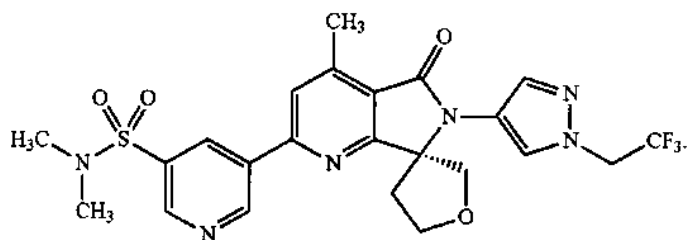


1011



или

1012



или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении киназы PI3K-гамма, содержащая соединение по п. 1 или 4 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

18. Способ ингибирования активности киназы PI3K-гамма в биологическом образце, включающий контактирование указанного биологического образца с соединением по п. 1 или 4 или композицией по п. 17.