

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 034015

(13) B1

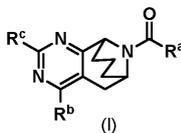
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 487/14</i> (2006.01) |
| 2019.12.19 | | <i>A61K 31/529</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>A61P 25/00</i> (2006.01) |
| 201790570 | | <i>A61P 25/24</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>A61P 29/00</i> (2006.01) |
| 2015.08.25 | | <i>A61P 43/00</i> (2006.01) |

(54) МОДУЛЯТОРЫ P2X7

- | | |
|--|--|
| (31) 62/049,687 | (56) WO-A1-2014152621 |
| (32) 2014.09.12 | WO-A1-2014152589 |
| (33) US | WO-A1-2010125102 |
| (43) 2017.06.30 | GUILE SIMON D. ET AL.: "Antagonists of the P2X(7) receptor. From lead identification to drug development", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 52, no. 10, 28 May 2009 (2009-05-28), pages 3123-3141, XP002589647, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM801528X [retrieved on 2009-02-03], the whole document |
| (86) PCT/US2015/046710 | GUNOSEWOYO H. ET AL.: "P2X purinergic receptor ligands: Recently patented compounds", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB vol. 20, no. 5, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 625-646, XP002724924, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543771003702424, Retrieved from the Internet: URL: http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/13543771003702424 , the whole document |
| (87) WO 2016/039977 2016.03.17 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE) | |
| (72) Изобретатель:
Рех Джейсон К., Уолл Джессика Л.,
Летавич Майкл А. (US) | |
| (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU) | |

- (57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), включающим в себя энантиомеры и диастереомеры, представленные в настоящем документе:



Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I). В объем изобретения также входят способы получения и применения соединений формулы (I) как модуляторов P2X7.

034015 B1

034015 B1

Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим свойства модуляции P2X7, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, химическим способам получения таких соединений и их применению при лечении заболеваний, связанных с активностью рецептора P2X7 у животных, в частности у людей.

Предпосылки создания изобретения

Рецептор P2X7 представляет собой лиганд-зависимый ионный канал, который присутствует в различных типах клеток, в основном тех, которые, как известно, участвуют в воспалительном и/или иммунном процессе, в частности в макрофагах и моноцитах на периферии и преимущественно в глиальных клетках (микроглия и астроциты) ЦНС. (Duan and Neary, *Glia*, 2006, 54, 738-746; Skaper et al., *FASEB J.* 2009, 24, 337-345; Surprenant and North, *Annu. Rev. Physiol.* 2009, 11, 333-359). Активация рецептора P2X7 внеклеточными нуклеотидами, в частности аденозинтрифосфатом, приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 (Muller, et al. *J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011, 44, 456-464), формированию гигантских клеток (макрофаги/клетки микроглии), дегрануляции (тучные клетки) и выделению L-селектина (лимфоциты) (Ferrari et al. *J. Immunol.* 2006, 116, 3877-3883; Surprenant and North, *Annu. Rev. Physiol.* 2009, 11, 333-359). Рецепторы P2X7 также присутствуют в антигенпредставляющих клетках (келатиноцитах, ацинарных клетках слюнной железы (клетках околоушной железы)), гепатоцитах, эритроцитах, эритролейкозных клетках, моноцитах, фибробластах, клетках костного мозга, нейронах и почечных мезангиальных клетках.

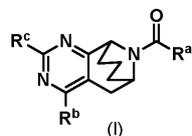
Важность P2X7 для нервной системы становится ясна в первую очередь из экспериментов с использованием мышей, нокаутированных по P2X7. Такие мыши демонстрируют роль P2X7 в развитии и поддержании боли, поскольку такие мыши защищены от развития как вызванной адьювантами воспалительной боли, так и вызванной частичной перевязкой нерва невропатической боли (Chessell et al., *Pain* 2005, 114, 386-396). Кроме того, мыши, нокаутированные по P2X7, также демонстрируют клиническую картину, схожую с проявлением действия антидепрессантов, основываясь на сокращении неподвижности в тестах принудительного плавания и подвешивания за хвост (Basso et al., *Behav. Brain Res.* 2009, 198, 83-90). Кроме того, путь P2X7 связан с высвобождением провоспалительного цитокина, ИЛ-1 β , который связан с преципитацией аффективных расстройств у человека (Dantzer, *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2009, 29, 247-264; Caruron and Miller, *Pharmacol. Ther.* 2011, 130, 226-238). Кроме того, в мышечных моделях болезни Альцгеймера было замечено повышение количества P2X7 вокруг амилоидных бляшек, что также указывает на роль этой мишени при подобной патологии (Parvathani et al., *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 13309-13317).

Некоторые из обзоров ингибиторов малых молекул P2X7 были опубликованы Guile, S.D., et al., *J. Med. Chem.* 2009, 52, 3123-3141; Gunosewoyo, H. and Kassiou, M., *Exp. Opin.*, 2010, 20, 625-646.

Ввиду клинической значимости P2X7 определение соединений, которые модулируют функцию рецептора P2X7, представляет собой перспективное направление в исследованиях при разработке новых лекарственных средств. Такие соединения приведены в данном описании.

Изложение сущности изобретения

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



и энантиомерам или диастереомерам, представленным в настоящем документе; и фармацевтически приемлемым солям, представленным в настоящем документе;

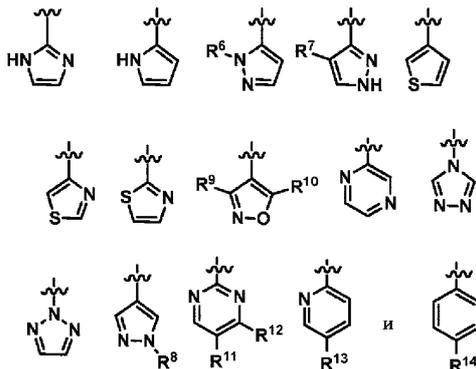
причем R^a представляет собой



каждый из R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₃-алкила и C₁-C₃-пергалогеналкила;

R⁵ представляет собой C₁-C₃-пергалогеналкил или C₁-C₃-алкил;

R^b выбирают из группы, состоящей из:



в которой R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³ независимо представляют собой H или C₁-C₃-алкил;

R⁷ представляет собой H, галоген или C₁-C₃-пергалогеналкил;

R¹¹ представляет собой H, галоген или OH;

R¹⁴ представляет собой H или галоген;

R^c выбирают из группы, состоящей из H, NH₂, C₁-C₄-алкила.

Дополнительные варианты осуществления относятся к фармацевтически приемлемым солям соединений формулы (I), фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений формулы (I) и фармацевтически активным метаболитам соединений формулы (I).

В ряде вариантов осуществления соединения по формуле (I) представляют собой соединения, выбранные из соединений, описанных или проиллюстрированных в приведенном ниже подробном описании.

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

В дополнительном аспекте изобретение относится к фармацевтическим композициям для лечения заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного активностью рецептора P2X7, содержащим эффективное количество по меньшей мере одной из композиций, которую выбирают из соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (I) и фармацевтически активных метаболитов формулы (I).

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

В другом аспекте химические варианты осуществления настоящего изобретения могут быть использованы в качестве модуляторов рецептора P2X7. Таким образом, изобретение относится к способу модуляции активности рецептора P2X7, включая ситуации, когда такой рецептор находится в организме субъекта, включающему воздействие на рецептор P2X7 эффективного количества по меньшей мере одного соединения, которое выбирают из соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (I) и фармацевтически активных метаболитов соединений формулы (I).

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего от или с диагностированным заболеванием, расстройством или медицинским состоянием, опосредованным активностью рецептора P2X7, включающему введение нуждающемуся в подобном лечении субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, которое выбирают из соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (I) и фармацевтически активных метаболитов соединений формулы (I).

Дополнительные варианты осуществления способов лечения подробно описаны ниже.

В другом аспекте способ содержит применение изотопно меченых соединений для изучения метаболизма (предпочтительно с применением ¹⁴C), кинетики реакций (например, с применением ²H или ³H), для способов детектирования или визуализации (таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализ распределения лекарства или субстрата по тканям, или при радиотерапии пациентов. Например, соединения, меченные ¹⁸F или ¹¹C, могут оказаться особенно предпочтительными для исследований способами ПЭТ или ОФЭКТ.

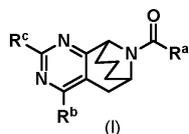
Цель настоящего изобретения заключается в преодолении или смягчении по меньшей мере одного из недостатков традиционных методологий и/или известных способов либо в обеспечении подходящих альтернатив для последних.

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

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

Подробное описание изобретения

Соединение формулы (I)



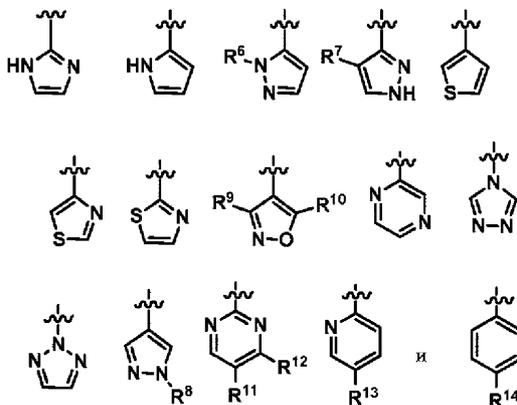
и энантиомеры или диастереомеры, представленные в настоящем документе;
и фармацевтически приемлемые соли, представленные в настоящем документе;
причем R^a представляет собой



каждый из R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₃-алкила и C₁-C₃-пергалогеналкила;

R⁵ представляет собой C₁-C₃-пергалогеналкил или C₁-C₃-алкил;

R^b выбирают из группы, состоящей из:



в которой R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³ независимо представляют собой H или C₁-C₃-алкил;

R⁷ представляет собой H, галоген или C₁-C₃-пергалогеналкил;

R¹¹ представляет собой H, галоген или OH;

R¹⁴ представляет собой H или галоген;

R^c выбирают из группы, состоящей из H, NH₂, C₁-C₄-алкила.

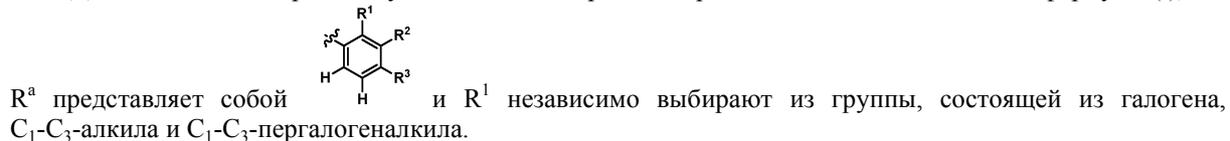
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I),



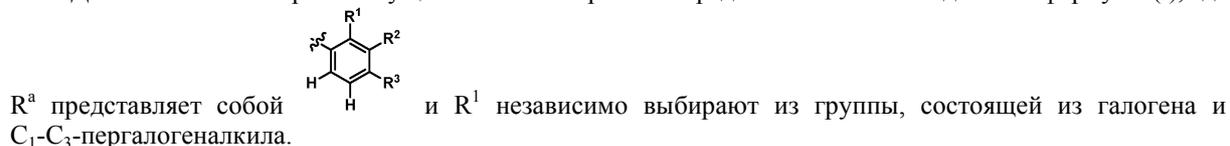
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I),



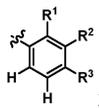
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



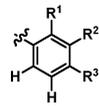
R^a представляет собой

R^1 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена и C_1 - C_3 -пергалогеналкила;

R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена и C_1 - C_3 -пергалогеналкила;

R^3 представляет собой H.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где

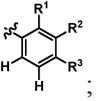


R^a представляет собой

R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



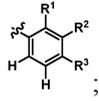
R^a представляет собой

R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил;

R^3 представляет собой H.

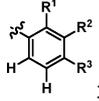
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



R^a представляет собой

R^1 и R^2 представляют собой галоген.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где

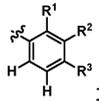


R^a представляет собой

R^1 и R^2 представляют собой галоген;

R^3 представляет собой H.

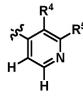
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



R^a представляет собой

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой галоген.

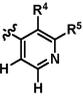
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



R^a представляет собой

и R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -пергалогеналкила.

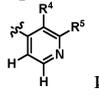
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



R^a представляет собой

и R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена и C_1 - C_3 -пергалогеналкила.

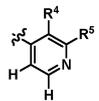
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



R^a представляет собой

и R^4 представляет собой галоген.

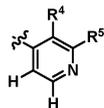
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



R^a представляет собой

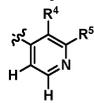
и R^5 представляет собой C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -пергалогеналкил.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



R^a представляет собой и R^5 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



R^a представляет собой ;

R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -пергалогеналкила;

R^5 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -пергалогеналкила.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



R^a представляет собой ;

R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена и C_1 - C_3 -пергалогеналкила;

R^5 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где

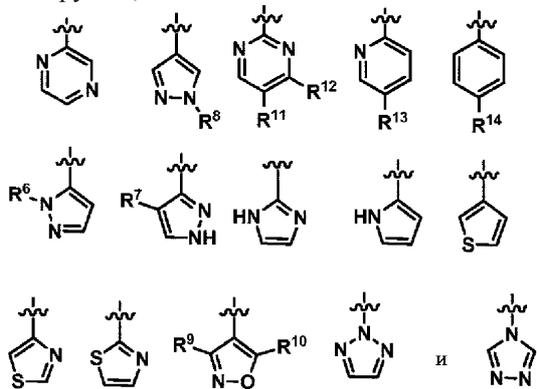


R^a представляет собой ;

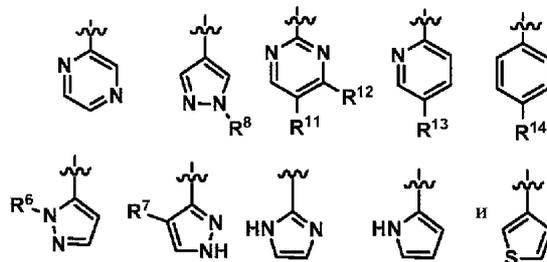
R^4 представляет собой галоген;

R^5 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил.

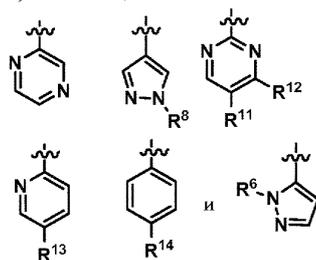
Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^b выбирают из группы, состоящей из:



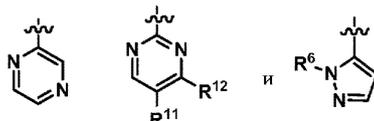
Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^b выбирают из группы, состоящей из:



Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^b выбирают из группы, состоящей из:



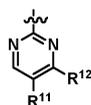
Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^b выбирают из группы, состоящей из:



Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^b представляет собой



Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение



формулы (I), где R^b представляет собой

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение



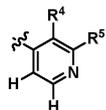
формулы (I), где R^b представляет собой

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^c выбирают из группы, состоящей из H, NH₂ и C₁-C₄-алкила.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^c представляет собой H или C₁-C₄-алкил.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R^c представляет собой C₁-C₄-алкил.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



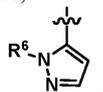
R^a представляет собой ;

R^4 представляет собой галоген;

R^5 представляет собой C₁-C₃-пергалогеналкил;

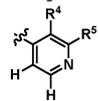
R^c представляет собой C₁-C₄-алкил;

R^6 представляет собой H;



R^b представляет собой .

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



R^a представляет собой ;

R^4 представляет собой галоген;

R^5 представляет собой C₁-C₃-пергалогеналкил;

R^c представляет собой C₁-C₄-алкил;

R^6 представляет собой CH₃;



R^b представляет собой .

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



R^a представляет собой

R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил;

R^3 представляет собой H;

R^c представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^6 представляет собой H;



R^b представляет собой

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



R^a представляет собой

R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил;

R^3 представляет собой H;

R^c представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^{11} и R^{12} представляют собой H;



R^b представляет собой

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где



R^a представляет собой

R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил;

R^3 представляет собой H;

R^c представляет собой C_1 - C_4 -алкил;



R^b представляет собой

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение, включенное в список в табл. 1.

Таблица 1

(2,3-дихлорфенил) (2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2-хлор-3-(трифторметил)фенил) (2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2-хлор-3-(трифторметил)фенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2,3-дихлор-4-фторфенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2,4-дихлорфенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2-метил-3-(трифторметил)фенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(3-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2-фтор-3-(трифторметил)фенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2-хлор-4-фторфенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2,4-дихлор-3-фторфенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2,3-дихлорфенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(4-хлор-2-фторфенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)(2-метил-3-(трифторметил)фенил)метанон
(2,4-дихлорфенил)((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2-хлор-4-фторфенил)((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2,3-дихлор-4-фторфенил)((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(3-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2,4-дихлорфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2-метил-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2-хлор-4-фторфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2,4-дихлор-3-фторфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(3-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2,3-дихлор-4-фторфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(4-хлор-2-фторфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2,3-дихлорфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

(2,4-дихлор-3-фторфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2,3-дихлорфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2-амин-4-(1H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) (2-хлор-3-(трифторметил) фенил) метанон
(4-(1H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) (2-хлор-3-(трифторметил) фенил) метанон
(2-хлор-3-(трифторметил) фенил) (2-изопропил-4-(1H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2-хлор-3-(трифторметил) фенил) (2-этил-4-(1H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2-хлор-3-(трифторметил) фенил) (2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2-хлор-3-(трифторметил) фенил) (4-(4-фтор-1H-пиразол-3-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2-хлор-3-(трифторметил) фенил) (2-метил-4-(4-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2-хлор-3-(трифторметил) фенил) (4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(4-(1H-имидазол-2-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) (2-хлор-3-(трифторметил) фенил) метанон
(2-хлор-3-(трифторметил) фенил) (2-метил-4-(тиазол-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2-хлор-3-(трифторметил) фенил) (2-метил-4-(1H-пиррол-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2-хлор-3-(трифторметил) фенил) (2-метил-4-(тиазол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2-хлор-3-(трифторметил) фенил) (4-(изоксазол-4-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2-хлор-3-(трифторметил) фенил) (2-метил-4-(тиофен-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон
(2-хлор-3-(трифторметил) фенил) (2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(4-(5-гидроксипиримидин-2-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(4-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(4-метилпиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(5-метилпиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-фенил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2-хлор-3-метилфенил)(2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2-хлор-4-фтор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(3-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)(2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2,3-диметилпиримидин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2-метил-3-(трифторметил)пиримидин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2,3-диметилпиримидин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон
(2-метил-3-(трифторметил)пиримидин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение, выбранное из представленного ниже перечня:

(2,3-дихлорфенил) (2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил) фенил) (2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил) фенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон;

(2,3-дихлор-4-фторфенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон;

(2,4-дихлорфенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон;

(2-метил-3-(трифторметил) фенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон;

(3-хлор-2-(трифторметил) пиридин-4-ил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон;

(2-фтор-3-(трифторметил) фенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон;

(2-хлор-4-фторфенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон;

(2,4-дихлор-3-фторфенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон;

(2,3-дихлорфенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон;

(4-хлор-2-фторфенил) ((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил) фенил) ((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон;

((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) (2-метил-3-(трифторметил) фенил) метанон;

(2,4-дихлорфенил) ((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) метанон;

(2-хлор-4-фторфенил) ((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,3-дихлор-4-фторфенил) ((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(3-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил) ((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,4-дихлорфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-метил-3-(трифторметил)фенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-хлор-4-фторфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,4-дихлор-3-фторфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(3-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,3-дихлор-4-фторфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-фтор-3-(трифторметил)фенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(4-хлор-2-фторфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,3-дихлорфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,3-дихлорфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(3-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,3-дихлор-4-фторфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-фтор-3-(трифторметил)фенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,4-дихлор-3-фторфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-хлор-4-фторфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(4-хлор-2-фторфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-метил-3-(трифторметил)фенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,4-дихлорфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(3-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-метил-3-(трифторметил)фенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,4-дихлор-3-фторфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,3-дихлорфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиразин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,4-дихлор-3-фторфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиразин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,3-дихлорфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиразин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(3-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиразин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-метил-3-(трифторметил)фенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиразин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил) ((6S,10R)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил) метанон;

(3-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил) ((6S,10R)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d]пиримидин-11-ил) метанон;

((6S,10R)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d]пиримидин-11-ил) (2-метил-3-(трифторметил)фенил) метанон;

(2,4-дихлор-3-фторфенил) ((6S,10R)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,3-дихлорфенил) ((6S,10R)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-метил-3-(трифторметил)фенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,4-дихлор-3-фторфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,3-дихлорфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d]пиримидин-11-ил) метанон;

(3-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил) ((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d]пиримидин-11-ил) метанон;

(3-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-метил-3-(трифторметил)фенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d]пиримидин-11-ил) метанон;

(2,4-дихлор-3-фторфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d]пиримидин-11-ил) метанон; и

(2,3-дихлорфенил) ((6S,10R)-2-метил-4-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d]пиримидин-11-ил) метанон.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение, выбранного из представленного ниже перечня:

- (2-амин-4-(1H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) (2-хлор-3-(трифторметил)фенил)метанон;
- (4-(1H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) (2-хлор-3-(трифторметил)фенил)метанон;
- (2-хлор-3-(трифторметил)фенил) (2-изопропил-4-(1H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил)метанон;
- (2-хлор-3-(трифторметил)фенил) (2-этил-4-(1H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил)метанон;
- (2-хлор-3-(трифторметил)фенил) (2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил)метанон;
- (2-хлор-3-(трифторметил)фенил) (4-(4-фтор-1H-пиразол-3-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил)метанон;
- (2-хлор-3-(трифторметил)фенил) (2-метил-4-(4-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил)метанон;
- (2-хлор-3-(трифторметил)фенил) (4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил)метанон;
- (4-(1H-имидазол-2-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта [d] пиримидин-11-ил) (2-хлор-3-(трифторметил)фенил)метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(тиазол-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(1Н-пиррол-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(тиазол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(4-(изоксазол-4-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(тиофен-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(4-(5-гидроксипиримидин-2-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(4-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(4-метилпиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(5-метилпиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон;

(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-фенил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон;

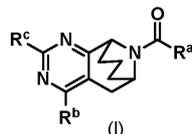
(2-хлор-3-метилфенил)(2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон;

(2-хлор-4-фтор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон;
 (3-метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)(2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон;
 (2,3-диметилпиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон;
 (2-метил-3-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон;
 (2,3-диметилпиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон; и
 (2-метил-3-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон.

Энанτιомеры и диастереомеры соединений формулы (I) также входят в объем изобретения. Также в объем настоящего изобретения входят фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), а также фармацевтически приемлемые соли энантиомеров и диастереомеров соединений формулы (I). Также в объем изобретения входят изотопные варианты соединений формулы (I), такие как, например, дейтерированные соединения формулы (I).

В дополнительном варианте осуществления изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного из соединений, представленных в табл. 1, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В дополнительном варианте осуществления изобретения представлен способ лечения субъекта, страдающего от или с диагностированным заболеванием, расстройством или медицинским состоянием, опосредованным активностью рецептора P2X7, включающий введение нуждающемуся в подобном лечении субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, которое выбирают из соединений формулы (I)



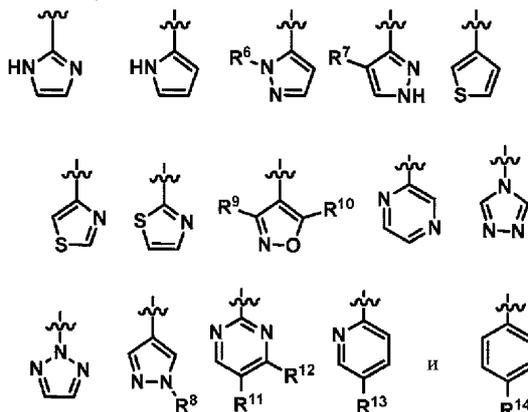
и энантиомеров или диастереомеров, представленных в настоящем документе;
 и фармацевтически приемлемых солей, представленных в настоящем документе;
 причем R^a представляет собой



каждый из R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₃-алкила и C₁-C₃-пергалогеналкила;

R⁵ представляет собой C₁-C₃-пергалогеналкил или C₁-C₃-алкил;

R^b выбирают из группы, состоящей из:



в которой R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³ независимо представляют собой H или C₁-C₃-алкил;

R⁷ представляет собой H, галоген или C₁-C₃-пергалогеналкил;

R¹¹ представляет собой H, галоген или OH;

R¹⁴ представляет собой H или галоген;

R^c выбирают из группы, состоящей из H, NH₂, C₁-C₄-алкила.

В предпочтительных вариантах осуществления способа, обладающего признаками изобретения, болезнь, расстройство или медицинское состояние выбрано из заболеваний аутоиммунного и воспалительного классов (Agulkumaran, N. et al. Expert Opin. Investig Drugs, 2011, Jul; 20(7):897-915) (примеры заболеваний аутоиммунного и воспалительного классов включают ревматоидный артрит, остеоартроз, интерстициальный цистит (Martins J.P., et al., Br J Pharmacol. 2012 Jan; 165(1):183-96), псориаз (Killeen, M.E., et al., J. Immunol. 2013 Apr 15; 190(8):4324-36), септический шок, сепсис, аллергический дерматит, астму (примеры астмы включают аллергическую астму, астму средней и тяжелой степени тяжести и стероид-резистентную астму), идиопатический легочный фиброз, аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких и гиперреактивность дыхательных путей); заболеваний нервной и нейроиммунной системы (примеры заболеваний нервной и нейроиммунной системы включают острую и хроническую боль (примеры острой и хронической боли включают нейропатическую боль, воспалительную боль, мигрень, спонтанную боль (примеры спонтанной боли включают опиоид-индуцированную боль, диабетическую нейропатию, постгерпетическую невралгию, боль в поясничной области, нейропатическую боль, индуцированную химиотерапией, фибромиалгию)) (Romagnoli, R., et al., Expert Opin. Ther. Targets, 2008, 12(5), 647-661); и заболеваний, связанных с нейровоспалением центральной нервной системы (ЦНС), а также без него (примеры заболеваний, связанных с нейровоспалением центральной нервной системы (ЦНС), а также без него, включают аффективные расстройства (примеры аффективных расстройств включают большую депрессию, большое депрессивное расстройство, терапевтически резистентную депрессию, биполярное расстройство, тревожную депрессию, тревогу) (Friedle, S.A., et al., Recent Patents on CNS Drug Discovery, 2010, 5, 35-45, Romagnoli, R., et al., 2008), когнитивные расстройства, нарушения сна, рассеянный склероз (Sharp A.J., et al., J. Neuroinflammation. 2008 Aug 8; 5:33, Oyanguren-Desez O., et al., Cell Calcium. 2011 Nov; 50 (5):468-72, Grygorowicz T., et al., Neurochem Int. 2010 Dec; 57(7):823-9), эпилептические припадки (Engel T., et al., FASEB J. 2012 Apr; 26 (4): 1616-28, Kim J.E., et al. Neurol. Res. 2009 Nov; 31(9):982-8, Avignone E., et al., J. Neurosci. 2008 Sep 10; 28(37):9133-44), болезнь Паркинсона (Marcellino D., et al., J. Neural. Transm. 2010 Jun; 117(6):681-7), шизофрению, болезнь Альцгеймера (Diaz-Hernandez J.I., et al., Neurobiol Aging. 2012 Aug; 33(8):1816-28, Delarasse C., J. Biol. Chem. 2011 Jan 28; 286 (4):2596-606, Sanz J.M., et al., J. Immunol. 2009 Apr 1; 182(7):4378-85), болезнь Хантингтона (Diaz-Hernandez M., et al., FASEB J. 2009 Jun; 23(6):1893-906), боковой амиотрофический склероз, аутизм, травму спинного мозга, церебральную ишемию/черепно-мозговую травму (Chu K., et al., J. Neuroinflammation. 2012 Apr 18; 9:69, Arbeloa J., et al., Neurobiol. Dis. 2012 Mar; 45(3):954-61) и связанные со стрессом расстройства).

Кроме того, воздействие P2X7 может быть полезным при заболеваниях сердечно-сосудистой, метаболической, мочеполовой систем и желудочно-кишечного тракта (примеры заболеваний сердечно-сосудистой, метаболической, мочеполовой систем и желудочно-кишечного тракта включают диабет (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Jul; 24(7):1240-5, J. Cell. Physiol. 2013 Jan; 228(1):120-9), сахарный диабет, тромбоз (Furlan-Freguia C., et al., J. Clin. Invest. 2011 Jul; 121(7): 2932-44, Vergani, A. et al., Diabetes, 2013, 62, 1665-1675), воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, (J. Immunol. 2011 Aug 1; 187(3):1467-74. Epub 2011 Jun 22), болезнь Крона, сердечно-сосудистые заболевания (примеры сердечно-сосудистых заболеваний включают гипертензию (Ji X., et al., Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2012 Oct; 303(8):F1207-15), инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца, ишемию), обструкцию мочеточника, синдром нижнего мочевыводящего тракта (Br. J. Pharmacol. 2012 Jan; 165(1):183-96), дисфункцию нижнего мочевыводящего тракта, такую как недержание мочи, и забо-

ление после трансплантации сердца (Vergani, A. et al., *Circulation*. 2013; 127:463-475).

Антагонизм P2X7 может также представлять собой новую стратегию лечения скелетных нарушений (примеры скелетных нарушений включают остеопороз/остеопетроз), а также может модулировать секреторную функцию желез внешней секреции.

Также предполагается, что модуляция рецептора P2X7 может также быть полезной при таких состояниях, как глаукома, гломерулонефрит, болезнь Шагаса, хламидиоз, нейробластома, туберкулез, поликистозная болезнь почек, рак и угревая сыпь (Thiboutot, D.M. J. *Investigative Dermatology*, 2014, 134, 595-597).

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения субъекта, страдающего от или с диагностированным заболеванием, расстройством или медицинским состоянием, опосредованным активностью рецептора P2X7, при этом заболевание, расстройство или медицинское состояние выбирают из группы, состоящей из заболеваний аутоиммунного и воспалительного класса (примеры заболеваний аутоиммунного и воспалительного класса включают ревматоидный артрит, остеопетроз, интерстициальный цистит, псориаз, септический шок, сепсис, аллергический дерматит, астму (примеры астмы включают аллергическую астму, астму средней и тяжелой степени тяжести и стероид-резистентную астму), идиопатический легочный фиброз, аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких и гиперреактивность дыхательных путей); заболеваний нервной и нейроиммунной системы (примеры заболеваний нервной и нейроиммунной системы включают острую и хроническую боль (примеры острой и хронической боли включают нейропатическую боль, воспалительную боль, мигрень, спонтанную боль (примеры спонтанной боли включают опиоид-индуцированную боль, диабетическую нейропатию, постгерпетическую невралгию, боль в поясничной области, нейропатическую боль, индуцированную химиотерапией, фибромиалгию); заболеваний, связанных с нейровоспалением центральной нервной системы (ЦНС), а также без него (примеры заболеваний, связанных с нейровоспалением центральной нервной системы (ЦНС), а также без него, включают аффективные расстройства (примеры аффективных расстройств включают большую депрессию, большое депрессивное расстройство, терапевтически резистентную депрессию, биполярное расстройство, тревожную депрессию, тревогу), когнитивные расстройства, нарушения сна, рассеянный склероз, эпилептические припадки, болезнь Паркинсона, шизофрению, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, аутизм, повреждение спинного мозга и травматические церебрально-ишемические повреждения головного мозга и связанные со стрессом расстройства); заболеваний сердечно-сосудистой, метаболической, мочеполовой систем и желудочно-кишечного тракта (примеры заболеваний сердечно-сосудистой, метаболической, мочеполовой систем и желудочно-кишечного тракта включают диабет, сахарный диабет, тромбоз, воспалительные болезни кишечника, синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, сердечно-сосудистые заболевания (примеры сердечно-сосудистых заболеваний включают гипертензию, инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца, ишемию), обструкцию мочеточника, синдром нижнего мочевыводящего тракта, дисфункцию нижнего мочевыводящего тракта, такую как недержание мочи, и заболевание после трансплантации сердца); нарушений скелета (примеры нарушений скелета включают остеопороз/остеопетроз); и заболеваний, которые влекут за собой расстройство секреторной функции желез внешней секреции; и таких заболеваний, как глаукома, гломерулонефрит, болезнь Шагаса, хламидиоз, нейробластома, туберкулез, поликистозная болезнь почек, рак и угревая сыпь.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения субъекта, страдающего от или с диагностированным заболеванием, расстройством или патологическим состоянием, опосредованным активностью рецептора P2X7, причем заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой заболевание, связанное с нейровоспалением центральной нервной системы (ЦНС) или без него.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения субъекта, страдающего от или с диагностированным заболеванием, расстройством или патологическим состоянием, связанным с нейровоспалением центральной нервной системы (ЦНС) или без него, причем заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой аффективное расстройство.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения субъекта, страдающего от аффективного расстройства, при этом аффективное расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию.

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

Изобретение может быть в более полной мере оценено из нижеследующего описания, включающего следующие определения терминов и заключительные примеры. Для краткости описание всех цитируемых в настоящем документе публикаций, включая патенты, включено в настоящее описание посредством ссылки.

1. Термины "включающий", "содержащий", "состоящий из" используются в настоящем документе в их открытом значении, не имеющем ограничительного характера.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода в цепи. Примеры алкильных групп вклю-

чают метил (Me, который также может быть структурно обозначен символом "/"), этил (Et), н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изо-гексил и группы, которые в свете общепринятых знаний и изложенных в настоящем документе идей могут считаться эквивалентными любому из вышеприведенных примеров. Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₃-алкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 3 атомов углерода в цепи. Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₄-алкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода в цепи.

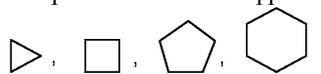
2. Термин "алкокси" включает прямую или разветвленную алкильную группу с кислородным атомом концевой связи, соединяющим алкильную группу с остальной частью молекулы.

Алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, трет-бутокси, пентоксигруппы и т.п.

3. Термин "алкалкокси" относится к группе алкил-О-алкил, при этом алкил такой, как определено выше. Такие группы включают метиленметокси (-CH₂OCH₃) и этиленметокси (-CH₂CH₂OCH₃).

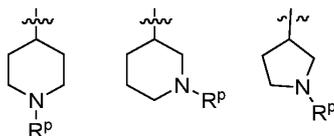
Термины "гидроксил" или "гидрокси" относятся к группе -ОН.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенному углеродному кольцу, имеющему от 3 до 6 кольцевых атомов на углеродное кольцо. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают следующие частицы в форме соответствующим образом связанных фрагментов:



Термин "C₃-C₄-циклоалкил" относится к насыщенному углеродному кольцу, имеющему от 3 до 4 кольцевых атомов.

Термин "гетероциклоалкил" относится к насыщенной моноциклической кольцевой структуре, содержащей от 4 до 6 кольцевых атомов в структуре кольца, выбранных из атомов углерода, и один атом азота. Иллюстративные частицы включают следующие группы в форме соответствующим образом связанных фрагментов:

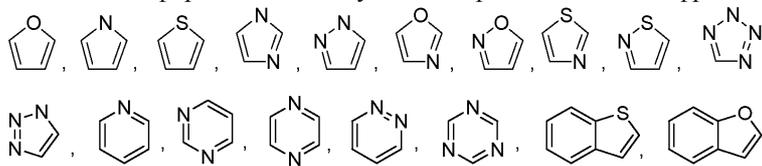


Термин "арил" относится к моноциклическому ароматическому углеродному кольцу (кольцевой структуре, все атомы кольца которой представляют собой атомы углерода), имеющему 6 атомов на кольце. (Атомы углерода арильных групп являются sp²-гибридизованными).



Термин "фенил" представляет собой следующую частицу:

Используемый в настоящем документе термин "гетероарил" относится к моноциклическому или конденсированному бициклическому гетероциклу (кольцевой структуре, имеющей в кольце атомы, выбираемые из атомов углерода, и до четырех гетероатомов, выбираемых из азота, кислорода и серы), содержащему от 3 до 9 кольцевых атомов на гетероцикл. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают следующие частицы в форме соответствующим образом связанных фрагментов:



Специалисты в данной области определяют, что перечисленные или проиллюстрированные выше гетероарильные, циклоалкильные, арильные и гетероциклоалкильные группы не исчерпывают все возможности и в рамках объема изобретения могут быть выбраны и иные группы указанных типов.

Термин "циано" относится к группе -CN.

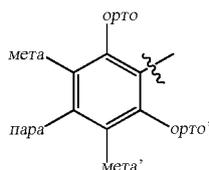
Используемый в настоящем документе термин "гало" означает хлор, фтор, бром или йод.

Термин "пергалалкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 4 атомов углерода в цепи и атомы водорода, необязательно замещенные на атомы галогенов. Примеры пергалогеналкил групп включают трифторметил (CF₃), дифторметил (CF₂H), монофторметил (CH₂F), пентафторэтил (CF₂CF₃), тетрафторэтил (CHF₂CF₃), монофторэтил (CH₂CH₂F), трифторэтил (CH₂CF₃), тетрафтортрифторметилэтил (-CF(CF₃)₂) и группы, которые в свете общепринятых знаний, ожидаемых от специалиста в данной области, и приведенных в настоящем документе идей могут считаться эквивалентными любому из вышеприведенных примеров.

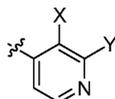
Используемый в настоящем документе термин "замещенный" означает, что указанная функциональная группа или фрагмент имеют один или более заместителей. Используемый в настоящем докумен-

те термин "незамещенный" означает, что указанная группа не имеет заместителей. Используемый в настоящем документе термин "необязательно замещенный" означает, что указанная группа либо не имеет заместителей, либо имеет один или более заместителей. Если термин "замещенный" используется для описания структурной системы, это значит, что замещение происходит в любом положении системы, допускаемом валентностью. В тех случаях, когда для определенного фрагмента или группы явно не указано, что она является необязательно замещенной или замещенной некоторым конкретным заместителем, подразумевается, что такой фрагмент или группа является незамещенной.

Термины "пара", "мета" и "орто" имеют значения, известные в данной области. Так, например, полностью замещенная фенильная группа имеет заместители на обоих "орто" (o) позициях, прилегающих к точке присоединения фенильного кольца, обоих "мета" (m) позициях и одной "пара" (p) позиции напротив точки присоединения. В целях дальнейшего уточнения положения заместителей в фенильном кольце две разные орто-позиции будут обозначены как орто- и орто', а две различные мета-позиции - как мета и мета', как показано ниже.



При ссылке на заместители в пиридинильной группе термины "пара", "мета" и "орто" относятся к размещению заместителя по отношению к точке присоединения на пиридинильном кольце. Например, структура ниже описывается как 4-пиридил с заместителем X в орто-позиции и заместителем Y в мета-позиции:



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

5. Термины раствор "с буферной добавкой" или "буферный" раствор используются здесь взаимозаменяемо в соответствии с их стандартным значением. Буферные растворы применяются для управления показателем pH среды, и их выбор, применение и функции известны специалистам с обычной квалификацией в данной области. См., например, G.D. Considine, ed., Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry, p. 261, 5th ed. (2005), описывающее, в частности, буферные растворы и как концентрации буферных компонентов относятся к pH буфера. Например, буферный раствор получали добавлением MgSO₄ и NaHCO₃ к раствору в соотношении 10:1 мас./мас. для поддержания pH раствора около 7,5.

Любая из приведенных в настоящем документе формул представляет как соединения со структурами, показанными данной структурной формулой, так и некоторые вариации или формы подобных структур. В частности, соединения любой приведенной в настоящем документе формулы могут иметь асимметрические центры и, следовательно, существовать в различных энантиомерных формах. Все оптические изомеры соединений приведенной общей формулы, а также любые их смеси считаются представленными в объеме данной формулы. Таким образом, любая приведенная в настоящем документе формула предназначена для обозначения рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм, одной или более атропизомерных форм, а также их смесей. Кроме того, определенные структуры могут существовать как геометрические изомеры (например, цис- и транс-изомеры), как таутомеры или как атропизомеры.

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

Стереоизомеры, которые не являются зеркальным отражением друг друга, называются "диастереомерами", а те, которые являются зеркальными изображениями, не совпадающими при наложении друг на друга, называются "энантиомерами". Если у соединения асимметричный центр, например оно связано с

четырьмя различными группами, возможна пара энантиомеров. Энантиомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией своего асимметричного центра и описывается правилами R- и S-последовательности Кана и Прелога или по направлению, в котором молекула вращает плоскость поляризованного света, обозначаемому как правое вращение или левое вращение (т.е. как (+)- или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде самостоятельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные пропорции энантиомеров, называется "рацемической смесью".

Термин "таутомеры" относится к соединениям, которые представляют собой взаимозаменяемые формы соединения определенной структуры и различаются по смещению атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут находиться в равновесии за счет движения пи-электронов и атома (как правило, атома Н). Например, енолы и кетоны являются таутомерами, поскольку они быстро преобразуются один в другой при обработке кислотой либо основанием. Еще одним примером таутомерии являются кислото- и нитроформы фенолнитрометана, которые аналогичным образом образуются путем обработки кислотой или основанием.

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

Соединения изобретения могут быть представлены в виде "ротамеров", т.е. конформационных изомеров, которые образуются, когда вращение, ведущее к появлению различных конформаций, затруднено, в результате чего имеет место вращательный энергетический барьер, который необходимо преодолеть для преобразования одного конформационного изомера в другой.

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

Если не указано иное, описание или название конкретного соединения его фармацевтически приемлемых солей в описании и пунктах формулы изобретения включает как отдельные энантиомеры, так и их смеси, как рацемические, так и иные. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в этой области.

Некоторые примеры содержат химические структуры, которые изображены в виде абсолютного энантиомера, но они предназначены для указания энантиомерочистого материала неизвестной конфигурации. В этих случаях (R*) или (S*), используемое в названии, указывает, что абсолютная стереохимия соответствующего стереоцентра неизвестна. Таким образом, соединение, обозначенное как (R*), относится к энантиомерочистым соединениям с абсолютной конфигурацией либо (R), либо (S). В случаях, когда абсолютная стереохимия была подтверждена, структуры именуется с применением (R) и (S).

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

6. Кроме того, каждая приведенная в настоящем описании формула, помимо собственно соединений, также включает их гидраты, сольваты и полиморфы, а также их смеси, даже если такие формы не указаны явно. Некоторые соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) могут быть получены в виде сольватов. Сольваты включают формы, образуемые в результате взаимодействия или комплексообразования соединений, составляющих предмет изобретения, с одним или более растворителем либо в виде раствора, либо в виде твердой или кристаллической формы. В ряде вариантов осуществления растворитель представляет собой воду, а сольваты представляют собой гидраты. Кроме того, некоторые кристаллические формы соединений формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) могут быть получены в виде со-кристаллов. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) были получены в кристаллической форме. В других вариантах осуществления кристаллические формы соединений формулы (I) были кубическими по своей природе. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) были получены в кристаллической форме. В других вариантах осуществления соединения формулы (I) были получены в виде одной из нескольких полиморфных форм, в виде смеси кристаллических форм, в виде полиморфной формы или в аморфном виде. В других вариантах осуществления соединения формулы (I) в растворе переходят из одной кристаллической и/или полиморфной формы в другую и обратно.

Упоминание химического соединения в настоящем документе означает отсылку к любому из следующего: (а) буквально указанной форме данного соединения и (b) любой форме упомянутого соединения в той среде, где данное соединение находится на момент упоминания. Например, упоминание в настоящем документе такого соединения, как R-COОН, включает отсылку к любой, например, из следующих форм: R-COОН_(s), R-COОН_(sol) и R-COО⁻_(sol). В этом примере R-COОН_(s) относится к твердому соединению и может, к примеру, содержаться в таблетке или какой-либо другой фармацевтической композиции или препарате; R-COОН_(sol) относится к недиссоциированной форме соединения в растворителе; R-COО⁻_(sol) относится к диссоциированной форме соединения в растворителе, таком как диссоциирован-

ная форма соединения в водной среде, вне зависимости от того, получена ли диссоциированная форма из R-COOH, его соли или любого другого вещества, которое дает R-COO⁻ после диссоциации в рассматриваемой среде. В другом примере такое выражение, как "действие на структурную единицу соединением по формуле R-COOH", означает действие на упомянутую структурную единицу формой или формами соединения R-COOH, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется описываемое воздействие. В еще одном примере такое выражение, как "введение структурной единицы в реакцию с соединением по формуле R-COOH" относится к реакции (а) подобной структурной единицы в соответствующей химической форме или формах, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется описываемая реакция, с (б) соответствующей химической формой или формами соединения R-COOH, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется описываемая реакция. В этой связи, если подобная структурная единица находится, например, в водной среде, подразумевается, что упомянутое соединение R-COOH находится в той же среде, и поэтому на упомянутую структурную единицу действуют такие реагенты, как R-COOH_(aq) и/или R-COO⁻_(aq), где нижний индекс "(aq)" означает "водный" в соответствии с его общепринятым значением в химии и биохимии. В примерах номенклатуры выбрали функциональную группу карбоновой кислоты; однако этот выбор не является сознательным ограничением, а является всего лишь иллюстрацией.

Подразумевается, что аналогичные примеры могут быть приведены и для иных функциональных групп, включая, без ограничений, такие группы, как гидроксильная группа, азотная основная группа, например в аминах, а также любые другие группы, которые известным образом взаимодействуют или перестраиваются в содержащей данное соединение среде. Подобные взаимодействия и перестройки включают, без ограничений, диссоциацию, ассоциацию, таутомерию, сольволиз, включая гидролиз, сольватацию, включая гидратацию, протонирование и депротонирование. В настоящем документе не приводятся дальнейших примеров в этой связи, поскольку возможные взаимодействия и перестройки в каждой конкретной среде хорошо известны специалистам в данной области.

В другом примере цвиттерионное соединение в настоящем документе включается путем отсылки к соединению, которое может образовывать цвиттерион, даже если оно явно не упоминается в своей цвиттерионной форме. Термины "цвиттерион", "цвиттерионы", а также их синонимы "цвиттерионное соединение" и "цвиттерионные соединения" являются стандартными рекомендованными IUPAC терминами, которые хорошо известны и входят в стандартный набор определенных научных терминов. В этой связи термину "цвиттерион" присвоен уникальный идентификатор CHEBI:27369 в "Словаре химических объектов биологического интереса" (ChEBI). Как в целом хорошо известно, цвиттерион или цвиттерионное соединение представляет собой в целом нейтральное соединение, имеющее формальные единичные заряды противоположных знаков. Иногда к подобным соединениям также применяется термин "внутренние соли". В ряде источников такие соединения называются "диполярными ионами", хотя в других источниках последний термин считается неправильным. В качестве конкретного примера аминоктановая кислота (аминокислота глицин) имеет формулу H₂NCH₂COOH и в ряде сред (в данном случае в нейтральной среде) существует в форме цвиттериона ⁺H₃NCH₂COO⁻. Цвиттерионы, цвиттерионные соединения, внутренние соли и диполярные ионы в известных и хорошо обоснованных значениях перечисленных терминов относятся к объему данного изобретения, как без труда определяют специалисты. Поскольку нет необходимости называть каждый отдельный вариант осуществления, который может представить себе специалист в данной области, в настоящем документе не приводятся явно структуры цвиттерионных соединений, родственных соединениям, составляющим предмет данного изобретения. Тем не менее, все такие структуры являются частью вариантов осуществления данного изобретения. В настоящем документе не приводятся дальнейшие примеры в этой связи, поскольку возможные взаимодействия и перестройки в каждой конкретной среде, приводящие к различным формам каждого конкретного соединения, хорошо известны специалистам.

7. Каждая из приведенных в настоящем документе формул также представляет как немеченные, так и изотопно меченые формы соответствующих соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, соответствующие представленным в настоящем документе формулам, за исключением того, что один или более атомов в них заменены атомом, имеющим определенную атомную массу или массовое число. Примерами изотопов, входящих в состав рассматриваемых в изобретении соединений, могут быть изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²⁵I соответственно. Подобные изотопно меченые соединения полезны при изучении метаболизма (предпочтительно с применением ¹⁴C), кинетики реакций (например, с применением ²H или ³H), для способов детектирования или получения изображений (таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализ распределения лекарства или субстрата по тканям, или при радиотерапии пациентов. В частности, соединения, меченные ¹⁸F или ¹¹C, могут оказаться особенно предпочтительными для исследований способами ПЭТ или ОФЭКТ. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ²H), может дать некоторые лечебные преимущества вследствие большей метаболической стабильности соединений, например большего периода полувыведения in vivo или сниженной необходимой дозировки. Соединения данного изобретения, меченные изотопами, и их проле-

карства могут быть, по существу, приготовлены путем проведения процедур согласно схемам или примерам и способам приготовления, описанным ниже, путем замены реагента, не содержащего изотопно меченых атомов, на доступный реагент с изотопно мечеными атомами.

8. При обсуждении любой приведенной в настоящем документе формулы выбор конкретного фрагмента из списка возможных вариантов для конкретной химической переменной не означает фиксирование такого выбора фрагмента для данной переменной в других формулах. Другими словами, если какая-либо химическая переменная присутствует в формуле более чем в одном месте, выбор варианта для нее из списка возможных в одном месте не зависит от выбора варианта для той же переменной в другом месте формулы, если не указано иное.

9. В соответствии с приведенными выше соображениями по обозначению заместителей и используемой номенклатуре подразумевается, что в настоящем документе явное упоминание некоторого набора возможностей означает, при наличии химического смысла и если не указано иное, независимую отсылку ко всем возможным вариантам осуществления данного набора, а также отсылку ко всем и каждому возможному варианту осуществления подмножеств явно указанного набора возможных вариантов.

10. Настоящее изобретение включает также фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), предпочтительно из тех, которые описаны выше, и из тех указанных соединений, примеры которых приведены в настоящем описании, и способы лечения с применением таких солей.

11. Термин "фармацевтически приемлемый" означает утвержденный или одобренный законодательным учреждением федерального правительства, или правительства штата, или соответствующего учреждения в странах помимо Соединенных Штатов Америки или приведенный в Фармакопее США или других общепризнанных фармакопеех с целью применения для животных и, более конкретно, для человека.

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

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

Когда соединение формулы (I) содержит основной атом азота, искомая фармацевтически приемлемая соль может быть получена по любой соответствующей известной методике. Например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т.п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изтионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловой кислотой, такой как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидроксикислотой, такой как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислотой, такой как аспарагиновая кислота, глутаровая или глутаминовая кислота, ароматической кислотой, такой как бензойная кислота, 2-ацетоксibenзойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновой кислотой, такой как лаурилсульфоновая кислота, р-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, любой совместимой смесью кислот, таких как приведенные в примерах настоящего документа, и любой иной кислотой или смесью кислот, которые рассматриваются как эквивалентные или приемлемые заменители в свете в данной технологии.

Изобретение может быть в более полной мере оценено из нижеследующего описания, включающего следующие определения терминов и заключительные примеры. Для краткости описание всех цитируемых в настоящем описании публикаций, включая патенты, включено в настоящее описание посредством ссылки.

13. Термины "включающий", "содержащий", "состоящий из" используются в настоящем документе в их открытом значении, не имеющем ограничительного характера.

Когда соединение формулы (I) является кислотой, такой как карбоновая кислота или сульфоновая кислота, искомая фармацевтически приемлемая соль может быть получена по любой соответствующей методике, включая следующие способы: обработку свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла, гидроксид щелочноземельного металла, любая совместимая смесь оснований, таких как приведенные в настоящей заявке в примерах, и любого иного основания и смеси таковых, которые рассматриваются как эквивалентные или приемлемые заменители в свете обычного уровня знаний в данной технологии. Иллюстративные примеры соответствующих солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как N-метил-D-глутамин, лизин, холин, глицин и аргинин, аммониевые соли, карбонаты, бикарбонаты, соли первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как тропетамин, бензиламин, пирролидины, пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли - производные натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Изобретение также относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений формулы (I) и способам с применением подобных фармацевтически приемлемых пролекарств. Используемый в настоящем документе термин "пролекарство" означает предшественника указанного соединения, который после назначения субъекту дает соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или при физиологических условиях (например, пролекарство, приведенное к определенному физиологическому значению pH, превращается в соединение формулы (I, IIa или IIb). Термин "фармацевтически приемлемое пролекарство" означает пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически допустимым для введения субъекту. Наглядные процедуры отбора и приготовления соответствующих производных пролекарственных форм описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Примеры пролекарств включают соединения, имеющие аминокислотный остаток, или полипептидную цепочку из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков, ковалентно связанных по амидной или эфирной связи со свободной амино-, гидроксид- или карбоксигруппой соединения формулы (I, IIa или IIb). Примеры аминокислотных остатков включают 20 существующих в природе аминокислот, которые обычно обозначаются тремя буквами, а также 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионина сульфон.

Дополнительные типы пролекарств могут быть получены, например, при использовании свободных карбоксильных групп структур формулы (I) для получения амидных или алкилэфирных производных. Примеры амидов включают такие, которые произведены от аммония, первичные C₁₋₆алкиламины и вторичные ди(C₁₋₆алкил)амины. Вторичные амины включают фрагменты с 5- или 6-членным гетероциклоалкильным или гетероарильным кольцом. Примеры амидов включают такие, которые являются производными аммония, C₁₋₃алкил первичные амины и ди(C₁₋₂алкил)амины. Примеры фармацевтически приемлемых эфиров, относящихся к изобретению, включают сложные эфиры C₁₋₇алкила, C₅₋₇циклоалкила, фенила и фенил(C₁₋₆алкила). Предпочтительные сложные эфиры включают метиловые эфиры. Пролкарства также могут быть приготовлены путем использования свободных гидроксильных групп для получения производных с применением групп, включая гемисукцинаты, фосфатные эфиры, диметиламиноацетаты и фосфорилосиметилкарбонилы, следуя процедурам, таким как описаны в Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130. Карбаматные производные гидроксид- и аминогрупп могут также давать пролекарства. Для получения пролекарств могут также использоваться карбонатные производные, сульфонатные эфиры и сульфатные эфиры гидроксигрупп. Также для получения пролекарств возможно использование гидроксигрупп, таких как (ацилокси)метил- и (ацилокси)этил эфиры, где ацильная группа может быть алкилэфиром, необязательно замещенным одним или более эфирными, амино или карбоксильными функциональными группами, или где упомянутая ацильная группа представляет собой эфир аминокислоты, как описано выше. Пролкарства этого типа могут быть получены в соответствии с описанием, приведенным в Robinson et al., *J. Med. Chem.* 1996, 39(1), 10-18. Свободные амины также могут быть получены в виде амидов, сульфонамидов или фосфонамидов. Все перечисленные фрагменты пролекарств могут иметь в своей структуре дополнительные функциональные группы, такие как простые эфирные группы, аминогруппы и карбоксильные группы.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически активным метаболитам соединений формулы (I), которые также могут быть использованы в способах изобретения. Термин "фармацевтически активный метаболит" означает фармакологически активный продукт метаболизма в организме соединения формулы (I, IIa или IIb) или его соли. Пролкарства и активные метаболиты соединения могут

быть определены с помощью обычных способов, известных или доступных специалистам в данной области. См., например, Bertolini, et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm Sci. 1997, 86(7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985) и Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые пролекарства и фармацевтически активные метаболиты настоящего изобретения пригодны для использования в качестве модуляторов рецептора P2X7 в способах изобретения. В качестве таких модуляторов соединения могут действовать как антагонисты, агонисты или обратные агонисты. Термин "модуляторы" включает в себя одновременно и ингибиторы, и активаторы, при этом термин "ингибиторы" относится к соединениям, которые снижают, блокируют, деактивируют, десенсибилизируют или понижают уровень экспрессии или активность рецепторов P2X7, а "активаторы" представляют собой соединения, которые увеличивают, активируют, облегчают, сенсibiliзируют или повышают уровень экспрессии или активность рецепторов P2X7.

Термин "лечить" или "лечение", используемый в настоящем документе, относится к назначению активного агента или соединения изобретения субъекту с целью терапевтического или профилактического благоприятного влияния посредством модуляции активности рецептора P2X7. Лечение включает обращение течения, улучшение, облегчение, замедление прогрессирования, уменьшение чувствительности или предотвращение заболевания, расстройства или состояния или одного или более симптомов такого заболевания, расстройства или состояния, обусловленных модуляцией активности рецептора P2X7. Термин "субъект" относится к пациенту-млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, например к человеку.

Соответственно, изобретение относится к способам лечения, в которых применяются соединения, описанные в настоящем документе, для лечения субъектов, страдающих от или с диагностированным заболеванием, расстройством или медицинским состоянием, опосредованным активностью рецептора P2X7, таким как заболевания аутоиммунного и воспалительного класса (примеры заболеваний аутоиммунного и воспалительного класса включают ревматоидный артрит, остеоартроз, интерстициальный цистит, псориаз, септический шок, сепсис, аллергический дерматит, астму (примеры астмы включают аллергическую астму, астму средней и тяжелой степени тяжести и стероид-резистентную астму), идиопатический легочный фиброз, аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких и гиперреактивность дыхательных путей); заболевания нервной и нейроиммунной системы (примеры заболеваний нервной и нейроиммунной системы включают острую и хроническую боль (примеры острой и хронической боли включают нейропатическую боль, воспалительную боль, мигрень, спонтанную боль (примеры спонтанной боли включают опиоид-индуцированную боль, диабетическую нейропатию, постгерпетическую невралгию, боль в поясничной области, нейропатическую боль, индуцированную химиотерапией, фибромиалгию); заболевания, связанные с нейровоспалением центральной нервной системы (ЦНС), а также без него (примеры заболеваний, связанных с нейровоспалением центральной нервной системы (ЦНС), а также без него, включают аффективные расстройства (примеры аффективных расстройств включают большую депрессию, большое депрессивное расстройство, терапевтически резистентную депрессию, биполярное расстройство, тревожную депрессию, тревогу), когнитивные расстройства, нарушения сна, рассеянный склероз, эпилептические припадки, болезнь Паркинсона, шизофрению, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, аутизм, повреждение спинного мозга и травматические церебрально-ишемические повреждения головного мозга и связанные со стрессом расстройства); заболевания сердечно-сосудистой, метаболической, мочеполовой систем и желудочно-кишечного тракта (примеры заболеваний сердечно-сосудистой, метаболической, мочеполовой систем и желудочно-кишечного тракта включают в себя диабет, сахарный диабет, тромбоз, воспалительные болезни кишечника, синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, сердечно-сосудистые заболевания (примеры сердечно-сосудистых заболеваний включают гипертензию, инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца, ишемию), обструкцию мочеточника, синдром нижнего мочевыводящего тракта, дисфункцию нижнего мочевыводящего тракта, такую как недержание мочи, и заболевание после трансплантации сердца); нарушения скелета (примеры нарушений скелета включают в себя остеопороз/остеопетроз); и заболевания, которые влекут за собой расстройство секреторной функции желез внешней секреции; и такие заболевания, как глаукома, гломерулонефрит, болезнь Шагаса, хламидиоз, нейроblastoma, туберкулез, поликистозная болезнь почек, рак и угревая сыпь.

В способах лечения в соответствии с изобретением эффективное количество фармацевтического агента в соответствии с изобретением назначается субъекту, страдающему от или с диагностированным заболеванием, расстройством или состоянием. Используемый в настоящем документе термин "эффективное количество" означает количество или дозировку, достаточную для достижения, по существу, желательного терапевтического или профилактического эффекта для пациентов, нуждающихся в таком лечении при указанном заболевании, расстройстве или состоянии. Эффективные количества или дозы соединений настоящего изобретения могут быть оценены обычными способами, такими как моделирова-

ние, исследования с увеличением дозы или клинические исследования, а также с учетом обычных факторов, таких как режим или способ применения или доставки лекарства, фармакокинетика соединения, тяжесть и течение заболевания, расстройства или состояния, предыдущее или текущее лечение субъекта, состояние здоровья и ответная реакция организма субъекта на лекарство, а также оценка лечащего врача. Пример дозы находится в диапазоне от около 0,001 до около 200 мг соединения на 1 кг массы тела субъекта в сутки, предпочтительно от около 0,05 до 100 мг/кг/сутки или от около 1 до 35 мг/кг/сутки в единичной или разделенной дозах (например, BID, TID, QID). Для человека с массой тела 70 кг иллюстративный диапазон подходящего количества дозы составляет от около 0,05 до около 7 г/сутки или от около 0,2 до около 2,5 г/сутки.

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

Кроме того, активные вещества, составляющие предмет настоящего изобретения, можно применять в комбинации с дополнительными активными компонентами для лечения перечисленных выше состояний. Дополнительные действующие вещества могут вводиться совместно с действующим веществом соединений из табл. 1 или входить в состав фармацевтической композиции в соответствии с изобретением. В одном примере осуществления упомянутые дополнительные активные компоненты представляют собой компоненты, для которых известна либо обнаружена эффективность в лечении состояний, расстройств или заболеваний, опосредованных активностью P2X7, такие как другой модулятор P2X7 или соединение с активностью к другой мишени, связанной с данным конкретным состоянием, расстройством или заболеванием. Такую комбинацию можно использовать для повышения эффективности (например, путем включения в комбинацию соединения, усиливающего действие или эффективность активного вещества в соответствии с принципами изобретения), снижения одного или более побочных эффектов или требуемой дозы активного вещества в соответствии с принципами изобретения.

Активные вещества, составляющие предмет изобретения, используют самостоятельно или в комбинации с одним или более дополнительными активными компонентами для приготовления фармацевтических композиций, составляющих предмет изобретения. Фармацевтическая композиция, составляющая предмет изобретения, содержит (а) эффективное количество по меньшей мере одного активного вещества в соответствии с принципами изобретения и (b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

Термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к веществу, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту, такое как инертное вещество, добавленное в фармакологическую композицию или иным образом используемое в качестве транспорта, носителя или разбавителя для повышения эффективности вещества и совместимое с этим веществом. Примеры эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмалов, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Формы доставки фармацевтических композиций, содержащих одну или более единиц дозирования активных веществ, могут быть приготовлены с применением соответствующих фармацевтических эксципиентов и способов приготовления, известных в настоящее время или доступных специалистам в данной области в будущем. Композиции могут быть введены с применением способов, обладающих признаками изобретения, любым подходящим путем доставки, например перорально, парентерально, ректально, местно, в глаза или путем ингаляции.

Препарат может быть в форме таблеток, капсул, саше, драже, порошков, гранул, пастилок, порошков для восстановления, жидких препаратов или суппозиторий. Предпочтительно композиции приготовлены для внутривенного вливания, местного применения или перорального введения.

14. Для перорального введения соединения изобретения могут быть обеспечены в форме таблеток или капсул, либо в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для приготовления композиций для перорального введения соединения могут быть введены в состав с получением дозы, например, от около 0,05 до около 100 мг/кг в сутки, или от около 0,05 до около 35 мг/кг в сутки, или от около 0,1 до около 10 мг/кг в сутки. Например, общей суточной дозы около от 5 мг до 5 г в сутки можно достичь введением дозы один, два, три или четыре раза в сутки.

Таблетки для перорального применения могут включать в себя соединение в соответствии с изобретением в смеси с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как инертные разбавители, разрыхлители, связывающие агенты, смазывающие вещества, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты. Соответствующие инертные наполнители включают в себя карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т.п. Примеры жидких эксципиентов для перорального введения включают в себя этанол, глицерин, воду и т.п. Подходящими разрыхлителями являются крахмал, поливинилпирролидон (PVP), крах-

малгликолят натрия, микрокристаллическая целлюлоза и альгиновая кислота. Связывающие вещества могут включать в себя крахмал и желатин. Смазывающий агент, при его наличии, может представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При необходимости таблетки могут быть покрыты таким материалом, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для отсрочки всасывания в желудочно-кишечном тракте или могут иметь кишечнорастворимое покрытие.

Капсулы для перорального применения могут включать в себя твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для приготовления твердых желатиновых капсул соединения изобретения могут быть смешаны с твердым, полужидким или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы могут быть приготовлены путем смешивания соединения изобретения с водой или маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, с жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов жирных кислот с короткой цепью, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Жидкости для перорального применения могут быть представлены в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов либо они могут быть лиофилизованы и поставяться в сухом виде для восстановления водой или иным подходящим носителем перед использованием. Подобные жидкие композиции могут необязательно содержать следующие компоненты: фармацевтически приемлемые эксципиенты, например суспендирующие вещества (например, сорбит, метилцеллюлозу, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель алюминия стеарата и т.п); неводные носители, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), полипропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксибензоат или сорбиновую кислоту); смачивающие вещества, например лецитин; и при необходимости ароматизаторы или красители.

Активные вещества данного изобретения также могут вводить не пероральными путями. Например, композиции могут быть сформулированы для ректального введения в виде суппозиториев. Для парентерального применения, включая в себя внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное или подкожное, соединения изобретения могут быть представлены в виде стерильных водных растворов или суспензий, буферизованных до соответствующего pH и изотоничности, или в парентерально приемлемом масле. Подходящие жидкие носители включают в себя раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Такие формы могут быть приготовлены в форме стандартной однократной дозировки, такой как ампулы или одноразовые приспособления для инъекций, в форме дозировки на несколько доз, такой как флаконы, из которых может быть отобрана соответствующая доза, или в твердой форме, или в форме концентрата, который может быть использован для приготовления составов для введения. Иллюстративные дозировки для вливания могут варьировать от около 1 до 1000 мкг/кг/мин соединения, перемешанного с фармакологическим носителем за время от нескольких минут до нескольких суток.

Для местного введения соединения могут быть смешаны с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,1 до около 10% лекарства в носителе. В другом способе введения соединения изобретения могут применяться в виде пластыря для трансдермальной доставки.

15. Соединения изобретения можно альтернативно вводить в способах данного изобретения путем ингаляции, через нос или рот, например в виде композиции-спрея, содержащего также подходящий носитель.

16.

17. Схемы.

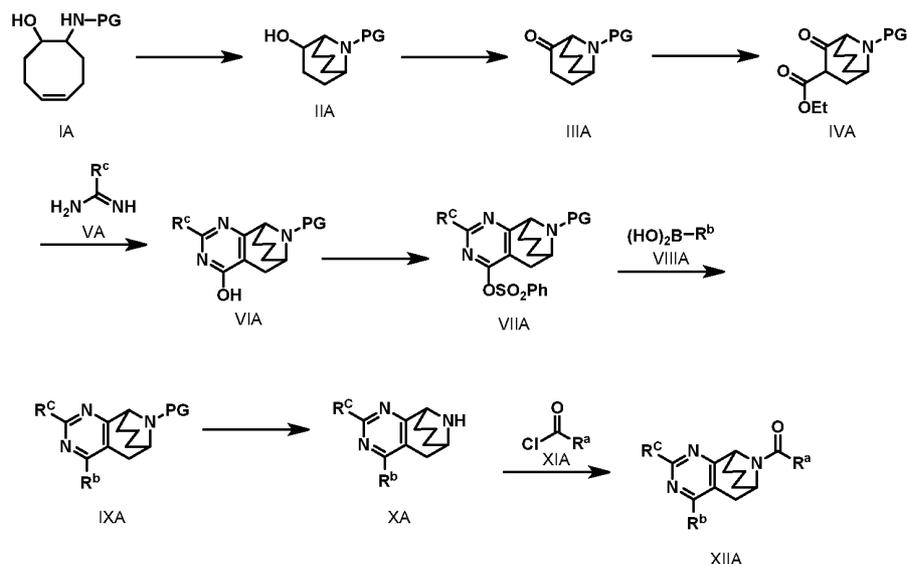
18.

Ниже описаны иллюстративные соединения, подходящие для применения в способах изобретения, путем ссылок на иллюстративные схемы синтеза для их общего получения, приведенные ниже, и последующие конкретные примеры. Как будет очевидно специалистам в данной области, для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть выбраны подходящим образом так, чтобы желаемые заместители можно было провести через схему реакции с защитой или без, в зависимости от ситуации, и получить желаемый продукт. Альтернативно может быть необходимо или желательно ввести вместо желаемого заместителя подходящую группу, которую можно провести через схему реакции и затем заменить при необходимости на требуемый заместитель. Если не указано иное, все химические переменные определены, как указано выше со ссылкой на формулу (I). Реакции можно проводить от температуры плавления до температуры кипения с обратным холодильником растворителя и предпочтительно от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником растворителя. Реакционные смеси можно нагревать традиционным способом или в микроволновой печи. Реакции также можно проводить в герметичном сосуде под давлением при температуре выше температуры кипения с обратным холодильником растворителя.

19.

20.

Схема 1



Группа PG представляет собой защитную группу. Специалист в данной области выберет соответствующую защитную группу, совместимую с желаемыми реакциями. Защитные группы можно впоследствии удалить на любой удобной для этого стадии с помощью способов, известных в данной области. Альтернативно может быть необходимо ввести вместо желаемого заместителя соответствующую группу, которая может быть проведена через схему реакции и затем заменена при необходимости на желаемый заместитель. Такие соединения, предшественники соединений или пролекарства также входят в объем изобретения. Примеры предпочтительных защитных групп (PG) включают в себя карбаматы, бензильные и замещенные бензильные группы. Особо предпочтительными защитными группами являются трет-бутилоксикарбонильная, бензильная и (R)-метилбензильная. Общий синтез вариантов осуществления изобретения показан на схеме 1 и в следующих примерах.

Превращение соединения IA в гетероциклическое соединение II A осуществляется посредством обработки хлоридом ртути (II) в растворителе, представленном смесью тетрагидрофурана (ТГФ) и воды, при комнатной температуре в течение ночи с последующей обработкой 3 М гидроксидом натрия и борогидридом натрия при температуре 0°C. Если используется такая хиральная PG, как (R)-метилбензил, диастереомеры могут разделяться.

Превращение соединения II A в соединение III A осуществляется в окислительных условиях, таких как обработка диметилсульфоксидом (ДМСО), оксалилхлоридом и триэтиламино в таком растворителе, как дихлорметан (ДХМ). На начальной стадии реакцию проводят при температуре -78°C, а далее реагенты нагревают до комнатной температуры и помешивают на протяжении ночи.

Превращение соединения III A в соединение IV A осуществляется с помощью обработки сильной основой, такой как БТМСФЛ, в таком растворителе, как ТГФ, при температуре -78°C на протяжении 30 мин, с последующей обработкой этилцианоформатом при температуре -78°C на протяжении 2 ч.

Превращение соединения IV A в соединение VI A осуществляется с помощью обработки VA и этоксидом натрия (с=0,5 моль/л) в таком растворителе, как этанол. Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 12 ч.

Превращение соединения VI A в соединение VII A осуществляется с помощью обработки п-толуолсульфонилхлоридом в присутствии триэтиламина и каталитического количества ДМАП в таком растворителе, как ДХМ. Реакционную смесь готовят при температуре 0°C, и позволяют нагреться до комнатной температуры, и помешивают на протяжении ночи.

Превращение соединения VII A в соединение IX A осуществляется с помощью металлопосредованного кросс-сочетания, такого как реакция Сузуки, с таким связующим элементом, как соединение VIII A или другой приемлемый эквивалент борной кислоты, в присутствии такого катализатора, как тетракис-(трифенилфосфин)палладий, и такой основы, как карбонат натрия, карбонат калия, фосфат калия, трет-бутоксид калия или карбонат цезия, в таком растворителе, как смесь диоксана и воды, смесь н-бутанола и воды, ДМФ или этанол. Реакционную смесь можно нагревать до температуры между комнатной температурой и 100°C. Альтернативно превращения соединения VII A в соединение IX A можно достигнуть посредством сочетания Стилле.

Превращение соединения IX A в соединение X A осуществляется посредством применения условий, подходящих для удаления выбранной PG. Специалисты в данной области смогут легко определить условия, необходимые для удаления PG. В зависимости от выбранных условий X A может представлять собой соль галогенида или не быть таковой.

Превращение соединения ХА в соединение ХПА осуществляется с помощью обработки соединения ХА соединением Х1А в таком растворителе, как ДХМ, ТГФ, бензол или дихлорэтан (ДХЭ), в присутствии такой основы, как триэтиламин, диизопропилэтиламин или пиридин. На начальной стадии реакцию можно проводить при температуре от -78 до 0°C. Впоследствии реагентам позволяют нагреться до комнатной температуры за период времени между 4 и 18 ч. Реагент Х1А можно образовать из соответствующей кислоты с помощью обычно встречающихся в литературе методик, известных специалисту в данной области.

В зависимости от вида R^a, R^b и R^c может потребоваться дополнительная манипуляция с защитной группой, и специалист в данной области легко определит и выберет подходящие условия для выполнения указанных манипуляций.

21.

22. Примеры.

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

Если иное не оговорено особо, реакционные смеси перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в атмосфере азота. Если растворы были "осушены", для этого, как правило, использовали осушающий агент, такой как Na₂SO₄ или MgSO₄. Если смеси, растворы и экстракты были "концентрированы", то обычно их концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении. Реакции в условиях микроволнового излучения проводили в инициаторе Biotage или приборе SEM Corporation Discover. Гидрирование устройства для гидрогенизации на H-cube проводили пропусканьем растворителей, содержащих реагент, через картридж катализатора на аппарате гидрирования H-cube при давлении от 15 до 100 бар и при скорости потока от 1 до 30 мл/мин.

Нормально-фазовую колоночную хроматографию на силикагеле (СГК) проводили на силикагеле (SiO₂) с использованием предварительно упакованных картриджей, элюируя с 2 М NH₃/MeOH в CH₂Cl₂, если не указано иное.

Препаративную обращенно-фазовую высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили с помощью системы Agilent на колонке Xterra Prep RP₁₈ (5 мкм, 30×100 мм или 50×150 мм) с градиентом 10-99% ацетонитрила/воды (20 mM NH₄OH) в течение 12-18 мин при скорости потока 30 или 80 мл/мин, если не указано иное.

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

Спектры ЯМР (NMR) были получены на спектрометрах Bruker, модель DRX. Ниже приведен формат представления данных ¹H ЯМР: химический сдвиг в миллионных долях в сторону слабого поля от сигнала, используемого в качестве стандарта тетраметилсилана (мультиплетность, константа спин-спинового взаимодействия J в герцах, интеграл).

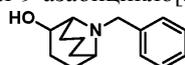
Условное обозначение (±) или R/S указывает, что продукт является рацемической смесью энантиомеров и/или диастереомеров. Например, условное обозначение (2S,3R) указывает на то, что стереохимия изображенного продукта основана на известной стереохимической структуре подобных соединений и/или реакций. Например, условное обозначение (2S*,3R*) указывает на то, что продукт является чистым и единственным диастереомером, однако абсолютная стереохимическая структура не установлена и показана относительная стереохимическая структура.

Химические названия были получены с помощью ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., г. Кембридж, штат Массачусетс, США).

В настоящем документе используются следующие сокращения.

Термин	Акронимы/Аббревиатуры
Высокоэффективная жидкостная хроматография	ВЭЖХ
Тетрагидрофуран	ТГФ
Трет-бутилкарбамоил	Бок, БОК
Дихлорметан	ДХМ
Трифторуксусная кислота	ТФК
<i>N,N</i> -диметилформаид	ДМФ
Метанол	MeOH
Этанол	EtOH
Ацетонитрил	ACN или MeCN
Уксусноэтиловый эфир	EtOAc или EA
Триэтиламин	ТЭА
Бензотриазол-1-илокси-трис (диметиламино) фосфонийгексафторфосфат	БОР
Диметилсульфоксид	ДМСО
Колоночная флэш-хроматография	КФХ
Бис (триметилсилил) амид лития	БТМСФЛ
Диметиламинопиридин	ДМАП
Время удерживания	R_t

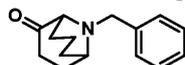
Промежуточное соединение 1. 9-Бензил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-2-ол



К раствору хлорида ртути(II) (0,59 г, 2,16 ммоль) в ТГФ (3 мл) и воде (3 мл) добавляли (*Z*)-8-(бензиламино)циклоокт-4-энол (0,50 г, 2,16 ммоль) и помещивали реакционную смесь при комнатной температуре на протяжении ночи. Данную реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли 3 М NaOH (3 мл) с последующим добавлением NaBH_4 (0,09 мг, 2,38 ммоль) в 3 М NaOH (2,1 мл) и позволяли реакционной смеси нагреться до комнатной температуры, помешивая в течение 3 ч. Затем в смесь добавили солевой раствор (10 мл) и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Для получения 9-бензил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-2-ола (0,35 г) органические слои соединяли, высушивали с Na_2SO_4 , концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40-100% этилацетатом в гексанах).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,38-7,24 (м, 4H), 7,25-7,16 (м, 1H), 4,56 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,85 (д, $J=3,9$ Гц, 2H), 2,66-2,60 (м, 1H), 2,57 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 2,04-1,61 (м, 7H), 1,61-1,49 (м, 3H), 1,34-1,24 (м, 1H).

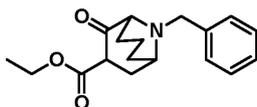
Промежуточное соединение 2. 9-Бензил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-2-он



К раствору оксалилхлорида (0,11 мл, 1,30 ммоль) в ДХМ (30 мл) при температуре -78°C добавили ДМСО (0,19 мл; 2,59 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. 9-Бензил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-2-ол (0,20 г, 0,87 ммоль) добавляли по капле в ДХМ и помешивали реакционную смесь в течение 30 мин при температуре -78°C. Добавляли триэтиламин (0,72 мл, 5,19 ммоль) и давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры, помешивая на протяжении ночи. Затем в реакционную смесь добавили воду (30 мл) и экстрагировали ее ДХМ (3×30 мл). Для получения 9-бензил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-2-она (0,20 мг) органические слои соединяли, промывали насыщенным водным NaHCO_3 , высушивали с Na_2SO_4 , концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетатом в гексанах).

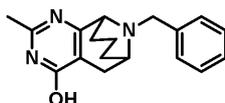
^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,31 (д, $J=4,4$ Гц, 4H), 7,26-7,21 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 1H), 3,03-2,95 (м, 2H), 2,64-2,56 (м, 1H), 2,45-2,34 (м, 2H), 1,97-1,88 (м, 1H), 1,87-1,78 (м, 1H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,61-1,53 (м, 2H), 1,51-1,41 (м, 2H).

Промежуточное соединение 3. Этил-9-бензил-2-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат



К раствору 9-бензил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-2-она (1,80 г, 7,85 ммоль) в ТГФ (50 мл) при температуре -78°C добавляли 1,06 М БТМСФЛ (8,89 мл, 9,42 ммоль) и помешивали реакционную смесь в течение 30 мин. По каплям добавляли этилцианоформат (1,00 мл, 10,20 ммоль) в ТГФ (5 мл) и помешивали реакционную смесь в течение 2 ч при температуре -78°C . Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (20 мл), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Для получения этил-9-бензил-2-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (2,03 г) органические слои соединяли, промывали солевым раствором, высушивали с Na_2SO_4 , концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетатом в гексанах).

Промежуточное соединение 4. 11-Бензил-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]-пиримидин-4-ол

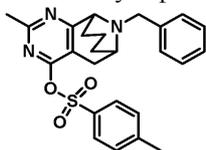


К раствору 9-бензил-2-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (2,00 г, 6,64 ммоль) в этаноле (7 мл) добавляли гидрохлорид ацетамида (2,07 г, 21,67 ммоль) с последующим добавлением 0,5 М этоксида натрия (10,34 мл, 5,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и растворяли образовавшийся остаток в ДХМ (10 мл) и воде (10 мл). рН снятой водной фазы довели до рН 6 и экстрагировали с помощью 5% раствора ДХМ (4×10 мл). Для получения 11-бензил-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-

эпиминциклоокта[d]пиримидин-4-ола (0,35 г) органические слои соединяли, высушивали с Na_2SO_4 , концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-15% MeOH в ДХМ).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 12,40-12,13 (с, 1H), 7,42-7,16 (м, 5H), 3,62-3,53 (м, 1H), 3,54-3,46 (м, 1H), 3,40-3,35 (с, 1H), 3,17-3,05 (с, 1H), 2,72-2,60 (м, 1H), 2,28-2,19 (с, 3H), 2,13-2,02 (д, $J=18,5$ Гц, 1H), 1,85-1,72 (м, 3H), 1,60-1,47 (м, 2H), 1,46-1,36 (д, $J=13,6$ Гц, 1H).

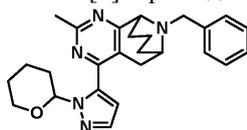
Промежуточное соединение 5. 11-Бензил-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-4-ил-4-метилбензолсульфонат



К раствору 11-бензил-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-4-ола (0,24 г, 0,81 ммоль) в ДХМ (10 мл) при температуре 0°C добавляли *p*-толуолсульфонилхлорид (0,17 г, 0,89 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0,34 мл, 2,44 ммоль) и ДМАП (0,99 мг, 0,01 ммоль). Реакционной смеси дали прогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Для получения 11-бензил-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-4-ил-4-метилбензолсульфоната (0,21 г) реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетатом в гексанах).

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 8,02-7,96 (м, 2H), 7,55-7,50 (м, 2H), 7,34-7,19 (м, 5H), 3,71-3,61 (м, 1H), 3,60-3,54 (м, 1H), 3,52-3,45 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 2,96-2,88 (м, 1H), 2,45 (д, $J=8,6$ Гц, 6H), 2,30 (д, $J=18,3$ Гц, 1H), 1,96-1,86 (м, 1H), 1,86-1,76 (м, 1H), 1,59-1,46 (м, 2H), 1,43-1,35 (м, 1H), 1,02-0,83 (м, 1H).

Промежуточное соединение 6. 11-Бензил-2-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин

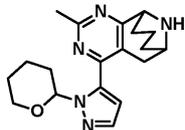


К раствору 11-бензил-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-4-ил-4-метилбензолсульфоната (0,21 г, 0,46 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли пинаколовый эфир 1-(2-(тетрагидропиранил)-1H-пиразол-5-борной кислоты) (0,30, 1,07 ммоль), тетраakis-(трифенилфосфин)-палладий (0,06 г, 0,05 ммоль) и карбонат натрия (0,17 г, 1,60 ммоль). Сквозь реакционную смесь барботировали слабый поток азота на протяжении 30 мин. Реакционный сосуд запечатывали и реакционную смесь нагревали до температуры 100°C в течение 17 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали соляным раствором (30 мл). Для получения 11-бензил-2-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-

эпиминциклоокта[d]пиримидина (0,19 г) органический слой высушивали с Na_2SO_4 , концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетатом в гексанах).

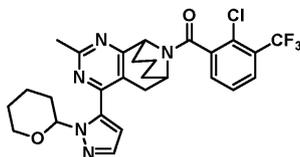
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,67-7,61 (м, 1H), 7,37-7,20 (м, 5H), 6,80-6,73 (м, 1H), 5,64-5,49 (м, 1H), 3,78-3,44 (м, 3H), 3,42-3,34 (м, 1H), 3,31-3,22 (м, 1H), 3,21-3,07 (м, 2H), 2,96-2,84 (м, 1H), 2,60 (д, $J=2,1$ Гц, 3H), 2,45-2,15 (м, 2H), 2,03-1,76 (м, 4H), 1,69-1,52 (м, 2H), 1,52-1,35 (м, 4H).

Промежуточное соединение 7. 2-Метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин



К раствору 11-бензил-2-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидина (185 мг, 0,43 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 10% палладий на углероде (Pd/C, 9 мг) и помешивали реакционную смесь при комнатной температуре и водородной атмосфере в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через пластину целита, концентрировали и использовали без дополнительной очистки.

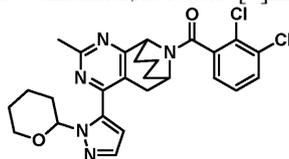
Промежуточное соединение 8. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



К раствору 2-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидина (75 мг, 0,22 ммоль) в ДХМ при температуре 0°C добавляли 2-хлор-3-(трифторметил)бензоилхлорид (64 мг, 0,27 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0,09 мл, 0,66 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Для получения (2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанона реакционную смесь концентрировали на силикагель и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетатом в гексанах).

МС (ИЭР): расч. масса для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 545,18; m/z по результатам анализа 546,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

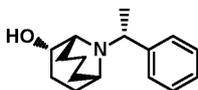
Промежуточное соединение 9. (2,3-Дихлорфенил)(2-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



Промежуточное соединение 9 было получено способом, аналогичным промежуточному соединению 8, с применением 2,3-дихлорбензоилхлорида вместо 2-хлор-3-(трифторметил)бензоилхлорида.

МС (ИЭР): расч. масса для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 511,15; m/z по результатам анализа 512,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

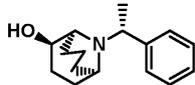
Промежуточное соединение 10. (1R,2S,5S)-9-((R)-1-Фенилэтил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-2-ол



Промежуточное соединение 10 было получено способом, аналогичным промежуточному соединению 1, с применением (1S,8S,Z)-8-(((R)-1-фенилэтил)амино)циклоокт-4-энола вместо (Z)-8-(бензиламино)циклоокт-4-энола.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,38-7,24 (м, 4H), 7,23-7,14 (м, 1H), 4,46 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,17-4,08 (м, 1H), 3,73-3,63 (м, 1H), 2,94 (с, 1H), 2,58-2,51 (м, 1H), 1,97-1,47 (м, 10H), 1,21-1,12 (м, 3H).

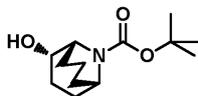
Промежуточное соединение 11. (1R,2S,5S)-9-((R)-1-Фенилэтил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-2-ол



Промежуточное соединение 11 было получено способом, аналогичным промежуточному соединению 1, с применением (1R,8R,Z)-8-(((R)-1-фенилэтил)амино)циклоокт-4-энола вместо (Z)-8-(бензиламино)циклоокт-4-энола.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,38-7,24 (м, 4H), 7,23-7,14 (м, 1H), 4,46 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,17-4,08 (м, 1H), 3,73-3,63 (м, 1H), 2,94 (с, 1H), 2,58-2,51 (м, 1H), 1,97-1,47 (м, 10H), 1,21-1,12 (м, 3H).

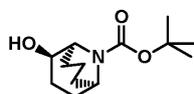
Промежуточное соединение 12. (1R,2S,5S)-трет-Бутил-2-гидрокси-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат



К раствору (1R,2S,5S)-9-((R)-1-фенилэтил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-2-ола (5,36 г, 21,55 ммоль) в метаноле (300 мл) добавляли 10% Pd/C (2,3 г), реакционную смесь помещали в водородную атмосферу и помешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли БОК-ангидрид (5,61 мл, 26,21 ммоль) и помешивали реакционную смесь в течение 5 ч. Для получения (1R,2S,5S)-трет-бутил-2-гидрокси-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата (4,1 г) реакционную смесь фильтровали через пластину целита, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-30% этилацетатом в гексанах).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,99-4,89 (м, 1H), 4,06-3,87 (м, 2H), 3,67-3,53 (м, 1H), 1,99-1,41 (м, 10H), 1,39 (д, $J=1,0$ Гц, 9H).

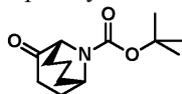
Промежуточное соединение 13. (1S,2R,5R)-трет-Бутил-2-гидрокси-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат



Промежуточное соединение 13 было получено способом, аналогичным промежуточному соединению 12, с применением (1S,2R,5R)-9-((R)-1-фенилэтил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-2-ола вместо (1R,2S,5S)-9-((R)-1-фенилэтил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-2-ола.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,99-4,89 (м, 1H), 4,06-3,87 (м, 2H), 3,67-3,53 (м, 1H), 1,99-1,41 (м, 10H), 1,39 (д, $J=1,0$ Гц, 9H).

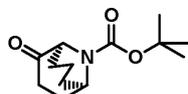
Промежуточное соединение 14. (1R,5S)-трет-Бутил-2-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат



К раствору оксалилхлорида (2,31 мл, 26,91 ммоль) в ДХМ (180 мл) при температуре -78°C добавили ДМСО (3,85 мл; 53,83 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. (1R,2S,5S)-трет-Бутил-2-гидрокси-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат (4,33 г, 17,94 ммоль) добавляли по капле в ДХМ (10 мл) и помешивали реакционную смесь в течение 30 мин при температуре -78°C . Добавляли триэтиламин (14,96 мл, 107,65 ммоль) и давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры, помешивая на протяжении ночи. Затем в реакционную смесь добавили воду (50 мл) и экстрагировали ее ДХМ (3×50 мл). Для получения (1R,5S)-трет-бутил-2-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата (4,50 г) органические слои соединяли, промывали насыщенным водным NaHCO_3 , высушивали с Na_2SO_4 , концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетатом в гексанах).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 4,42 (д, $J=17,9$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J=22,7$ Гц, 1H), 2,42-2,23 (м, 3H), 1,79 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 1,73-1,20 (м, 15H).

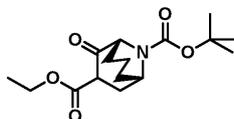
Промежуточное соединение 15. (1R,5S)-трет-Бутил-2-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат



Промежуточное соединение 15 было получено способом, аналогичным промежуточному соединению 14, с применением (1S,2R,5R)-9-((R)-1-фенилэтил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-2-ола вместо (1R,2S,5S)-9-((R)-1-фенилэтил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-2-ола.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 4,42 (д, $J=17,9$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J=22,7$ Гц, 1H), 2,42-2,23 (м, 3H), 1,79 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 1,73-1,20 (м, 15H).

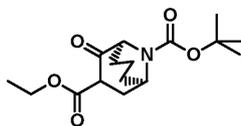
Промежуточное соединение 16. (1R,5S)-9-трет-Бутил-3-этил-2-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3,9-дикарбоксилат



К раствору (1R,5S)-трет-бутил-2-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата (4,10 г, 17,13 ммоль) в ТГФ (200 мл) при температуре -78°C добавляли 1,06 М БТМСФЛ в ТГФ (19,40 мл,

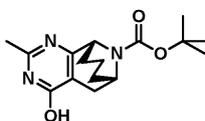
20,56 ммоль) и помешивали реакционную смесь при температуре -78°C в течение 30 мин. По каплям добавляли этилцианоформат (2,18 мл, 22,27 ммоль) в ТГФ (10 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 5 ч. Добавили насыщенный водный раствор NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали реакционную смесь с помощью EtOAc (3×50 мл). Для получения (1R,5S)-9-трет-бутил-3-этил-2-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3,9-дикарбоксилата (3,8 г) органические слои соединяли, промывали соевым раствором, высушивали, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетатом в гексанах).

Промежуточное соединение 17. (1S,5R)-9-трет-Бутил-3-этил-2-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3,9-дикарбоксилат



Промежуточное соединение 17 было получено способом, аналогичным для промежуточного соединения 16, с применением (1S,5R)-трет-бутил-2-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата вместо (1R,5S)-трет-бутил-2-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата.

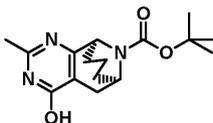
Промежуточное соединение 18: (6S,10R)-трет-бутил 4-гидрокси-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат



К раствору (1R,5S)-9-трет-бутил-3-этил-2-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3,9-дикарбоксилата (2,75 г, 8,83 ммоль) в этаноле (13 мл) добавляли ацетамида гидрохлорид (2,53 г, 26,50 ммоль) с последующим добавлением 21% этоксида натрия (9,89 мл) и нагревали реакционную смесь до кипения с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и сконцентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ДХМ (100 мл) и воде (100 мл) и доводили pH водного слоя до pH 6. Органический слой собрали, водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (5×30 мл). Для получения (6S,10R)-трет-бутил-4-гидрокси-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата (2,16 г) органические слои собирали, высушивали, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (30-100% EtOAc в гексанах).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 4,68 (д, $J=17,0$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J=16,5$ Гц, 1H) 2,64 (д, $J=17,4$ Гц, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,95-1,02 (м, 15H).

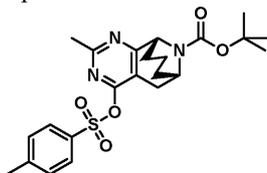
Промежуточное соединение 19. (6R,10S)-трет-Бутил 4-гидрокси-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат



Промежуточное соединение 19 было получено способом, аналогичным промежуточному соединению 18, с применением (1S,5R)-9-трет-бутил-3-этил-2-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3,9-дикарбоксилата вместо (1R,5S)-9-трет-бутил-3-этил-2-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3,9-дикарбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 4,68 (д, $J=17,0$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J=16,5$ Гц, 1H) 2,64 (д, $J=17,4$ Гц, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,97-1,06 (м, 15H).

Промежуточное соединение 20. (6S,10R)-трет-Бутил 2-метил-4-(тосилокси)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат

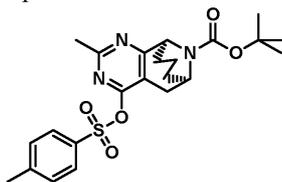


К раствору (6S,10R)-трет-бутил-4-гидрокси-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата (2,70 г, 8,84 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0°C добавляли п-толуолсульфонилхлорид (1,85 г, 9,73 ммоль), триэтиламин (3,69 мл, 26,53 ммоль) и ДМАП (10 мг). Реакционной смеси дали прогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Для получения (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(тосилокси)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата (3,8 г) реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетатом в гексанах).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,99 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,97 (д, $J=10,3$ Гц, 1H),

4,52 (с, 1H), 3,00-2,85 (м, 1H), 2,57-2,36 (м, 10H), 1,82-1,57 (м, 4H), 1,38 (с, 8H), 1,14-0,89 (м, 1H).

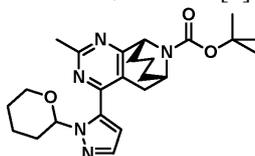
Промежуточное соединение 21. (6R,10S)-трет-Бутил 2-метил-4-(тосилокси)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат



Промежуточное соединение 21 было получено способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 20, с применением (6R,10S)-трет-бутил-4-гидрокси-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата вместо (6S,10R)-трет-бутил-4-гидрокси-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 2H), 4,97 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 3,00-2,85 (м, 1H), 2,57-2,36 (м, 10H), 1,82-1,57 (м, 4H), 1,38 (с, 8H), 1,14-0,89 (м, 1H).

Промежуточное соединение 22. (6S,10R)-трет-Бутил 2-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат

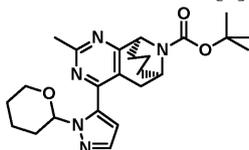


К раствору (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(тосилокси)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата (1,00 г, 2,18 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (4 мл) добавляли пинаколовый эфир 1-(2-тетрагидропиранил)-1H-пиразол-5-борной кислоты (1,41, 5,07 ммоль), тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,50 г, 0,44 ммоль) и карбонат натрия (0,80 г, 7,60 ммоль). Сквозь реакционную смесь барботировали слабый поток азота на протяжении 30 мин.

Реакционный сосуд запечатывали и реакционную смесь нагревали до температуры 100°C в течение 17 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (60 мл) и промывали соляным раствором (30 мл). Для получения (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата (0,90 г) органический слой высушивали с Na₂SO₄, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетатом в гексанах).

МС (ИЭР): расчетная масса для C₂₄H₃₃N₅O₃ 439,6; m/z по результатам анализа 440,3 [M+H]⁺.

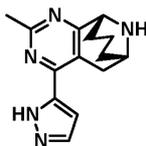
Промежуточное соединение 23. (6R,10S)-трет-Бутил 2-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат



Пример 23 был получен способом, аналогичным для примера 22, в котором (6R,10S)-трет-бутил-2-метил-4-(тосилокси)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат использовали вместо (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата.

МС (ИЭР): расчетная масса для C₂₄H₃₃N₅O₃ 439,6; m/z по результатам анализа 440,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 24. (6S,10R)-2-Метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин

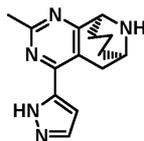


К раствору (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата (1,50 г, 3,41 ммоль) в метаноле (54 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (4,27 мл, 17,06 ммоль) и помешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Для получения (6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидина, который использовали без дополнительной очистки, реакционную смесь концентрировали.

МС (ИЭР): расчетная масса для C₁₄H₁₇N₅; 255,3; m/z по результатам анализа 256,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 25. (6R,10S)-2-Метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-

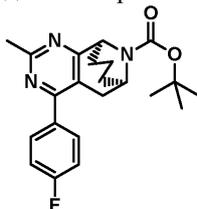
эпиминциклоокта[d]пиримидин



Промежуточное соединение 25 было получено способом, аналогичным для промежуточного соединения 24, в котором (6R,10S)-трет-бутил-2-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат использовали вместо (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата.

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{14}H_{17}N_5$ 255,3; m/z по результатам анализа 256,1 $[M+H]^+$.

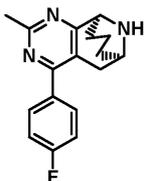
Промежуточное соединение 26. (6R,10S)-трет-Бутил 4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат



Промежуточное соединение 26 было получено способом, аналогичным для промежуточного соединения 22, в котором 4-фторфенилборную кислоту использовали вместо пинаколового эфира 1-(2-тетрагидропиранил)-1H-пиразол-5-борной кислоты.

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{26}FN_3O_2$ 383,5; m/z по результатам анализа 384,2 $[M+H]^+$.

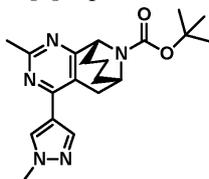
Промежуточное соединение 27. (6R,10S)-4-(4-Фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин



К раствору (6R,10S)-трет-бутил-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата (0,42 г, 10,9 ммоль) в метаноле (9,6 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (5,4 мл, 21,75 ммоль) и помешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Для получения (6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидина (0,31 г) реакционную смесь концентрировали.

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{17}H_{18}FN_3$ 283,5; m/z по результатам анализа 284,2 $[M+H]^+$.

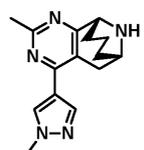
Промежуточное соединение 28. (6S,10R)-трет-Бутил 2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат



Промежуточное соединение 28 синтезировали способом, аналогичным для промежуточного соединения 22, в котором 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол использовали вместо пинаколового эфира 1-(2-тетрагидропиранил)-1H-пиразол-5-борной кислоты.

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{20}H_{27}N_5O_2$ 369,5; m/z по результатам анализа 370,2 $[M+H]^+$.

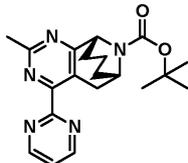
Промежуточное соединение 29. (6S,10R)-2-Метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин



Промежуточное соединение 29 было получено способом, аналогичным для промежуточного соединения 24, в котором (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат использовали вместо (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]-

пиримидин-11-карбоксилата.

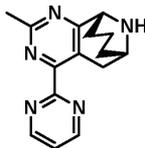
Промежуточное соединение 30. (6S,10R)-трет-Бутил 2-метил-4-(пиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат



К раствору (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(тосилокси)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата (64 мг, 0,06 ммоль) в диметоксиэтане (7,4 мл) добавляли йодид меди (10,6 мг, 0,06 ммоль) и 2-(трибутилстаннил)пиримидин (0,45 мл, 1,33 ммоль) и сквозь реакционную смесь барботировали азот в течение 30 мин. Реакционный сосуд герметизировали и нагревали при температуре 115°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили с помощью этилацетата (20 мл) и воды (20 мл) и добавляли фторид калия (50 мас.% на целите). Полученную смесь помешивали в течение 1 ч, фильтровали через пластину целита и экстрагировали с помощью этилацетата (2×30 мл). Для получения (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(пиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата (333 мг) органические слои соединяли, высушивали с Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-20% MeOH в этилацетате).

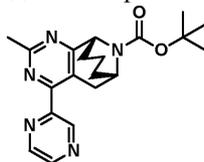
МС (ИЭР): расчетная масса для C₂₀H₂₅N₅O₂ 367,5; m/z по результатам анализа 368,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 31. (6S,10R)-2-Метил-4-(пиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин



Промежуточное соединение 31 было получено способом, аналогичным для промежуточного соединения 24, в котором (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(пиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат использовали вместо (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пирозол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата.

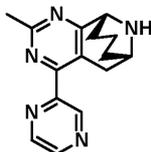
Промежуточное соединение 32. (6S,10R)-трет-Бутил 2-метил-4-(пиразин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат



Промежуточное соединение 32 было получено способом, аналогичным для промежуточного соединения 30, в котором 2-(трибутилстаннил)пиразин использовали вместо 2-(трибутилстаннил)пиримидина.

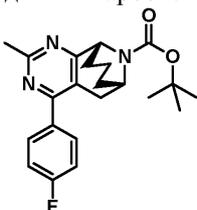
МС (ИЭР): расчетная масса для C₂₀H₂₅N₅O₂ 367,5; m/z по результатам анализа 368,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 32. (6S,10R)-2-Метил-4-(пиразин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин



Промежуточное соединение 32 было получено способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 24, в котором (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(пиразин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат использовали вместо (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пирозол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата.

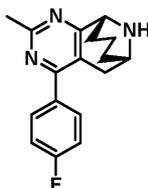
Промежуточное соединение 33. (6S,10R)-трет-Бутил 4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат



Промежуточное соединение 33 было получено способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 22, в котором 4-фторфенилборную кислоту использовали вместо пинаколового эфира 1-(2-тетрагидропиранил)-1Н-пиразол-5-борной кислоты.

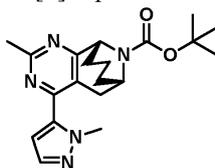
МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{20}H_{25}N_5O_2$ 367,5; m/z по результатам анализа 368,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 34. (6S,10R)-4-(4-Фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин



Промежуточное соединение 34 было получено способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 24, в котором (6S,10R)-трет-бутил-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат использовали вместо (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата.

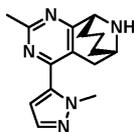
Промежуточное соединение 35. (6S,10R)-трет-Бутил 2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат



Промежуточное соединение 35 было получено способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 22, в котором пинаколовый эфир 1-метил-1Н-пиразол-5-борной кислоты использовали вместо пинаколового эфира 1-(2-тетрагидропиранил)-1Н-пиразол-5-борной кислоты.

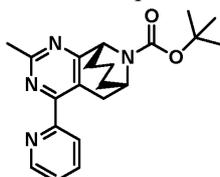
МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{20}H_{27}N_5O_2$ 369,5; m/z по результатам анализа 370,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 36. (6S,10R)-2-Метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин



Промежуточное соединение 36 было получено способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 24, в котором (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат использовали вместо (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата.

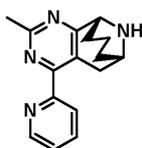
Промежуточное соединение 37. (6S,10R)-трет-Бутил 2-метил-4-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат



Промежуточное соединение 37 было получено способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 30, в котором 2-(трибутилстаннил)пиридин использовали вместо 2-(трибутилстаннил)пиримидина.

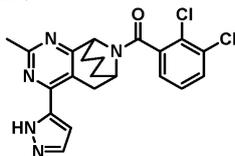
МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{21}H_{26}N_4O_2$ 366,5; m/z по результатам анализа 367,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 38. (6S,10R)-2-Метил-4-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин



Промежуточное соединение 38 было получено способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения 24, в котором (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилат использовали вместо (6S,10R)-трет-бутил-2-метил-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-карбоксилата.

Пример 1. (2,3-Дихлорфенил)(2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанол

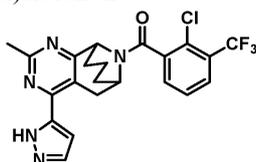


К раствору (2,3-дихлорфенил)(2-метил-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанола (96,7 мг, 0,189 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли триэтилсилан (0,09 мл, 0,57 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,07 мл, 0,94 ммоль) и помешивали реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавили ДХМ (20 мл) и промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл). Для получения (2,3-дихлорфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанола (55 мг, 81%) органический слой высушивали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (КФХ) (0-100 этилацетатом на гексанах).

МС (ИЭР): расчетная масса для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{ON}_5$ 428,3; m/z по результатам анализа 428,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,159$ мин при 254 нм.

Пример 2. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанол

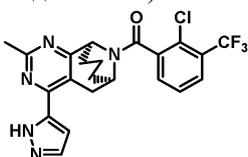


Пример 2 был получен способом, аналогичным для примера 1, в котором (2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанол использовали вместо (2,3-дихлорфенил)(2-метил-4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанола (73 мг, 76%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{ON}_5$ 461,9; m/z по результатам анализа 462,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,202$ мин при 254 нм.

Пример 3. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)((6R,10S)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанол



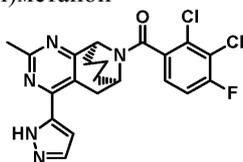
К суспензии (6R,10S)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидина (84,2 мг, 0,33 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ВОР (175,1 мг, 0,40 ммоль), 2-хлор-3-трифторметилбензойную кислоту (74,1 мг, 0,33 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0,37 мл, 2,64 ммоль) и помешивали реакционную смесь на протяжении ночи при

комнатной температуре. Для получения (2-хлор-3-(трифторметил)фенил)((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанона (106 мг, 69%) реакционную смесь очищали прямым способом с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-100 этилацетатом на гексанах).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{19}ClF_3ON_5$ 461,8; m/z по результатам анализа 462,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% ACN в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,185$ мин при 254 нм.

Пример 4. (2,3-Дихлор-4-фторфенил)((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

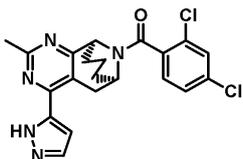


Пример 4 был получен способом, аналогичным для примера 3, с заменой 2,3-дихлор-4-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (61 мг, 55%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{21}H_{18}Cl_2FON_5$ 446,3; m/z по результатам анализа 446,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% ACN в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,171$ мин при 254 нм.

Пример 5. (2,4-Дихлорфенил)((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

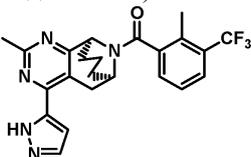


Пример 5 был получен способом, аналогичным для примера 3, с заменой 2,4-дихлорбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (66 мг, 62%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{21}H_{19}Cl_2ON_5$ 428,3; m/z по результатам анализа 428,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% ACN в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,109$ мин при 254 нм.

Пример 6. (2-Метил-3-(трифторметил)фенил)((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

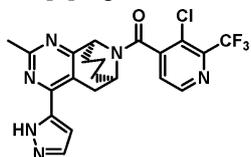


Пример 6 был получен способом, аналогичным для примера 3, с заменой 2-метил-3-(трифторметил)бензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (59 мг, 53%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{23}H_{22}F_3ON_5$ 441,4; m/z по результатам анализа 442,2 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% ACN в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,222$ мин при 254 нм.

Пример 7. (3-Хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

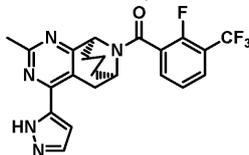


Пример 7 был получен по способу, аналогичному для примера 3, с заменой 3-хлор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (17 мг, 14%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{21}H_{18}ClF_3ON_6$ 462,8; m/z по результатам анализа 463,2 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,166$ мин при 254 нм.

Пример 8. (2-Фтор-3-(трифторметил)фенил)((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

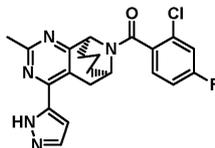


Пример 8 был получен по способу, аналогичному описанному в примере 3, с использованием 2-фтор-3-(трифторметил) бензойной кислоты вместо 2-хлор-3-(трифторметил) бензойной кислоты (54 мг, 49%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{19}F_4ON_5$ 445,4; m/z по результатам анализа 446,2 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,198$ мин при 254 нм.

Пример 9. (2-Хлор-4-фторфенил)((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

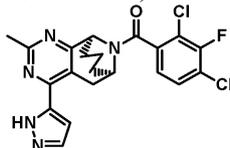


Пример 9 был получен способом, аналогичным для примера 3, с заменой 2-хлор-4-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (58 мг, 56%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{21}H_{19}ClFON_5$ 411,8; m/z по результатам анализа 412,2 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,109$ мин при 254 нм.

Пример 10. (2,4-Дихлор-3-фторфенил)((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

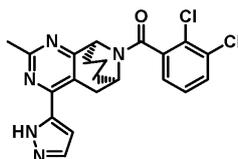


Пример 10 был получен способом, аналогичным для примера 3, с заменой 2,4-дихлор-3-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (51 мг, 46%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{21}H_{18}Cl_2FON_5$ 446,3; m/z по результатам анализа 448,2 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,227$ мин при 254 нм.

Пример 11. (2,3-Дихлорфенил)((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



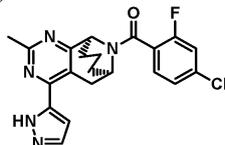
Пример 11 был получен способом, аналогичным для примера 3, с заменой 2,3-дихлорбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (58 мг, 54%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{21}H_{19}Cl_2ON_5$ 428,3.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем вы-

держивали при 99% ACN в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_f=1,170$ мин при 254 нм.

Пример 12. (4-Хлор-2-фторфенил)((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанол

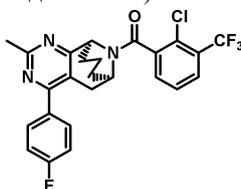


Пример 12 был получен способом, аналогичным для примера 3, с заменой 2-фтор-4-хлорбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (72 мг, 70%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{21}H_{19}ClFON_5$ 411,8; m/z по результатам анализа 412,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% ACN в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_f=1,160$ мин при 254 нм.

Пример 13. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанол

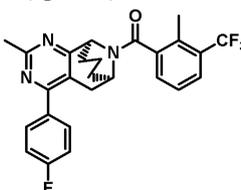


Пример 13 был получен способом, аналогичным для примера 3, в котором (6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин использовали вместо (6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидина (47 мг, 53%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{25}H_{20}ClF_4ON_3$ 489,9; m/z по результатам анализа 490,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% ACN в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_f=1,1448$ мин при 254 нм.

Пример 14. ((6R,10S)-4-(4-Фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)(2-метил-3-(трифторметил)фенил)метанол

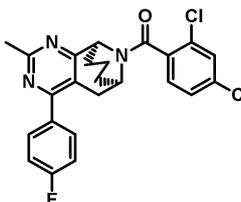


Пример 14 был получен способом, аналогичным для примера 3, с заменой 2-метил-3-(трифторметил)бензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (27 мг, 31%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{26}H_{23}F_4ON_3$ 469,4; m/z по результатам анализа 470,2 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% ACN в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_f=1,459$ мин при 254 нм.

Пример 15. (2,4-Дихлорфенил)((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанол

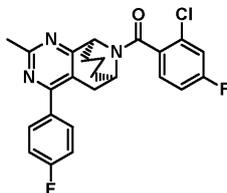


Пример 15 был получен способом, аналогичным для примера 14, с заменой 2,4-дихлорбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил) бензойной кислотой (42 мг, 51%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{24}H_{20}Cl_2FON_3$ 456,3; m/z по результатам анализа 458,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% ACN в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,434$ мин при 254 нм.

Пример 16. (2-Хлор-4-фторфенил)((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

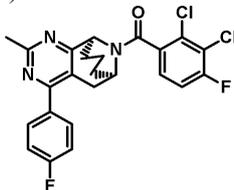


Пример 16 был получен способом, аналогичным для примера 14, с заменой 2-хлор-4-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (28 мг, 36%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{24}H_{20}ClF_2ON_3$ 439,9; m/z по результатам анализа 440,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% ACN в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,351$ мин при 254 нм.

Пример 17. (2,3-Дихлор-4-фторфенил)((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



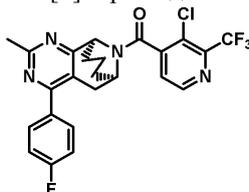
Пример 17 был получен способом, аналогичным для примера 14, с заменой 2,4-дихлор-3-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-

(трифторметил) бензойной кислотой (36 мг, 42%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{24}H_{19}Cl_2F_2ON_3$ 474,3; m/z по результатам анализа 474,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% ACN в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,443$ мин при 254 нм.

Пример 18. (3-Хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6R,10S)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

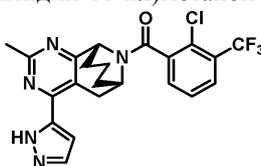


Пример 18 был получен по способу, аналогичному для примера 14, с заменой 3-хлор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (37 мг, 42%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{24}H_{19}ClF_4ON_4$ 490,8; m/z по результатам анализа 491,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% ACN в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,359$ мин при 254 нм.

Пример 19. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



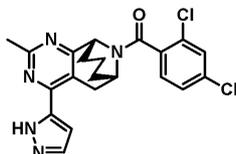
Пример 19 был получен способом, аналогичным для примера 3, в котором (6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин использовали вместо (6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидина

(11 мг, 8,6%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{19}ClF_3ON_5$ 461,8; m/z по результатам анализа 462,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью ЖХМС системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-100% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,5 мин, затем выдерживали при 100% АСН в течение 0,5 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). Для масс-обнаружения использовали анализатор Agilent G1956В при ионизации методом электрораспыления (ИЭР) с детектором качества сигнала (SQD) в позитивном режиме с диапазоном сканирования 110-750 единиц атомной массы. $R_t=1,150$ мин при 254 нм.

Пример 20. (2,4-Дихлорфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

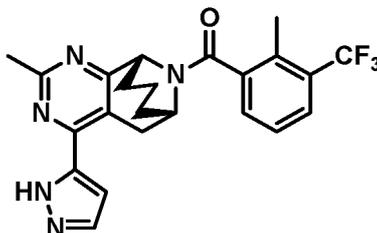


Пример 20 был получен способом, аналогичным для примера 19, с заменой 2,4-дихлорбензойной кислоты 2-хлор-3-

(трифторметил)бензойной кислотой (33 мг, 27%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{21}H_{19}Cl_2ON_5$ 428,3; m/z по результатам анализа 428,1 $[M+H]^+$. Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-100% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,5 мин, затем выдерживали при 100% АСН в течение 0,5 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). Для масс-обнаружения использовали анализатор Agilent G1956В при ионизации методом электрораспыления (ИЭР) с детектором качества сигнала (SQD) в позитивном режиме с диапазоном сканирования 110-750 единиц атомной массы. $R_t=1,138$ мин при 254 нм.

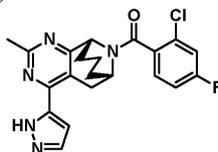
Пример 21. (2-Метил-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



Пример 21 был получен способом, аналогичным для примера 19, с заменой 2-метил-3-(трифторметил)бензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (25 мг, 20%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{23}H_{22}F_3ON_5$ 441,4; m/z по результатам анализа 442,2 $[M+H]^+$. Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-100% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,5 мин, затем выдерживали при 100% АСН в течение 0,5 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). Для масс-обнаружения использовали анализатор Agilent G1956В при ионизации методом электрораспыления (ИЭР) с детектором качества сигнала (SQD) в позитивном режиме с диапазоном сканирования 110-750 единиц атомной массы. $R_t=1,158$ мин при 254 нм.

Пример 22. (2-Хлор-4-фторфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

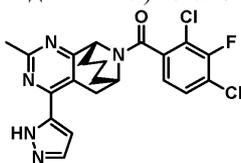


Пример 22 был получен способом, аналогичным для примера 19, с заменой 2-хлор-4-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (32 мг, 27%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{21}H_{19}FClON_5$ 411,8; m/z по результатам анализа 412,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-100% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,5 мин, затем выдерживали при 100% АСН в течение 0,5 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). Для масс-обнаружения использовали анализатор Agilent G1956В при ионизации методом электрораспыления (ИЭР) с детектором качества сигнала (SQD) в позитивном режиме с диапазоном сканирования 110-750 единиц атомной массы. $R_t=1,054$ мин при 254 нм.

Пример 23. (2,4-Дихлор-3-фторфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

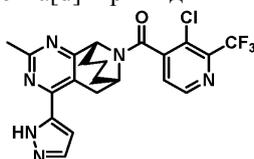


Пример 23 был получен способом, аналогичным для примера 19, с заменой 2,4-дихлор-3-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (33 мг, 27%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{21}H_{18}FCl_2ON_5$ 446,3; m/z по результатам анализа 446,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-100% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,5 мин, затем выдерживали при 100% АСН в течение 0,5 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). Для масс-обнаружения использовали анализатор Agilent G1956В при ионизации методом электрораспыления (ИЭР) с детектором качества сигнала (SQD) в позитивном режиме с диапазоном сканирования 110-750 единиц атомной массы. $R_t=1,164$ мин при 254 нм.

Пример 24. (3-Хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

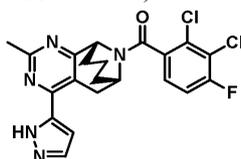


Пример 24 был получен по способу, аналогичному для примера 19, с заменой 3-хлор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (25 мг, 19%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{21}H_{18}ClF_3ON_6$ 462,8; m/z по результатам анализа 463,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-100% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,5 мин, затем выдерживали при 100% АСН в течение 0,5 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). Для масс-обнаружения использовали анализатор Agilent G1956В при ионизации методом электрораспыления (ИЭР) с детектором качества сигнала (SQD) в позитивном режиме с диапазоном сканирования 110-750 единиц атомной массы. $R_t=1,102$ мин при 254 нм.

Пример 25. (2,3-Дихлор-4-фторфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

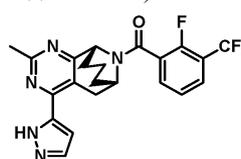


Пример 25 был получен способом, аналогичным для примера 19, с заменой 2,3-дихлор-4-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (27 мг, 21%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{21}H_{18}Cl_2FON_5$ 446,3; m/z по результатам анализа 446,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-100% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,5 мин, затем выдерживали при 100% АСН в течение 0,5 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). Для масс-обнаружения использовали анализатор Agilent G1956В при ионизации методом электрораспыления (ИЭР) с детектором качества сигнала (SQD) в позитивном режиме с диапазоном сканирования 110-750 единиц атомной массы. $R_t=1,144$ мин при 254 нм.

Пример 26. (2-Фтор-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

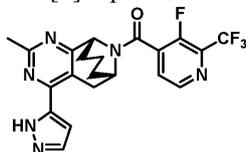


Пример 26 был получен по способу, аналогичному описанному в примере 19, с использованием 2-фтор-3-(трифторметил)бензойной кислоты вместо 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислоты (30 мг, 24%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{19}F_4ON_5$ 445,4; m/z по результатам анализа 446,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-100% ACN в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,5 мин, затем выдерживали при 100% ACN в течение 0,5 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). Для масс-обнаружения использовали анализатор Agilent G1956B при ионизации методом электрораспыления (ИЭР) с детектором качества сигнала (SQD) в позитивном режиме с диапазоном сканирования 110-750 единиц атомной массы. $R_t=1,138$ мин при 254 нм.

Пример 27. (3-Фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

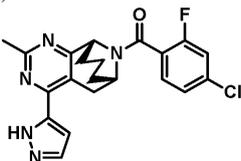


Пример 27 был получен способом, аналогичным для примера 19, с заменой 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (18 мг, 14%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{21}H_{18}F_4ON_6$ 446,4; m/z по результатам анализа 447,2 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-100% ACN в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,5 мин, затем выдерживали при 100% ACN в течение 0,5 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). Для масс-обнаружения использовали анализатор Agilent G1956B при ионизации методом электрораспыления (ИЭР) с детектором качества сигнала (SQD) в позитивном режиме с диапазоном сканирования 110-750 единиц атомной массы. $R_t=1,088$ мин при 254 нм.

Пример 28. (4-Хлор-2-фторфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

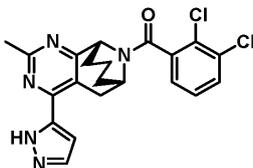


Пример 28 был получен способом, аналогичным для примера 19, с заменой 4-хлор-2-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (35 мг, 30%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{21}H_{19}ClFON_5$ 411,8; m/z по результатам анализа 412,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-100% ACN в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,5 мин, затем выдерживали при 100% ACN в течение 0,5 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). Для масс-обнаружения использовали анализатор Agilent G1956B при ионизации методом электрораспыления (ИЭР) с детектором качества сигнала (SQD) в позитивном режиме с диапазоном сканирования 110-750 единиц атомной массы. $R_t=1,102$ мин при 254 нм.

Пример 29. (2,3-Дихлорфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

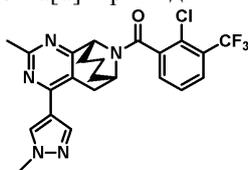


Пример 29 был получен способом, аналогичным для примера 19, с заменой 2,4-дихлорбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (21 мг, 17%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{21}H_{19}Cl_2ON_5$ 428,3; m/z по результатам анализа 430,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-100% ACN в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,5 мин, затем выдерживали при 100% ACN в течение 0,5 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). Для масс-обнаружения использовали анализатор Agilent G1956B при ионизации методом электрораспыления (ИЭР) с детектором качества сигнала (SQD) в позитивном режиме с диапазоном сканирования 110-750 единиц атомной массы. $R_t=1,112$ мин при 254 нм.

Пример 30. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

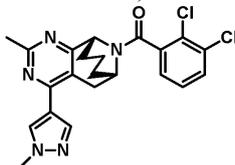


Пример 23 был получен способом, аналогичным для примера 3, в котором (6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-(5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин использовали вместо (6R,10S)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидина (63 мг, 54%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{23}H_{21}ClF_3ON_5$ 475,9; m/z по результатам анализа 476,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,137$ мин при 254 нм.

Пример 31. (2,3-Дихлорфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

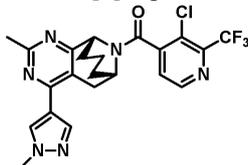


Пример 31 был получен способом, аналогичным для примера 30, с заменой 2,4-дихлорбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (65 мг, 60%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{21}Cl_2ON_5$ 442,3; m/z по результатам анализа 443,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,121$ мин при 254 нм.

Пример 32. (3-Хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

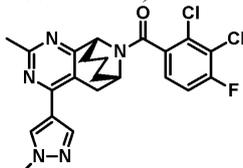


Пример 32 был получен по способу, аналогичному для примера 30, с заменой 3-хлор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (68 мг, 58%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{20}ClF_3ON_6$ 476,8; m/z по результатам анализа 477,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,126$ мин при 254 нм.

Пример 33. (2,3-Дихлор-4-фторфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

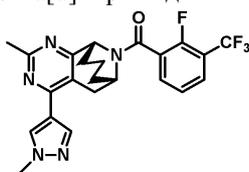


Пример 33 был получен способом, аналогичным для примера 30, с заменой 2,3-дихлор-4-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (84 мг, 74%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{20}Cl_2FON_5$ 460,3; m/z по результатам анализа 461,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,179$ мин при 254 нм.

Пример 34. (2-Фтор-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

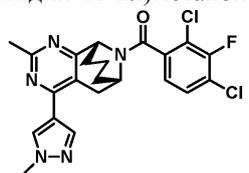


Пример 34 был получен по способу, аналогичному описанному в примере 30, с использованием 2-фтор-3-(трифторметил)бензойной кислоты вместо 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислоты (102 мг, 91%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{23}H_{21}F_4ON_5$ 459,4; m/z по результатам анализа 460,2 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,173$ мин при 254 нм.

Пример 35. (2,4-Дихлор-3-фторфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

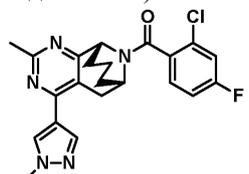


Пример 35 был получен способом, аналогичным для примера 30, с заменой 2,4-дихлор-3-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил) бензойной кислотой (89 мг, 79%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{20}Cl_2FON_5$ 460,3; m/z по результатам анализа 461,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,201$ мин при 254 нм.

Пример 36. (2-Хлор-4-фторфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

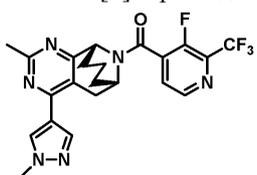


Пример 36 был получен способом, аналогичным для примера 30, с заменой 2-хлор-4-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (79 мг, 76%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{21}ClFON_5$ 425,9; m/z по результатам анализа 426,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,083$ мин при 254 нм.

Пример 37. (3-Фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

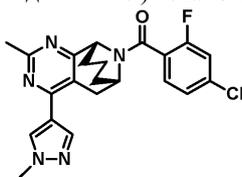


Пример 37 был получен способом, аналогичным для примера 30, с заменой 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (73 мг, 65%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{20}F_4ON_6$ 460,4; m/z по результатам анализа 461,2 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,130$ мин при 254 нм.

Пример 38. (4-Хлор-2-фторфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

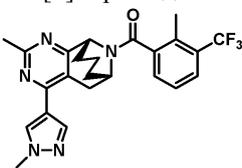


Пример 38 был получен способом, аналогичным для примера 30, с заменой 4-хлор-2-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (84 мг, 81%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{21}ClFON_5$ 425,8; m/z по результатам анализа 426,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,2 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,198$ мин при 254 нм.

Пример 39. (2-Метил-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

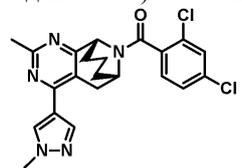


Пример 39 был получен способом, аналогичным для примера 30, с заменой 2-метил-3-(трифторметил)бензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (83 мг, 74%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{24}H_{24}F_3ON_5$ 455,4; m/z по результатам анализа 456,2 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,2 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,1257$ мин при 254 нм.

Пример 40. (2,4-Дихлорфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

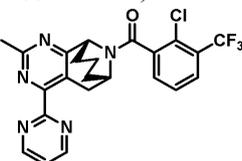


Пример 40 был получен способом, аналогичным для примера 30, с заменой 2,4-дихлорбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (73 мг, 67%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{21}Cl_2ON_5$ 442,3; m/z по результатам анализа 442,2 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,2 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,236$ мин при 254 нм.

Пример 41. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(пириимидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

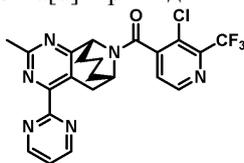


Пример 41 был получен способом, аналогичным для примера 3, в котором (6S,10R)-2-метил-4-(пириимидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин использовали вместо (6R,10S)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидина (66 мг, 77%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{23}H_{19}ClF_3ON_5$ 473,8; m/z по результатам анализа 473,9 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,183$ мин при 254 нм.

Пример 42. (3-Хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(пиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

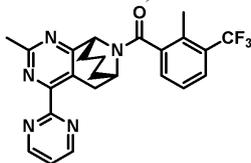


Пример 23 был получен по способу, аналогичному для примера 41, с заменой 3-хлор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (58 мг, 68%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{18}ClF_3ON_6$ 474,8; m/z по результатам анализа 475,2 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,123$ мин при 254 нм.

Пример 43. (2-Метил-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(пиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

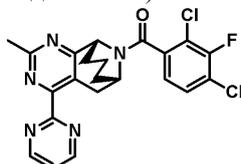


Пример 43 был получен способом, аналогичным для примера 41, с заменой 2-метил-3-(трифторметил)бензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (65 мг, 80%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{24}H_{22}F_3ON_5$ 453,4; m/z по результатам анализа 454,2 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,2 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,254$ мин при 254 нм.

Пример 44. (2,4-Дихлор-3-фторфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(пиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

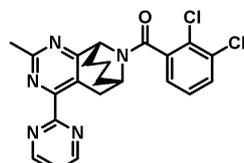


Пример 44 был получен способом, аналогичным для примера 41, с заменой 2,4-дихлор-3-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (75 мг, 91%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{18}Cl_3FON_5$ 458,3; m/z по результатам анализа 459,9 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,206$ мин при 254 нм.

Пример 45. (2,3-Дихлорфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(пиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

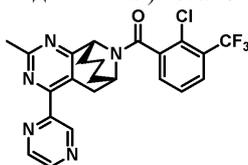


Пример 45 был получен способом, аналогичным для примера 41, с заменой 2,3-дихлорбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (44 мг, 56%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{19}Cl_2ON_5$ 440,3; m/z по результатам анализа 440,1 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,153$ мин при 254 нм.

Пример 46. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(пиразин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

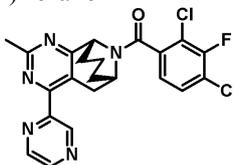


Пример 46 был получен способом, аналогичным для примера 3, в котором (6S,10R)-2-метил-4-(пиразин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин использовали вместо (6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидина (52 мг, 68%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{23}H_{19}ClF_3ON_5$ 473,8; m/z по результатам анализа 473,9 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,292$ мин при 254 нм.

Пример 47. (2,4-Дихлор-3-фторфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(пиразин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

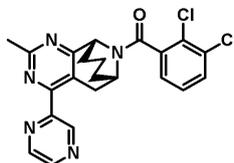


Пример 47 был получен способом, аналогичным для примера 46, с заменой 2,4-дихлор-3-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (73 мг, 99%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{18}Cl_2FON_5$ 458,3; m/z по результатам анализа 457,9 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,348$ мин при 254 нм.

Пример 48. (2,3-Дихлорфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(пиразин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

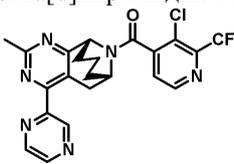


Пример 48 был получен способом, аналогичным для примера 46, с заменой 2,3-дихлорбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (70 мг, 98%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{19}Cl_2ON_5$ 440,3; m/z по результатам анализа 439,9 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,292$ мин при 254 нм.

Пример 49. (3-Хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(пиразин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

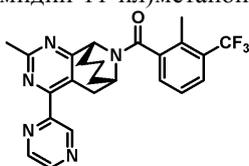


Пример 49 был получен по способу, аналогичному для примера 46, с заменой 3-хлор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (73 мг, 95%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{18}ClF_3ON_6$ 474,8; m/z по результатам анализа 475,9 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,226$ мин при 254 нм.

Пример 50. (2-Метил-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(пиразин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

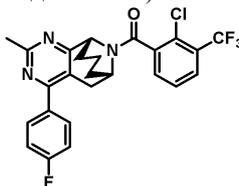


Пример 50 был получен способом, аналогичным для примера 46, с заменой 2-метил-3-(трифторметил)бензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (85 мг, 73%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{24}H_{22}F_3ON_5$ 453,4; m/z по результатам анализа 454,0 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,319$ мин при 254 нм.

Пример 51. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

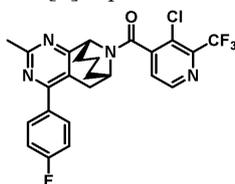


Пример 51 был получен способом, аналогичным тому, что описан для примера 3, в котором (6S,10R)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин использовали вместо (6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидина (23 мг, 47%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{25}H_{20}ClF_4ON_3$ 489,9; m/z по результатам анализа 489,9 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,433$ мин при 254 нм.

Пример 52. (3-Хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6S,10R)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

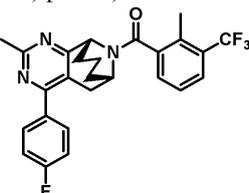


Пример 52 был получен по способу, аналогичному для примера 51, с заменой 3-хлор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (17 мг, 35%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{24}H_{19}ClF_4ON_4$ 490,9; m/z по результатам анализа 489,9 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,382$ мин при 254 нм.

Пример 53. ((6S,10R)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)(2-метил-3-(трифторметил)фенил)метанон



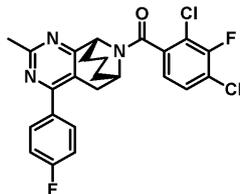
Пример 53 был получен способом, аналогичным для примера 51, с заменой 2-метил-3-(трифторметил)бензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (22 мг, 47%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{26}H_{23}F_4ON_3$ 469,4; m/z по результатам анализа 470,0 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C).

$R_f=1,455$ мин при 254 нм.

Пример 54. (2,4-Дихлор-3-фторфенил)((6S,10R)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

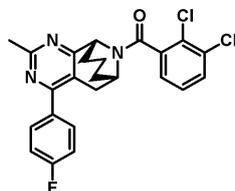


Пример 54 был получен способом, аналогичным для примера 51, с заменой 2,4-дихлор-3-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (19 мг, 41%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{24}H_{19}Cl_2F_2ON_3$ 474,3; m/z по результатам анализа 473,8 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_f=1,477$ мин при 254 нм.

Пример 55. (2,3-Дихлорфенил)((6S,10R)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

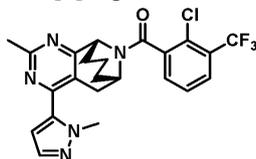


Пример 55 был получен способом, аналогичным для примера 51, с заменой 2,3-дихлорбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (24 мг, 54%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{24}H_{20}Cl_2FON_3$ 456,3; m/z по результатам анализа 457,9 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_f=1,429$ мин при 254 нм.

Пример 56. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

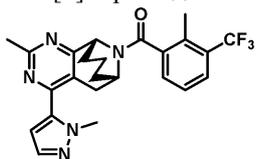


Пример 56 был получен способом, аналогичным для примера 3, в котором (6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-(5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин использовали вместо (6R,10S)-2-метил-4-(1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидина (9,2 мг, 17%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{23}H_{21}ClF_3ON_5$ 475,9; m/z по результатам анализа 475,9 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_f=1,284$ мин при 254 нм.

Пример 57. (2-Метил-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



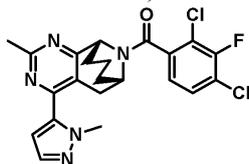
Пример 57 был получен способом, аналогичным для примера 56, с заменой 2-метил-3-(трифторметил)бензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (23 мг, 46%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{24}H_{24}F_3ON_5$ 455,5; m/z по результатам анализа 456,0 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C).

$R_t=1,303$ мин при 254 нм.

Пример 58. (2,4-Дихлор-3-фторфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

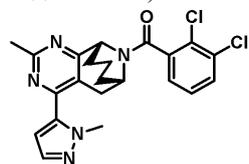


Пример 58 был получен способом, аналогичным для примера 56, с заменой 2,4-дихлор-3-фторбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (20 мг, 39%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{20}Cl_2FON_5$ 460,3; m/z по результатам анализа 461,9 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,2 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,356$ мин при 254 нм.

Пример 59. (2,3-Дихлорфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

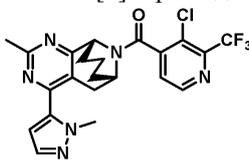


Пример 59 был получен способом, аналогичным для примера 56, с заменой 2,3-дихлорбензойной кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (14 мг, 29%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{21}Cl_2ON_5$ 442,3; m/z по результатам анализа 443,9 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,242$ мин при 254 нм.

Пример 60. (3-Хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

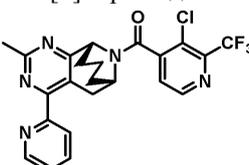


Пример 60 был получен по способу, аналогичному для примера 56, с заменой 3-хлор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты 2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислотой (16 мг, 29%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{22}H_{20}ClF_3ON_6$ 476,9; m/z по результатам анализа 476,9 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,231$ мин при 254 нм.

Пример 61. (3-Хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



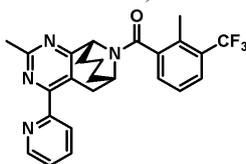
Пример 61 был получен способом, аналогичным для примера 3, в котором (6S,10R)-2-метил-4-(пиридин-2-ил)-(5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин использовали вместо (6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидина и 3-хлор-2-(трифторметил)изоникотиновую кислоту использовали вместо 2-хлор-3-(трифторметил) бензойной кислоты (28 мг, 47%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{23}H_{19}ClF_3ON_5$ 473,9; m/z по результатам анализа 473,9 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C).

$R_t=1,302$ мин при 254 нм.

Пример 62. (2-Метил-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

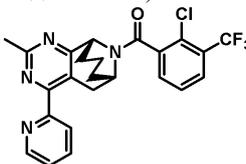


Пример 62 был получен способом, аналогичным для примера 61, с заменой 2-метил-3-(трифторметил)бензойной кислоты 3-хлор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислотой (37 мг, 65%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{25}H_{23}F_3ON_4$ 452,5; m/z по результатам анализа 454,0 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,2 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,370$ мин при 254 нм.

Пример 63. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)((6S,10R)-2-метил-4-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

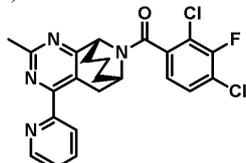


Пример 63 был получен способом, аналогичным для примера 61, в котором 2-хлор-3-трифторметилбензойную кислоту использовали вместо 3-хлор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (24 мг, 41%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{24}H_{20}ClF_3ON_4$ 472,9; m/z по результатам анализа 473,9 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,2 мл/мин (температура=50°C). $R_t=1,368$ мин при 254 нм.

Пример 64. (2,4-Дихлор-3-фторфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

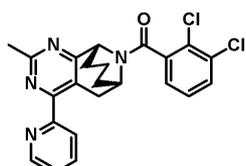


Пример 64 был получен способом, аналогичным для примера 61, с заменой 2,4-дихлор-3-фторбензойной кислоты 3-хлор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислотой (40 мг, 70%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{23}H_{19}Cl_2FON_4$ 457,3; m/z по результатам анализа 457,9 $[M+H]^+$.

Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=0,768$ мин при 254 нм.

Пример 65. (2,3-Дихлорфенил)((6S,10R)-2-метил-4-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



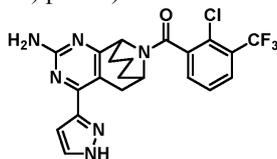
Пример 65 был получен способом, аналогичным для примера 61, с заменой 2,3-дихлорбензойной кислоты 3-хлор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислотой (22 мг, 40%).

МС (ИЭР): расчетная масса для $C_{23}H_{20}Cl_2ON_4$ 439,3; m/z по результатам анализа 438,9 $[M+H]^+$.

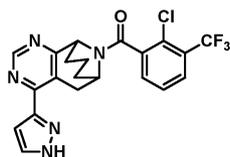
Аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью системы Agilent серии 1100 на колонке Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 50×3 мМ), подвижная фаза: 5-99% АСН в 0,05%-ном ТФК, в течение 1,6 мин, затем выдерживали при 99% АСН в течение 0,4 мин; скорость потока 2,5 мл/мин (температура=50°C). $R_t=0,726$ мин при 254 нм.

Примеры 66-92 могут быть получены в соответствии с примерами выше, с заменой соответствующих исходных веществ.

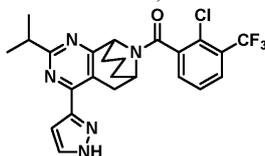
Пример 66. (2-Амин-4-(1H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]-пиримидин-11-ил)(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)метанон



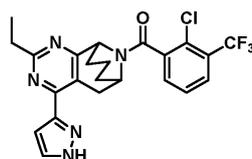
Пример 67. (4-(1H-Пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)метанон



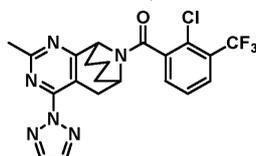
Пример 68. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-изопропил-4-(1H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



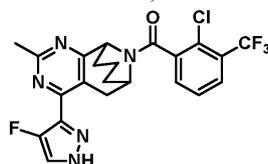
Пример 69. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-этил-4-(1H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



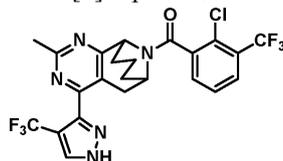
Пример 70. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



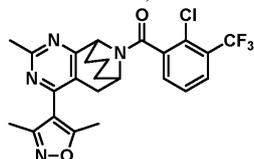
Пример 71. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(4-(4-фтор-1H-пиразол-3-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



Пример 72. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(4-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

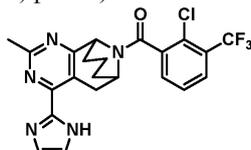


Пример 73. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон

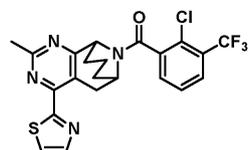


Пример 74. (4-(1H-имидазол-2-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]-

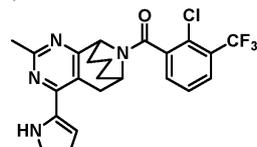
пиримидин-11-ил)(2-хлор-3-(трифторметил)фенил)метанон



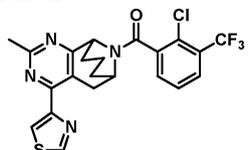
Пример 75. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(тиазол-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



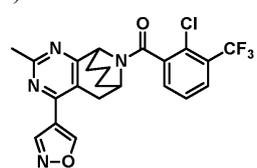
Пример 76. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(1Н-пиррол-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



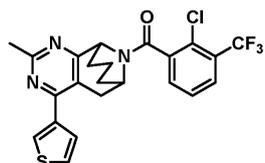
Пример 77. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(тиазол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



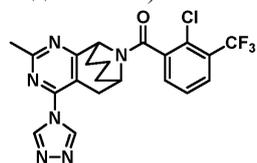
Пример 78. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(4-(изоксазол-4-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



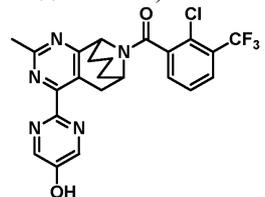
Пример 79. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(тиофен-3-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



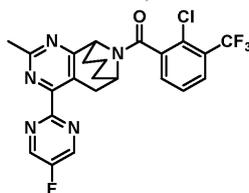
Пример 80. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



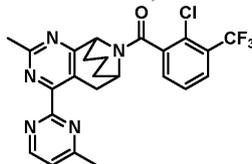
Пример 81. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(4-(5-гидрокси-пиримидин-2-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



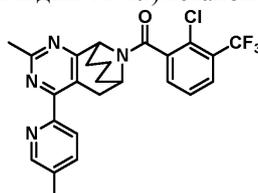
Пример 82. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(4-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



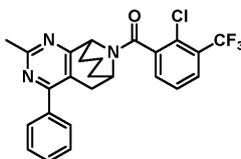
Пример 83. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(4-метилпиримидин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



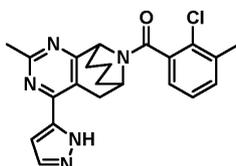
Пример 84. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(5-метилпиридин-2-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



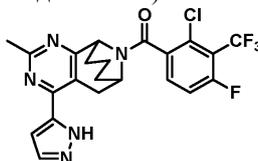
Пример 85. (2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-фенил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



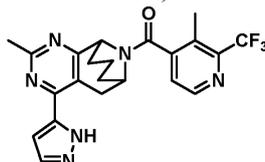
Пример 86. (2-Хлор-3-метилфенил)(2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



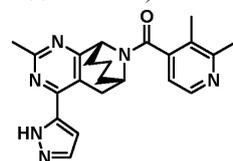
Пример 87. (2-Хлор-4-фтор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



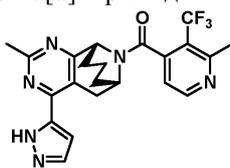
Пример 88. (3-Метил-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)(2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



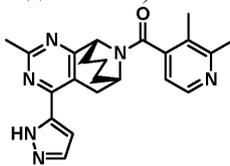
Пример 89. (2,3-Диметилпиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



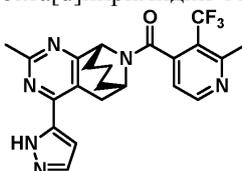
Пример 90. (2-Метил-3-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



Пример 91. (2,3-Диметилпиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



Пример 92. (2-Метил-3-(трифторметил)пиридин-4-ил)((6S,10R)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанон



Фармакологические примеры

Аффинность *in vitro* соединений изобретения для рецептора P2X7 человека и крысы определяли с применением мононуклеарных клеток периферической крови человека (МКПК), анализа цельной крови человека, проточного анализа Ca^{2+} и анализа радиолигандного связывания в рекомбинантных P2X7-клетках человека и рекомбинантных P2X7-клетках крысы. Когда поле в табл. 2 оставляют пустым, это означает, что в этом анализе соединение не тестировали. Данные, приведенные в табл. 2, могут представлять собой значение, полученное в результате однократного определения, а в случаях, когда эксперимент проводился более одного раза, данные представляют собой усредненные результаты 2-12 пробегов.

Антагонизм P2X7 в человеческих мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК) человека и цельной крови человека.

Кровь человека собирали с помощью программы донорской крови. МКПК выделяли из крови с применением метода градиента плотности Ficoll. Вкратце, кровь помещали на раствор Ficoll и центрифугировали при комнатной температуре в течение 20 мин при 2000 об/мин. Лейкоцитарную пленку (между эритроцитами и плазмой) тщательно собирали отсасыванием, промывали фосфатно-солевым буферным раствором и снова центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 мин. Полученный клеточный осадок промывали и высевали на 96-луночные планшеты для экспериментов. Для анализа цельной крови человека 150 мкл крови человека высевали на 96-луночный планшет. Липополисахарид (ЛПС) (30 нг/мл) добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 1 ч. Затем добавляли исследуемые соединения и инкубировали в течение 30 мин. Агонист P2X7, 2'(3')-O-(4-бензоилбензоил) аденозин 5'-трифосфат (BZ-АТФ) затем добавляли при конечной концентрации 0,5 мМ (МКПК) или 1 мМ (кровь). Клетки инкубировали в течение еще 1,5 ч. Затем супернатант собирали и хранили для проведения анализа ИЛ-1 β с применением протокола производителя для иммуноферментного анализа (ИФА). Данные выражали в процентах контроля, где контроль определяется как разность выхода ИЛ-1 β в образцах ЛПС+BZ-АТФ и образцах чисто ЛПС. Данные наносили на график как полученные данные (% контрольного значения) относительно концентрации для получения значений IC_{50} . В табл. 2 эти данные представлены следующими: МКПК 10 мкМ (% контрольного значения) и IC_{50} для цельной человеческой крови (мкМ). Данные были проанализированы и графически изображены с помощью GraphPad Prism 5. Для анализа каждая точка концентрации усредняется по трем значениям, и усредненные значения выводятся в виде графика в Graphpad Prism. IC_{50} для каждого соединения затем загружали в 3DX.

Антагонизм P2X7 в рекомбинантных человеческих P2X7-клетках или рекомбинантных P2X7-клетках крысы.

Радиолигандное связывание: клетки P2X7-1321N1 человека или крысы собирали и замораживали при температуре 80°C. В день эксперимента была проведена подготовка клеточных мембран в соответствии со стандартными опубликованными методами. Общий объем анализа составлял 100 мкл: 10 мкл соединения (10x)+(b) 40 мкл маркера (2,5x)+50 мкл мембраны (2x). Используемым для анализа маркером был насыщенный тритием А-804598. Соединение может быть получено в соответствии со способами, описанными в литературе. (Donnelly-Roberts, D. Neuropharmacology 2008, 56(1), 223-229) Соединения, маркер и мембраны инкубировали в течение 1 ч при температуре 4°C. Анализ завершали

фльтрацией (GF/B фильтры, предварительно пропитанные 0,3% PEI) и промывкой промывочным буфером (Трис-HCl 50 мМ). В значения IC₅₀, полученные в анализе связывания, были внесены поправки на концентрацию и аффинность маркера для получения данных аффинности (K_i) испытуемых соединений. Данные представлены в табл. 2 под заголовками столбцов: P2X7 человека K_i (мкМ) и P2X7 крысы K_i (мкМ). Данные были проанализированы и графически изображены с помощью GraphPad Prism 5. Для анализа каждая точка концентрации усредняется по трем значениям, и усредненные значения выводятся в виде графика в Graphpad Prism.

Таблица 2*
Активность P2X7 под воздействием выбранных соединений формулы (I)
на панели анализов in vitro

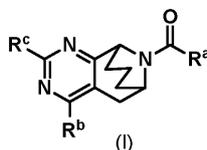
Пример №	МКПК при 10 мкМ (% контрольного значения)	P2X7 человека K _i (мкМ)	P2X7 IC ₅₀ крысы (мкМ)	Цельная кровь человека IC ₅₀ (мкМ)
1	3,3	0,0316	0,1009	0,027
2	1,1	0,0224	н/и	н/и
3	22,0	н/и	0,8110	1,114
4	25,4	н/и	0,9484	1,361
5	76,5	н/и	> 10	1,995
6	18,1	н/и	0,9705	1,125
7	20,5	н/и	0,9205	2,350
8	31,9	н/и	0,6012	1,556
9	91,3	н/и	> 10	2,965
10	22,4	0,6310	6,6069	0,459
11	24,4	0,5012	0,9441	0,302
12	92,6	н/и	> 10	6,124
13	22,2	н/и	0,0889	5,082
15	38,7	н/и	0,0982	5,047
15	95,1	н/и	35,9750	13,305
16	84,8	н/и	> 10	7,379
17	13,3	н/и	1,7906	2,018
18	28,9	н/и	> 10	12,078
19	-3,0	0,0331	0,0122	0,055
20	-9,9	0,1202	11,0154	0,221
21	-26,4	0,0316	0,0332	0,026

22	26,8	0,3162	> 10	0,286
23	-24,7	0,0316	0,4842	0,018
24	2,4	0,1259	0,0192	0,038
25	-10,2	0,0200	0,0187	0,025
26	-3,8	0,0631	0,0414	0,030
27	-10,2	0,1514	0,1318	0,172
28	-25,1	0,1259	7,9433	0,423
29	-22,9	0,0200	0,2065	0,008
30	-3,7	0,2512	> 10	0,485
31	-0,9	н/и	> 10	2,667
32	4,8	н/и	> 10	1,581
33	1,2	н/и	> 10	1,343
34	3,3	н/и	> 10	8,590
35	9,1	н/и	> 10	2,296
36	73,8	н/и	н/и	н/и
37	13,3	н/и	> 10	20,893
38	46,8	н/и	> 10	> 10
39	1,0	н/и	> 10	1,094
40	76,2	н/и	н/и	н/и
41	-5,6	0,0295	0,0158	0,021
42	-16,1	0,1259	0,1574	0,107
43	15,0	0,1259	0,0417	0,098
44	-11,6	0,0501	0,2506	0,156
45	-14,2	0,0251	0,1279	0,064
46	-4,2	0,0316	0,0141	0,088
47	-3,4	0,0398	0,2449	0,040
48	-4,3	0,0251	0,0543	0,015
49	-1,9	0,1995	0,1390	1,000
50	-2,2	0,0933	0,0678	0,158
51	-3,0	0,0447	0,0166	0,043
52	-1,2	0,0603	0,0818	0,433
53	0,0	0,0316	0,1910	0,131
54	9,3	0,0724	0,3715	0,054
55	-1,6	0,1047	0,2168	0,037
56	-2,9	0,1000	0,0116	0,048
57	-0,3	0,1905	0,5970	0,191
58	-3,3	0,0933	0,8054	0,130
59	-1,8	0,1349	1,0914	0,372
60	21,4	н/и	0,7980	1,977
61	0,4	0,0933	0,0460	0,179
62	-1,4	0,0631	0,0513	0,058
63	-0,9	0,0398	0,0331	0,068
64	-2,8	0,0200	0,3763	0,037
65	0,1	0,0490	0,1841	0,042

*Указанные не тестированы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

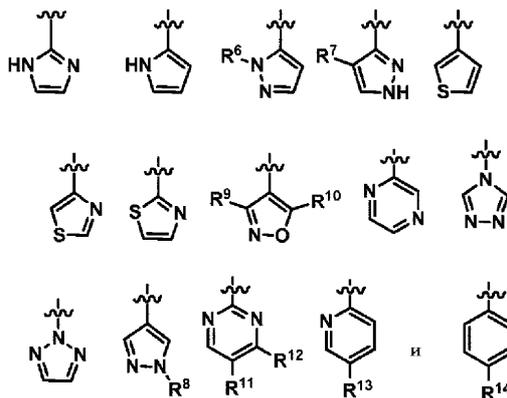
1. Соединение формулы (I)



и его энантимеры или диастереомеры;
и его фармацевтически приемлемые соли;
где R^a представляет собой



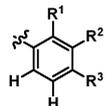
каждый из R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₃-алкила и C₁-C₃-пергалогеналкила;
R⁵ представляет собой C₁-C₃-пергалогеналкил или C₁-C₃-алкил;
R^b выбирают из группы, состоящей из:

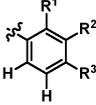


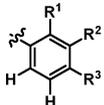
в которой $R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{13}$ независимо представляют собой H или C_1 - C_3 -алкил;
 R^7 представляет собой H, галоген или C_1 - C_3 -пергалогеналкил;
 R^{11} представляет собой H, галоген или OH;
 R^{14} представляет собой H или галоген;
 R^c выбирают из группы, состоящей из H, NH_2 , C_1 - C_4 -алкила.

2. Соединение по п.1, в котором R^a представляет собой  и R^1 представляет собой галоген или C_1 - C_3 -пергалогеналкил.

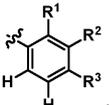
3. Соединение по п.1, в котором

;
 R^a представляет собой C_1 - C_3 -алкил;
 R^1 представляет собой галоген.

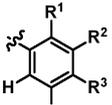
4. Соединение по п.1, в котором R^a представляет собой  и R^2 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил.

5. Соединение по п.1, в котором R^a представляет собой  и R^3 представляет собой галоген.

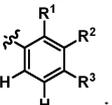
6. Соединение по п.1, в котором

; и
 R^1 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -пергалогеналкила; и
 R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -пергалогеналкила; и
 R^3 представляет собой H или галоген.

7. Соединение по п.1, в котором

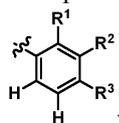
; и
 R^a представляет собой C_1 - C_3 -алкил;
 R^1 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена и C_1 - C_3 -пергалогеналкила; и
 R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена и C_1 - C_3 -пергалогеналкила; и
 R^3 представляет собой H.

8. Соединение по п.1, в котором

; и
 R^a представляет собой C_1 - C_3 -алкил;
 R^1 представляет собой галоген; и

R^2 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил.

9. Соединение по п.1, в котором

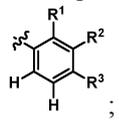


R^a представляет собой ; и

R^1 и R^2 представляют собой галоген; и

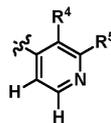
R^3 представляет собой H.

10. Соединение по п.1, в котором



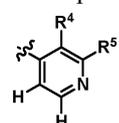
R^a представляет собой ;

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой галоген.



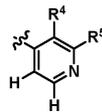
11. Соединение по п.1, в котором R^a представляет собой и R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -пергалогеналкила.

12. Соединение по п.1, в котором

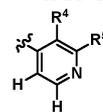


R^a представляет собой ;

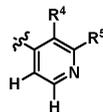
R^4 представляет собой галоген или C_1 - C_3 -пергалогеналкил.



13. Соединение по п.1, в котором R^a представляет собой и R^4 представляет собой галоген.

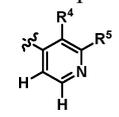


14. Соединение по п.1, в котором R^a представляет собой C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -пергалогеналкил. и R^5 представляет собой



15. Соединение по п.1, в котором R^a представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил. и R^5 представляет собой

16. Соединение по п.1, в котором

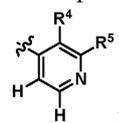


R^a представляет собой ; и

R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -пергалогеналкила; и

R^5 представляет собой C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -пергалогеналкил.

17. Соединение по п.1, в котором

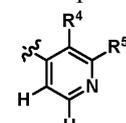


R^a представляет собой ; и

R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена и C_1 - C_3 -пергалогеналкила; и

R^5 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил.

18. Соединение по п.1, в котором

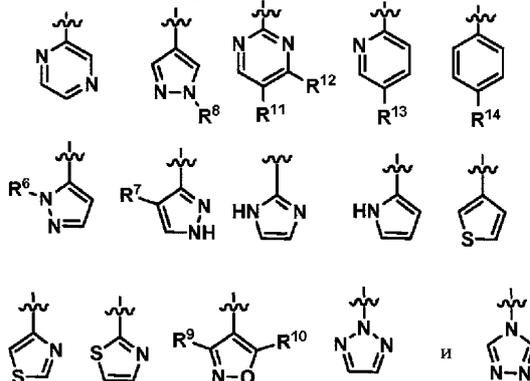


R^a представляет собой ; и

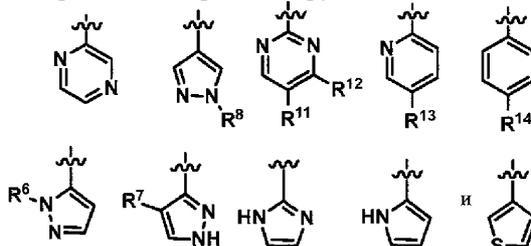
R^4 представляет собой галоген; и

R^5 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил.

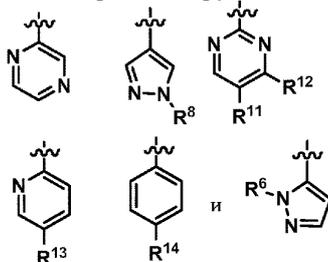
19. Соединение по п.1, в котором R^b выбирают из группы, состоящей из:



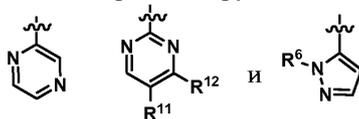
20. Соединение по п.1, в котором R^b выбирают из группы, состоящей из:



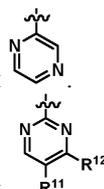
21. Соединение по п.1, в котором R^b выбирают из группы, состоящей из:



22. Соединение по п.1, в котором R^b выбирают из группы, состоящей из:



23. Соединение по п.1, в котором R^b представляет собой



24. Соединение по п.1, в котором R^b представляет собой



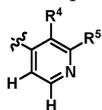
25. Соединение по п.1, в котором R^b представляет собой

26. Соединение по п.1, в котором R^c выбирают из группы, состоящей из H, NH_2 и C_1 - C_4 -алкила.

27. Соединение по п.1, в котором R^c представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил.

28. Соединение по п.1, в котором R^c представляет собой C_1 - C_4 -алкил.

29. Соединение по п.1, в котором



R^a представляет собой ;

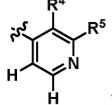
R^4 представляет собой галоген;

R^5 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил;

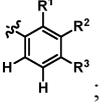
R^c представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^6 представляет собой H и

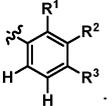
R^b представляет собой .
30. Соединение по п. 1, в котором

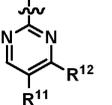
R^a представляет собой  ;
 R^4 представляет собой галоген;
 R^5 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил;
 R^c представляет собой C_1 - C_4 -алкил;
 R^6 представляет собой CH_3 ;

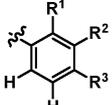
R^b представляет собой .
31. Соединение по п. 1, в котором

R^a представляет собой  ;
 R^1 представляет собой галоген;
 R^2 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил;
 R^3 представляет собой H;
 R^c представляет собой C_1 - C_4 -алкил;
 R^6 представляет собой H;

R^b представляет собой .
32. Соединение по п. 1, в котором

R^a представляет собой  ;
 R^1 представляет собой галоген;
 R^2 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил;
 R^3 представляет собой H;
 R^c представляет собой C_1 - C_4 -алкил;
 R^{11} и R^{12} представляют собой H;

R^b представляет собой .
33. Соединение по п. 1, в котором

R^a представляет собой  ;
 R^1 представляет собой галоген;
 R^2 представляет собой C_1 - C_3 -пергалогеналкил;
 R^3 представляет собой H;
 R^c представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^b представляет собой .
34. Соединение, независимо выбранное из группы, состоящей из:

- (2,3-дихлорфенил)(2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанона;
- (2-хлор-3-(трифторметил)фенил)(2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанона;
- (2-хлор-3-(трифторметил)фенил)((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-эпиминциклоокта[d]пиримидин-11-ил)метанона;
- (2,3-дихлор-4-фторфенил)((6R,10S)-2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,10-

35. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью модулировать активность рецептора P2X7, содержащая:

(a) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, которое независимо выбирают из соединений формулы (I) по п.1; и

(b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

36. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью модулировать активность рецептора P2X7, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения по п.34 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

37. Способ лечения субъекта, страдающего от или с диагностированным заболеванием, расстройством или медицинским состоянием, опосредованным активностью рецептора P2X7, включающий введение нуждающемуся в таком лечении субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы (I) по п.1.

38. Способ по п.37, в котором заболевание, расстройство или медицинское состояние выбирают из группы, состоящей из заболеваний аутоиммунной и воспалительной системы; заболеваний нервной и нейроиммунной системы; заболеваний, связанных с нейровоспалением центральной нервной системы (ЦНС) и без него; заболеваний сердечно-сосудистой, метаболической, мочеполовой систем и желудочно-кишечного тракта; скелетных расстройств; заболеваний, вовлекающих секреторную функцию желез внешней секреции; и глаукомы, гломерулонефрита, болезни Шагаса, хламидиоза, нейробластомы, туберкулеза, поликистозной болезни почек, рака и акне.

39. Способ по п.37, в котором заболевание, расстройство или медицинское состояние выбирают из группы, состоящей из ревматоидного артрита, остеоартроза, интерстициального цистита, псориаза, септического шока, сепсиса, аллергического дерматита, астмы, аллергической астмы, астмы средней и тяжелой степени тяжести и стероид-резистентной астмы, идиопатического легочного фиброза, аллергического ринита, хронического обструктивного заболевания легких и гиперреактивности дыхательных путей; острой и хронической боли, нейропатической боли, воспалительной боли, мигрени, спонтанной боли, опиоид-индуцированной боли, диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии, боли в поясничной области, нейропатической боли, индуцированной химиотерапией, фибромиалгии; аффективных расстройств, большой депрессии, большого депрессивного расстройства, терапевтически резистентной депрессии, биполярного расстройства, тревожной депрессии, тревожных, когнитивных расстройств, нарушений сна, рассеянного склероза, эпилептических припадков, болезни Паркинсона, шизофрении, болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, аутизма, повреждения спинного мозга и церебрально-ишемических/травматических повреждений головного мозга и связанных со стрессом расстройств; диабета, сахарного диабета, тромбоза, воспалительных болезней кишечника, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона; сердечно-сосудистых заболеваний, выбранных из гипертензии, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, ишемии; обструкции мочеочника, синдрома нижнего мочевыводящего тракта, дисфункции нижнего мочевыводящего тракта, такой как недержание мочи, и заболеваний после трансплантации сердца, остеопороза/остеопетроза, заболеваний, вовлекающих секреторную функцию желез внешней секреции, глаукомы, гломерулонефрита, болезни Шагаса, хламидиоза, нейробластомы, туберкулеза, поликистозной болезни почек, рака и акне.

40. Способ по п.38, в котором заболевание, расстройство или медицинское состояние представляет собой заболевание аутоиммунной и воспалительной системы.

41. Способ по п.40, в котором заболевания аутоиммунной и воспалительной системы выбирают из группы, состоящей из ревматоидного артрита, остеоартроза, интерстициального цистита, псориаза, септического шока, сепсиса, аллергического дерматита, астмы, идиопатического легочного фиброза, аллергического ринита, хронического обструктивного заболевания легких и гиперреактивности дыхательных путей.

42. Способ по п.38, в котором заболевание, расстройство или медицинское состояние представляет собой заболевание, связанное с нейровоспалением центральной нервной системы (ЦНС) или без него.

43. Способ по п.42, в котором заболевания, связанные с нейровоспалением центральной нервной системы (ЦНС) или без него, выбирают из группы, состоящей из аффективных расстройств, когнитивных расстройств, нарушений сна, рассеянного склероза, эпилептических припадков, болезни Паркинсона, шизофрении, болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, аутизма, повреждения спинного мозга и церебрально-ишемических/травматических повреждений головного мозга и связанных со стрессом расстройств.

44. Способ по п.43, в котором аффективное расстройство выбирают из группы, состоящей из большой депрессии, большого депрессивного расстройства, терапевтически резистентной депрессии, биполярного расстройства, тревожной депрессии и тревоги.

45. Способ по п.44, в котором аффективное расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию.

