

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090512 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.06.22

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.09.14

(54) ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/559,482; 62/633,248; 62/687,769

(32) 2017.09.15; 2018.02.21; 2018.06.20

(33) US

(86) PCT/US2018/051014

(87) WO 2019/055750 2019.03.21

(71) Заявитель:
АДУРО БАЙОТЕК, ИНК. (US)

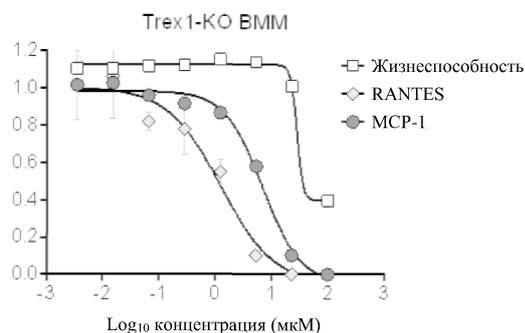
(72) Изобретатель:

Ндубаку Чуди Обиома, Кагибах
Джордж Эдвин, Робертс Такер
Курран, Сун Леонард (US), Сиблат
Стефан, Рэппель Франк, Ли Ву Линх,
Рамтохул Йиман К., Рибак Тарас
(CA), Заки Мариам (US), Гиллард
Лаура, Исмаили Хоссейн (CA)

(74) Представитель:

Угрюмов В.М., Лыу Т.Н., Гизатуллина
Е.М., Глухарёва А.О., Строкова О.В.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к пиразолопиримидиновым соединениям. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и способам лечения аутоиммунных, воспалительных и нейродегенеративных заболеваний путем введения указанных соединений и фармацевтических композиций субъектам, нуждающимся в этом. Настоящее изобретение также относится к применению указанных соединений для исследовательских или других нетерапевтических задач.



202090512
A1

202090512

A1

ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

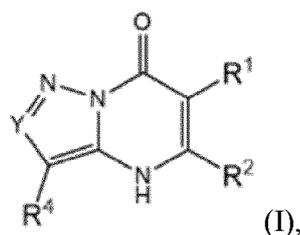
[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество на основании предварительных заявок на патент США №62/559482, поданной 15 сентября 2017 года; 62/633248, поданной 21 февраля 2018 года; и 62/687769, поданной 20 июня 2018 года, содержание каждой из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Фермент циклическая ГМФ-АМФ синтаза (сGAS) катализирует синтез циклического ГМФ-АМФ (сGAMP) из АТФ и ГТФ в присутствии ДНК. Затем этот сGAMP действует как вторичный мессенджер, который связывает и активирует стимулятор генов интерферона (STimulator of Interferon Genes, STING). Активация сигнальной системы IRF3 и NF-κB по этому пути приводит к выработке цитокинов и интерферонов типа I, что вызывает врожденный иммунный ответ на бактериальную или вирусную инфекцию. Генетические мутации, которые изменяют баланс этого пути, могут повышать активацию пути STING, что приводит к аутоиммунным и воспалительным заболеваниям. Например, мутация с потерей функции экзонуклеазы TREX1, которая расщепляет ДНК, может вызывать накопление собственной ДНК в цитозоле, что приводит к избыточным уровням сGAMP, вырабатываемым сGAS, и повышенной экспрессии индуцированных интерфероном генов по этому пути. Мутации TREX1 связаны с системными воспалительными заболеваниями, такими как синдром Айкарди-Гутьерес, семейная ознобленная волчанка и системная красная волчанка. У мышей *Trex^{-/-}* было показано наличие аутоиммунных и воспалительных фенотипов, которые устранялись при генетической делеции *cGas* у данных мышей (Gao et al., PNAS 112(42):E5699-705, 2015; Gray et al., The Journal of Immunology 195:1939-1943, 2015). Таким образом, существует потребность в ингибиторах пути сGAS/STING для лечения различных заболеваний.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0003] В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I):



или их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты или фармацевтически приемлемые гидраты. В указанной формуле:

Y представляет собой $-CR^3=$ или $-N=$;

R^1 представляет собой $Q^1-T^1-(X^1)_n$;

Q^1 представляет собой связь или C_{1-3} алкилен, где C_{1-3} алкиленовая группа необязательно замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w2}$ и $-NR^{w2}R^{x2}$;

T^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, $-C(=O)C_{0-3}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-10} арил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен-5-10-членный гетероарил, $-NR^aR^b$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aS(=O)_2NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$ или $-S(=O)_2NR^aR^b$;

каждый X^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^c$, C_{0-3} алкилен- OR^c , C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^c$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)R^c$, C_{0-3} алкилен- NR^cR^d , C_{0-3} алкилен- $N^+R^cR^dR^d$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=O)R^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=O)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=O)OR^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cS(=O)_2R^c$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^cS(=O)_2R^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_2NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $C(=NR^c)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$ и R^{S1} , где R^{S1} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S1} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-3} алкилен- NR^cR^f , C_{0-3} алкилен- OR^c , C_{0-3} алкилен-

NR^eC(=O)R^e, C₀₋₃ алкилен-NR^eC(=O)OR^e, C₀₋₃ алкилен-NR^eC(=O)NR^eR^f, C₀₋₃ алкилен-OC(=O)R^e, C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^e, C₀₋₃ алкилен-C(=O)NR^eR^f, C₀₋₃ алкилен-C(=O)R^e, C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mR^e, C₀₋₃ алкилен-S(=O)₂NR^eR^f, C₀₋₃ алкилен-NR^eS(=O)₂R^e, C₀₋₃ алкилен-C(=O)NR^eS(=O)₂R^e, C₀₋₃ алкилен-NR^eS(=O)₂NR^eR^f и R^{S2}, где R^{S2} представляет собой C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил,

каждый R^{S2} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^w и -NR^wR^x;

R² представляет собой Q²-T²-(X²)_p;

Q² представляет собой связь или C₁₋₃ алкилен, где C₁₋₃ алкиленовая группа необязательно замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^{w3} и -NR^{w3}R^{x3};

T² представляет собой H, галоген, циано, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, -C(=O)-C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, -C(=O)-C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, -C(=O)-C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, -C(=O)-C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил, -OR^z, -S(=O)_mR^k, -P(=O)R^{kk}R^{mm}, -NR^kR^m, -C(=O)OR^k или -C(=O)NR^kR^m;

каждый X² независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₀₋₃ алкилен-ORⁿ, C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mRⁿ, C₀₋₃ алкилен-NRⁿR^o, C₀₋₃ алкилен-C(=O)NRⁿR^o, C₀₋₃ алкилен-C(=O)ORⁿ и R^{S3}, где R^{S3} представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

и R^{S3} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C₀₋₃ алкилен-OR^p, C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mR^p, C₀₋₃ алкилен-NR^pR^q, C₀₋₃ алкилен-C(=O)NR^pR^q, C₀₋₃ алкилен-C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^p, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила и R^{S4}, где R^{S4} представляет собой C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S4} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w4}$ и $-NR^{w4}R^{x4}$;

R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, $-CN$, $-OR^r$, $-C(=O)R^r$, $-S(=O)_mR^r$, NR^rR^r или $-C(=O)OR^r$, где C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил и C_{2-3} алкинил необязательно замещены одним C_{3-6} циклоалкилом;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $S(=O)_mR^u$, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил, где C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, OR^{w5} и $NR^{w5}R^{x5}$;

каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или R^{S5} , где R^{S5} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и R^{S5} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-3} алкилен- OR^{c2} , C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}C(=O)R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $N(S(=O)_2R^{c2})_2$ и R^{S6} , где R^{S6} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S6} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-3} алкилен- $NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3} алкилен- OR^{e2} , C_{0-3} алкилен- $NR^{e2}C(=O)R^{e2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{e2}C(=O)OR^{e2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{e2}C(=O)NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)R^{e2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{e2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^{e2}$, C_{0-3}

алкилен-S(=O)_mR^{e2}, C₀₋₃ алкилен-S(=O)₂NR^{e2}R^{f2}, C₀₋₃ алкилен-NR^{e2}S(=O)₂R^{e2}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)NR^{e2}S(=O)₂R^{e2}, C₀₋₃ алкилен-NR^{e2}S(=O)₂NR^{e2}R^{f2} и R^{S7}, где R^{S7} представляет собой C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S7} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^{w6} и -NR^{w6}R^{x6};

каждый из R^c, R^{e2}, R^d, R^{d'} и R^{d2} независимо представляет собой H или R^{S8}, где R^{S8} представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S8} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₀₋₃ алкилен-NR^{e3}R^{f3}, C₀₋₃ алкилен-OR^{e3}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^{e3}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)NR^{e3}R^{f3}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)R^{e3}, C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mR^{e3}, C₀₋₃ алкилен-S(=O)₂NR^{e3}R^{f3}, C₀₋₃ алкилен-NR^{f3}C(=O)R^{e3}, C₀₋₃ алкилен-NR^{f3}S(=O)_mR^{e3} и R^{S9}, где R^{S9} представляет собой C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S9} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^{w7} и -NR^{w7}R^{x7};

каждый из R^e, R^{e2}, R^{e3}, R^f, R^{f2} и R^{f3} независимо представляет собой H или R^{S10}, где R^{S10} представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S10} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^{w8} и -NR^{w8}R^{x8};

каждый из R^{kk} и R^{mm} независимо выбран из группы, состоящей из R^k, -OR^k и -NR^kR^m;

каждый из R^k и R^m независимо представляет собой H или R^z , где R^z представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^z необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-3} алкилен- $NR^{n2}R^{o2}$, C_{0-3} алкилен- OR^{n2} , C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{n2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{n2}R^{o2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^{n2}$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{n2}$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_2NR^{n2}R^{o2}$ и R^{S11} , где R^{S11} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S11} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_{0-3} алкилен- OR^{p2} , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{p2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3} алкилен- C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{p2}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила и R^{S12} , где R^{S12} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый R^{S12} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w9}$ и $-NR^{w9}R^{x9}$;

каждый из R^n , R^{n2} , R^o и R^{o2} независимо представляет собой H или R^{S13} , где R^{S13} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый R^{S13} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_{0-3} алкилен- OR^{p3} , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{p3}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{p3}R^{q3}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{p3}R^{q3}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{p3}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила и R^{S14} , где R^{S14} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый R^{S14} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w10}$ и $-NR^{w10}R^{x10}$;

каждый из R^p , R^{p2} , R^{p3} , R^q , R^{q2} и R^{q3} независимо представляет собой H или R^{S15} , где R^{S15} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый R^{S15} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w11}$ и $-NR^{w11}R^{x11}$;

каждый из R^r , R^t и R^u независимо представляет собой H или R^{S16} , где R^{S16} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S16} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-C(=O)OR^{w12}$, $-OR^{w12}$ и $-NR^{w12}R^{x12}$;

каждый R^w , R^{w2} , R^{w3} , R^{w4} , R^{w5} , R^{w6} , R^{w7} , R^{w8} , R^{w9} , R^{w10} , R^{w11} , R^{w12} , R^x , R^{x2} , R^{x3} , R^{x4} , R^{x5} , R^{x6} , R^{x7} , R^{x8} , R^{x9} , R^{x10} , R^{x11} и R^{x12} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{1-6} галогеналкил;

каждый из n и p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5, где если T^2 представляет собой H, то p равен 0; и

m равен 0, 1 или 2;

при условии, что в случае соединений, где Y представляет собой $-CR^3=$:

а) если R^1 представляет собой незамещенный фенил, R^2 представляет собой метил, и R^3 представляет собой метил, то R^4 не является этилом, незамещенным фенилом или незамещенным пиридином;

b) если R^1 представляет собой незамещенный циклогексил, R^2 представляет собой метил, и R^3 представляет собой метил, то R^4 не является незамещенным пиридином;

c) если R^1 представляет собой незамещенный циклопентил, R^2 представляет собой метил, и R^3 представляет собой метил, то R^4 не является этилом или незамещенным пиридином,

d) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой 3,4-диэтоксифенил, то R^1 не является незамещенным 1-пирролидином, незамещенным 1-пиперидином, 4-метил-1-пиперидином, 4-(фенилметил)-1-пиперидином, незамещенным 2-1,2,3,4-тетрагидроизохинолином, незамещенным морфолином или $NHCH_2CH_2$ -3-индолом;

e) если R^1 представляет собой незамещенный CH_2 -фенил, R^2 представляет собой метил, и R^3 представляет собой метил, то R^4 не является этилом, трифторметилом, 1-метилпиперидин-4-илом, незамещенным пиридином, незамещенным фенилом, 4-F-, 4-Cl-, 2-метокси- или 4-метокси-монозамещенным фенилом или 3,4-метокси-дизамещенным фенилом;

f) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой незамещенный пиридин, то R^1 не является CH_2 -фенилом, где фенил замещен 4-CN, 4- NO_2 , 4-F или 2-F;

g) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой этил, то R^1 не является CH_2 -фенилом, где фенил замещен 4-CN или 4- NO_2 ;

h) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой 4-метоксифенил, то R^1 не является CH_2 -фенилом, где фенил замещен 2-Cl, 3-Cl, 4-Br, 2-метилом или 4-метилом;

i) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой незамещенный фенил, то R^1 не является CH_2 -фенилом, где фенил замещен 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br, 2-метилом, 3-метилом, 4-метилом, 4-изопропилом или 4-*трет*-бутилом; или R^1 не является незамещенным CH_2 -1-нафтиленом или незамещенным CH_2 -пиридином;

j) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой 4-Cl-фенил, то R^1 не является CH_2 -фенилом, где фенил замещен 2-Cl, 4-Cl или 4-изопропилом;

k) если R^1 представляет собой незамещенный CH_2 -фенил, R^2 представляет собой метил, а R^3 представляет собой трифторметил, то R^4 не является незамещенным фенилом или фенилом, замещенным 2-Cl или 4-Cl;

l) указанное соединение не является соединением, в котором R^1 представляет собой CH_2 -4-Br-фенил, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой этил, а R^4 представляет собой незамещенный фенил;

m) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой незамещенный фенил, то R^1 не является $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -фенилом, где фенильное кольцо является незамещенным или замещено по положению 4 Cl, метилом или метокси;

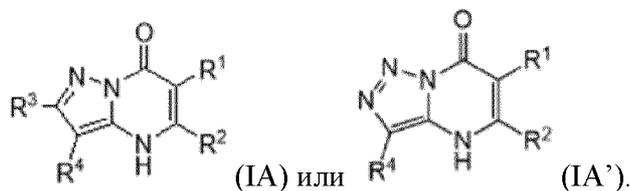
n) если R^2 представляет собой метил или этил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой незамещенный фенил, то R^1 не является незамещенным пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-илом;

o) если R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой изопропил, а R^4 представляет собой метил, то R^1 не является незамещенным пиразолом; и

p) указанное соединение не является соединением, в котором R^1 представляет собой незамещенный CH_2 -фенил, R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой незамещенный фенил; и

при условии, что в случае соединений, где Y представляет собой $-\text{N}=\text{}$, указанное соединение не является соединением, в котором R^1 представляет собой незамещенный фенил, R^2 представляет собой H, а R^4 представляет собой 2-фторфенил.

[0004] Например, соединение может иметь формулу (IA) или формулу (IA'):



[0005] Например, Q^1 представляет собой связь или $-\text{CH}_2-$, а T^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил или $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$.

[0006] Например, Q^1 представляет собой связь, а T^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

[0007] Например, Q^1 представляет собой связь, а T^1 представляет собой C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

[0008] Например, Q^1 представляет собой связь, а T^1 представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9- или 10-членный бициклический гетероарил, предпочтительно T^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил.

[0009] Например, Q^1 представляет собой связь или $-CH_2-$, T^1 представляет собой $-C(=O)NR^aR^b$, а n равен 0.

[0010] Например, один из R^a и R^b представляет собой H или метил, а другой из R^a и R^b не является H или метилом.

[0011] Например, R^2 представляет собой $Q^2-T^2-(X^2)_p$, Q^2 представляет собой связь, T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, каждый X^2 независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{0-3} алкилен- OR^n , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^n$, C_{0-3} алкилен- NR^nR^o , C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^nR^o$, C_{0-3} алкилен- C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^n$, а каждый из R^n и R^o независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{1-6} галогеналкил.

[0012] Например, R^2 представляет собой $Q^2-T^2-(X^2)_p$, Q^2 представляет собой связь, T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, а каждый X^2 независимо представляет собой галоген или OC_{1-6} алкил.

[0013] Например, R^2 представляет собой H, циано, метил или метоксиметил.

[0014] Например, R^2 представляет собой H метил или метоксиметил.

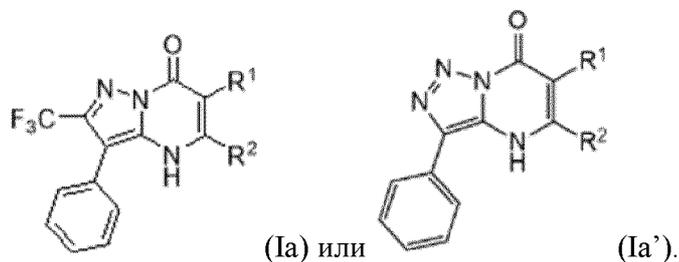
[0015] Например, R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, $-CN$, $-S(=O)_2C_{1-3}$ алкил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.

[0016] Например, R^3 представляет собой $-CN$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.

- [0017] Например, R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.
- [0018] Например, R^3 представляет собой $-CF_3$, метил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.
- [0019] Например, R^3 представляет собой $-CF_3$ или $-CN$.
- [0020] Например, R^3 представляет собой $-CF_3$.
- [0021] Например, R^3 представляет собой $-CN$.
- [0022] Например, R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, $-S(=O)_2C_{1-3}$ алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$.
- [0023] Например, R^4 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$, причем R^{w5} и R^{x5} независимо представляют собой H , C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.
- [0024] Например, R^4 представляет собой C_{3-8} циклоалкил или C_{6-10} арил, где C_{3-8} циклоалкил и C_{6-10} арил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$, причем R^{w5} и R^{x5} независимо представляют собой H , C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.
- [0025] Например, R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$, где R^{w5} и R^{x5} независимо представляют собой H , C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.
- [0026] Например, R^4 представляет собой C_{3-8} циклоалкил.
- [0027] Например, R^4 представляет собой циклопентил.

[0028] Например, R⁴ представляет собой фенил.

[0029] Например, соединение может иметь формулу (Ia) или формулу (Ia'):



[0030] Например, Q¹ представляет собой связь или -CH₂-, а T¹ представляет собой C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил или -C(=O)NR^aR^b.

[0031] Например, Q¹ представляет собой связь, а T¹ представляет собой C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

[0032] Например, Q¹ представляет собой связь, а T¹ представляет собой C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

[0033] Например, Q¹ представляет собой связь, а T¹ представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9- или 10-членный бициклический гетероарил, предпочтительно T¹ представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил.

[0034] Например, Q¹ представляет собой связь или -CH₂-, T¹ представляет собой -C(=O)NR^aR^b, а n равен 0.

[0035] Например, один из R^a и R^b представляет собой H или метил, а другой из R^a и R^b не является H или метилом.

[0036] Например, n равен 0.

[0037] Например, T¹ представляет собой арил или гетероарил, предпочтительно фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9- или 10-членный бициклический гетероарил.

[0038] Например, T¹ представляет собой 5-10-членный гетероарил.

[0039] Например, T¹ представляет собой пиридинил, пиазинил, пиридазинил, пиримидинил, индолил, индолинил, изоиндолил, изоиндолинил, индазолл, пиазолопиридинил, пиазолопиримидинил, оксазолопиримидинил, оксазолопиридинил, имидазопиридинил, бензимидазолил, тетрагидробензимидазолил, бензофуранил, дигидробензофуранил, изобензофуранил, дигидроизобензофуранил, триазолопиридинил, бензотиазолил, азабензимидазолил, азабензоксазолил, азабензотиазолил, имидазопиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, бензоксазолил, бензодиоксилил, хроманил, тетрагидрооксазолоазепинил, тетрагидробензоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиазолил, триазолил, имидазолил, фуранил или тиофенил.

[0040] Например, T¹ представляет собой пиридинил, пиазинил, пиридазинил, пиримидинил, индолил, индазолил, пиазолопиридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, азабензимидазолил, азабензоксазолил, азабензотиазолил, имидазопиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, бензоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, имидазолил, фуранил или тиофенил.

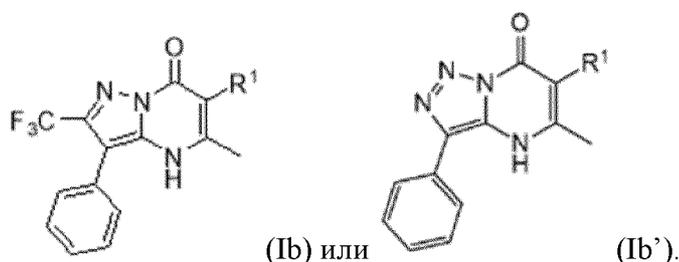
[0041] Например, T¹ представляет собой C₀₋₁ алкилен-C₆₋₁₀ арил.

[0042] Например, T¹ представляет собой фенил, бензил, нафтил или CH₂-нафтил.

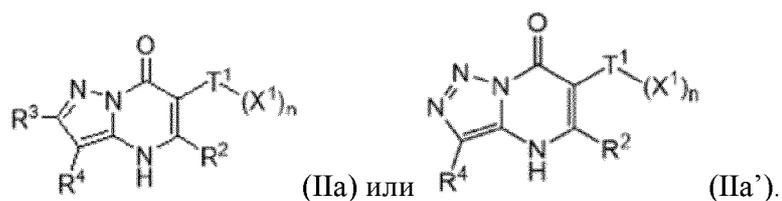
[0043] Например, T¹ представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, предпочтительно 4-10-членный гетероциклоалкил.

[0044] Например, T¹ представляет собой пиперазин, пиперидин, хинуклидин или морфолин.

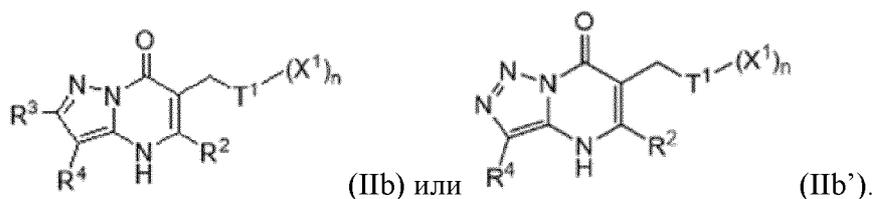
[0045] Например, соединение может иметь формулу (Ib) или формулу (Ib'):



[0046] Подгруппы соединений формулы (I) включают соединения формулы (IIa) или формулы (IIa'):

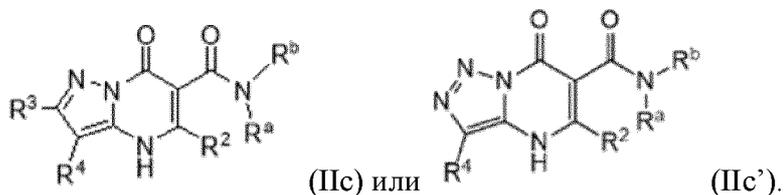


[0047] Подгруппы соединений формулы (I) включают соединения формулы (IIb) или формулы (IIb'):

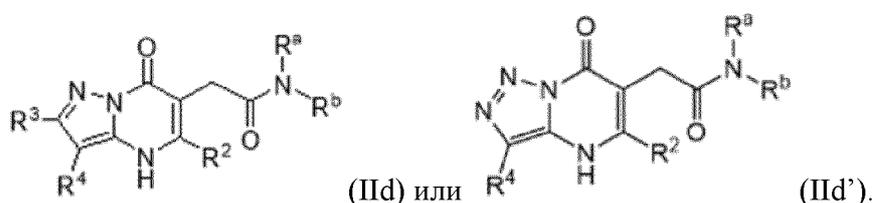


Например, T^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-10} арил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен-5-10-членный гетероарил, $-NR^aR^b$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aS(=O)_2NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$ или $-S(=O)_2NR^aR^b$; каждый X^1 независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^c$, C_{0-3} алкилен- OR^c , C_{0-3} алкилен- NR^cR^d , C_{0-3} алкилен- $OC(=O)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $C(=NR^c)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$ или R^{S1} , где R^{S1} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил, и R^{S1} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-3} алкилен- NR^eR^f , C_{0-3} алкилен- OR^e , C_{0-3} алкилен- $NR^eC(=O)R^e$, C_{0-3} алкилен- $NR^eC(=O)OR^e$, C_{0-3} алкилен- $NR^eC(=O)NR^eR^f$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)R^e$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^e$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^e$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^e$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_2NR^eR^f$, C_{0-3} алкилен- $NR^eS(=O)_2R^e$, C_{0-3} алкилен- $NR^eS(=O)_2NR^eR^f$ и R^{S2} , причем R^{S2} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил, и R^{S2} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^w$ и $-NR^wR^x$.

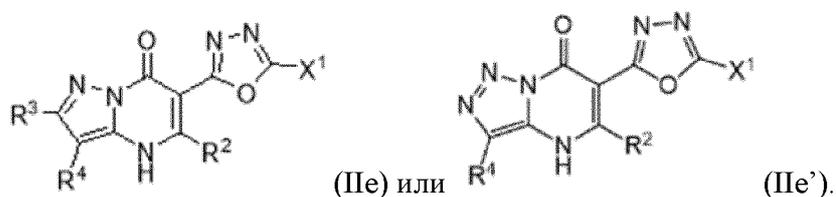
[0048] Подгруппы соединений формулы (I) включают соединения формулы (IIc) или формулы (IIc’):



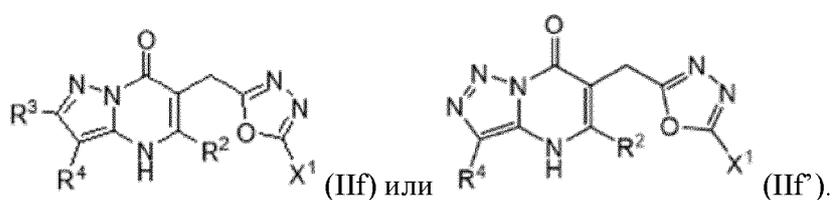
[0049] Подгруппы соединений формулы (I) включают соединения формулы (IId) или формулы (IId’):



[0050] Подгруппы соединений формулы (I) включают соединения формулы (IIe) или формулы (IIe’):



[0051] Подгруппы соединений формулы (I) включают соединения формулы (IIf) или формулы (IIf’):



[0052] Например, один из R^a и R^b независимо представляет собой 5-10-членный гетероарил, а другой представляет собой водород.

[0053] Например, один из R^a и R^b независимо представляет собой пиридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, индолил, индазолил, бензимидазолил, имидазопиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил,

бензоксазолил, оксадиазолил, триазолил, имидазолил, фуран или тиофенил, а другой из R^a и R^b представляет собой водород.

[0054] Например, один из R^a и R^b представляет собой C_{0-1} алкилен- C_{6-10} арил.

[0055] Например, один из R^a и R^b независимо представляет собой фенил, бензил, нафтил или CH_2 -нафтил.

[0056] Например, один из R^a и R^b независимо представляет собой 5-9-членный гетероциклоалкил.

[0057] Например, один из R^a и R^b независимо представляет собой дигидробензофуран, тетрагидробензимидазол, морфолин, тетрагидрофуран, пиперидин или пиперазин.

[0058] Например, каждый из R^a и R^b независимо представляет собой C_{5-6} циклоалкил.

[0059] Например, каждый из R^a и R^b независимо представляет собой циклогексан или циклопропан.

[0060] Например, X^1 представляет собой C_{0-1} алкилен- C_{6-10} арил.

[0061] Например, X^1 представляет собой фенил, бензил, нафтил или CH_2 -нафтил.

[0062] Например, X^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил.

[0063] Например, X^1 представляет собой бензоксазолил, бензимидазолил, пиридинил, пирозинил, пиридазинил, пиримидинил, индолил, индазолил, имидазопиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, изотиазолил, бензоксазолил, оксадиазолил, триазолил, имидазолил, фуранил или тиофенил.

[0064] Например, X^1 представляет собой 5-9-членный гетероциклоалкил.

[0065] Например, X^1 представляет собой тетрагидробензоксазол, тетрагидробензимидазол, морфолин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, пиперидин, пирролидин или пиперазин.

[0066] Например, X^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил.

[0067] Например, X^1 представляет собой OR^a или $C(=O)C_{1-6}$ алкил.

[0068] Например, X^1 представляет собой C_{1-3} алкил.

[0069] Например, X^1 представляет собой OCF_3 , O C_{1-3} алкил, NH_2 , CN , OH или галоген.

[0070] Например, X^1 представляет собой C_{0-1} алкилен- $C(=NR^c)NR^cR^d$.

[0071] Например, X^1 представляет собой C_{0-1} алкилен- $NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$.

[0072] В одном из примеров в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемом сольвате или фармацевтически приемлемом гидрате:

R^1 представляет собой $Q^1-T^1-(X^1)_n$;

Q^1 представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

T^1 представляет собой C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$ или $-C(=O)NR^aR^b$;

каждый X^1 независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{0-3} алкилен- OR^c , C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^c$, C_{0-3} алкилен- NR^cR^d , C_{0-3} алкилен- $N^+R^cR^dR^d$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=O)R^c$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $C(=NR^c)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$ или R^{S1} , где R^{S1} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил,

и каждый R^{S1} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-3} алкилен- NR^eR^f , C_{0-3} алкилен- OR^e , C_{0-3} алкилен- $NR^eC(=O)R^e$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^e$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^e$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^e$, C_{0-3} алкилен- $NR^eS(=O)_2R^e$ и R^{S2} , где R^{S2} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил или C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил,

и каждый R^{S2} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^w$ и $-NR^wR^x$;

каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или R^{S5} , где R^{S5} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил,

и R^{S5} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-3} алкилен- OR^{c2} , C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}C(=O)R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $N(S(=O)_2R^{c2})_2$ и R^{S6} , где R^{S6} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил или C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил,

и каждый R^{S6} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкила, C_{0-3} алкилен- $NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3} алкилен- OR^{e2} ;

R^2 представляет собой $Q^2-T^2-(X^2)_p$;

Q^2 представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, $C(=O)$ -3-12-членный гетероциклоалкил, $-OR^z$, $-S(=O)_mR^k$, $-P(=O)R^{kk}R^{mm}$, $-NR^kR^m$, $-C(=O)OR^k$ или $-C(=O)NR^kR^m$;

каждый X^2 независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{0-3} алкилен- OR^n , C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^nR^o$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^n$ или R^{S3} , где R^{S3} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{0-3} алкилен- OR^p ;

каждый из R^{kk} и R^{mm} независимо выбран из группы, состоящей из R^k , $-OR^k$ и $-NR^kR^m$;

каждый из R^k и R^m независимо представляет собой H или R^z , где R^z представляет собой C_{1-6} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^z необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{0-3} алкилен- $NR^{n2}R^{o2}$, C_{0-3} алкилен- OR^{n2} , C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{n2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{n2}R^{o2}$ и R^{S11} , где R^{S11} представляет собой C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил,

и каждый R^{S11} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_{0-3} алкилен- OR^{p2} , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{p2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3} алкилен- C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{p2}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, $-CN$, $-OR^t$, $-C(=O)R^t$, $-S(=O)_mR^t$, $-NR^tR^t$ или $-C(=O)OR^t$, где C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил и C_{2-3} алкинил необязательно замещены C_{3-6} циклоалкилом;

R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил, где C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$;

каждый из R^c , R^{c2} , R^d , R^{d^1} и R^{d2} независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый из R^e , R^{e2} , R^f и R^{f2} независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый из R^n , R^{n2} , R^o и R^{o2} независимо представляет собой H или R^{S13} , где R^{S13} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил; и каждый R^{S13} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_{0-3} алкилен- OR^{p3} , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{p3}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{p3}R^{q3}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{p3}R^{q3}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{p3}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-3} алкилен- C_{3-8}

циклоалкила, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арила, C₀₋₃ алкилен-3-12-членного гетероциклоалкила и C₀₋₃ алкилен-5-10-членного гетероарила;

каждый из R^p, R^{p2}, R^{p3}, R^{q2} и R^{q3} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый из R^t и R^t независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый R^w, R^{w5}, R^x и R^{x5} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил или C₁₋₆ галогеналкил;

каждый из n и p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5, где если T² представляет собой H, то p равен 0; и

m равен 0, 1 или 2.

[0073] В одном из примеров в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемом сольвате или фармацевтически приемлемом гидрате:

R¹ представляет собой -(CH₂)₀₋₁-C(=O)NR^aR^b; -CH₂CH₂-NR^aR^b; -CH₂CH₂-NR^aC(=O)R^a; -C(=O)NR^aS(=O)₂R^a; -(CH₂)₀₋₁-C₆₋₁₀ арил; -(CH₂)₀₋₁-5-6-членный моноциклический гетероарил; -(CH₂)₀₋₁-9-10-членный бициклический гетероарил; 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил; 9-10-членный бициклический гетероциклоалкил; -C(=O)-4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил; -C(=O)-9-10-членный бициклический гетероциклоалкил; где арильное, гетероарильное и гетероциклоалкильное кольца необязательно независимо замещены 1, 2, 3, 4 или 5 X¹;

каждый X¹ независимо представляет собой галоген; циано; оксо; C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₀₋₃ алкилен-NR^eR^f, C₀₋₃ алкилен-OR^e, C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^e, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₆ циклоалкила, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арила и C₀₋₃ алкилен-4-6-членного гетероциклоалкила, где гетероциклоалкил необязательно независимо замещен одним или более C₁₋₆ алкилами; C₀₋₃ алкилен-C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или

более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₀₋₃ алкилен-NR^eR^f и C₀₋₃ алкилен-OR^e; C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, где C₆₋₁₀ арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₀₋₃ алкилен-NR^eR^f, C₀₋₃ алкилен-OR^e, C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^e, C₀₋₃ алкилен-C(=O)R^e, C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mR^e и C₀₋₃ алкилен-NR^eS(=O)₂R^e; C₀₋₃ алкилен-4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил или 9- или 10-членный бициклический гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, C₀₋₃ алкилен-NR^eR^f и C₀₋₃ алкилен-OR^e; C₀₋₃ алкилен-5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9- или 10-членный бициклический гетероарил, где гетероарил независимо замещен одним или более C₀₋₃ алкилен-OR^e; C₀₋₃ алкилен-OR^c; C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^c; C₀₋₃ алкилен-NR^cR^d; C₀₋₃ алкилен-N⁺R^cR^dR^d⁺; C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mR^c; C₀₋₃ алкилен-NR^cC(=O)R^c; C₀₋₃ алкилен-OC(=O)NR^cR^d; C₀₋₃ алкилен-C(=O)NR^cR^d; C₀₋₃ алкилен-C(=NR^c)NR^cR^d; или C₀₋₃ алкилен-NR^cC(=NR^c)NR^cR^d;

каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или R^{S5}, где R^{S5} представляет собой C₁₋₆ алкил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₆ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, C₀₋₃ алкилен-9- или 10-членный бициклический гетероциклоалкил, C₀₋₃ алкилен-5- или 6-членный моноциклический гетероарил или C₀₋₃ алкилен-9- или 10-членный бициклический гетероарил;

и R^{S5} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁₋₆ галогеналкила, C₀₋₃ алкилен-OR^{c2}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)R^{c2}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^{c2}, C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mR^{c2}, C₀₋₃ алкилен-NR^{c2}R^{d2}, C₀₋₃ алкилен-NR^{c2}C(=O)R^{c2}, C₀₋₃ алкилен-NR^{c2}C(=O)OR^{c2}, C₀₋₃ алкилен-NR^{c2}S(=O)₂R^{c2}, C₀₋₃ алкилен-N(S(=O)₂R^{c2})₂ и R^{S6}, где R^{S6} представляет собой C₁₋₆ алкил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₆ циклоалкил или C₀₋₃ алкилен-4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил;

и каждый R^{S6} необязательно замещен одним или более C₀₋₃ алкилен-C₃₋₆ циклоалкилами, C₀₋₃ алкилен-NR^{e2}R^{f2}, C₀₋₃ алкилен-OR^{e2};

R² представляет собой Q²-T²-(X²)_p;

Q² представляет собой связь, -CH₂- или -CH₂CH₂-;

T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, 9- или 10-членный бициклический гетероциклоалкил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 9- или 10-членный бициклический гетероарил, $C(=O)$ -4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, $-OR^z$, $-S(=O)_mR^k$, $-P(=O)R^kR^m$, $-NR^kR^m$, $-C(=O)OR^k$ или $-C(=O)NR^kR^m$;

каждый X^2 независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{0-3} алкилен- OR^n , C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^nR^o$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^n$ или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним C_{0-3} алкилен- OR^p ;

каждый из R^{kk} и R^{mm} независимо выбран из группы, состоящей из R^k , $-OR^k$ и $-NR^kR^m$;

каждый из R^k и R^m независимо представляет собой H или R^z , где R^z представляет собой C_{1-6} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-6} циклоалкил, C_{0-3} алкилен-4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен-9-или 10-членный бициклический гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен-5 или 6-членный моноциклический гетероарил или C_{0-3} алкилен-9- или 10-членный бициклический гетероарил;

и каждый R^z необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{0-3} алкилен- $NR^{n2}R^{o2}$, C_{0-3} алкилен- OR^{n2} , C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{n2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{n2}R^{o2}$ и R^{S11} , где R^{S11} представляет собой C_{0-3} алкилен-4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен-9- или 10-членный бициклический гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен-5- или 6-членный моноциклический гетероарил или C_{0-3} алкилен-9- или 10-членный бициклический гетероарил;

и каждый R^{S11} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_{0-3} алкилен- OR^{p2} , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{p2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3} алкилен- C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{p2}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, $-CN$, $-OR^r$, $-C(=O)R^r$, $-S(=O)_mR^r$, NR^rR^r или $-C(=O)OR^r$, где C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил и C_{2-3} алкинил необязательно замещены C_{3-6} циклоалкилом;

R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, где циклоалкил, фенил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена, циано, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила, -OR^{w5} и -NR^{w5}R^{x5};

каждый из R^r и R^t независимо представляет собой H, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ галогеналкил, C₂₋₃ алкенил, C₂₋₃ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил;

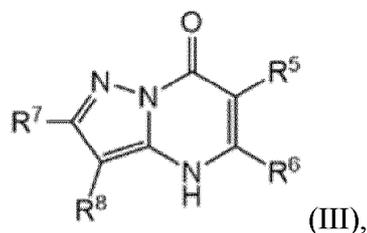
каждый из R^c, R^{c2}, R^d, R^{d1}, R^{d2}, R^e, R^{e2}, R^f, R^{f2}, Rⁿ, Rⁿ², R^o, R^{o2}, R^p, R^{p2} и R^{q2} независимо представляет собой H, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ галогеналкил, C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил;

каждый R^w, R^{w5}, R^x и R^{x5} независимо представляет собой H, C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ галогеналкил;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

m равен 0, 1 или 2.

[0074] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены соединения формулы (III):



или их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты или фармацевтически приемлемые гидраты. В указанной формуле:

R⁵ выбран из группы, состоящей из -C(=O)NR⁹R¹⁰; -CH₂C(=O)NR¹¹R¹²; -CH₂CH₂NR¹³R¹⁴; -CH₂-фенила; -CH₂-5-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенного одним C₁₋₃ алкилом, моноциклическим C₅₋₆ циклоалкилом или фенилом, где фенил необязательно замещен одним -OC₁₋₃ алкилом; фенила, необязательно замещенного одним атомом галогена или C₁₋₃ алкилом; 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 R¹⁵; 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 R¹⁶; и 9- или 10-членного бициклического гетероарила, необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 R¹⁷;

R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из H; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН и - OC_{1-3} алкила; - CH_2 -фенила; - $S(=O)_2R^{18}$; C_{5-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним - NH_2 , оксо, -ОН или - OC_{1-3} алкилом; фенила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 R^{19} ; 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним - C_{1-3} алкилом, - $C(=O)C_{1-3}$ алкилом или - $C(=O)OC_{1-6}$ алкилом; 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 R^{20} ; и 9- или 10-членного бициклического гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 атомами галогенов; или

R^9 и R^{10} объединены с атомом азота, с которым они связаны, с образованием N-связанного 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним фенилом;

R^{11} и R^{12} независимо выбраны из группы, состоящей из H; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним -ОН или - OC_{1-3} алкилом; фенила, необязательно замещенного одним - NH_2 или - OC_{1-3} алкилом; и 5- или 6-членного моноциклического гетероарила; или

R^{11} и R^{12} объединены с атомом азота, с которым они связаны, с образованием N-связанного 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним C_{1-3} алкилом, фенилом или - CH_2 -фенилом, где фенильное кольцо в фениле или - CH_2 -фениле необязательно замещено одним C_{1-3} алкилом;

R^{13} и R^{14} независимо выбраны из группы, состоящей из H; - $C(=O)C_{1-3}$ алкила; - $C(=O)$ фенила; и фенила, необязательно замещенного одним - OC_{1-3} алкилом;

каждый R^{15} независимо выбран из группы, состоящей из оксо; - $C(=O)OH$; - $C(=O)OC_{1-3}$ алкила; и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним -ОН или - OC_{1-3} алкилом;

каждый R^{16} независимо выбран из группы, состоящей из -CN; - $C(=O)OH$; - $C(=O)OC_{1-3}$ алкила; - $C(=O)NH_2$; - $C(=O)NHC_{1-3}$ алкила; - $C(=O)N(C_{1-3}$ алкил) $_2$; - $C(=NH)NH_2$; - $NHC(=NH)NH_2$; - NH_2 ; - NHC_{1-3} алкила; - $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$; - NHC_{3-6} циклоалкила; - $N(C_{1-3}$ алкил) C_{3-6} циклоалкила; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним -ОН, - OC_{1-3} алкилом или 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклоалкилом, где моноциклический гетероциклоалкил необязательно замещен - C_{1-3} алкилом; C_{1-3} галогеналкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН и фенила; - C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним - NH_2 , C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом или

-OC₁₋₃ алкилом; фенила, необязательно замещенного одним -OH, -OC₁₋₃ алкилом, -NO₂, -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом или -N(C₁₋₃ алкил)₂; 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, -OH, -NH₂, -OC₁₋₃ алкила, -C(=O)C₁₋₃ алкила, -S(=O)₂C₁₋₃ алкила, -C(=O)OC₁₋₆ алкила, -C(=O)OCH₂-фенила и C₁₋₃ алкила, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен одним -NH₂, -NHS(=O)₂C₁₋₃ алкилом, -OH или -OC₁₋₃ алкилом; и 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенного одним -OH или -OC₁₋₃ алкилом;

каждый R¹⁷ независимо выбран из группы, состоящей из оксо; галогена; -OH; -CN; -NH₂; -NHC₁₋₃ алкила; -N(C₁₋₃ алкил)₂; -N⁺(C₁₋₃ алкил)₃; -NHC(=O)C₁₋₃ алкила; -C(=O)C₁₋₃ алкила; -S(=O)_mC₁₋₃ алкила; -C(=O)OH; -C(=O)OC₁₋₆ алкила; -C(=O)NH₂; -C(=O)NHC₁₋₃ алкила; -C(=O)N(C₁₋₃ алкил)₂; -OC(=O)NH₂; -OC(=O)NHC₁₋₃ алкила; -OC(=O)N(C₁₋₃ алкил)₂; -C(=NH)NH₂; -C(=NH)NHC₁₋₃ алкила; -C(=NH)N(C₁₋₃ алкил)₂; -OC₁₋₃ галогеналкила; C₁₋₃ галогеналкила; моноциклического C₃₋₆ циклоалкила; C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним моноциклическим C₃₋₆ циклоалкилом, -OH, -OC₁₋₃ алкилом, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁₋₃ алкилом, -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом или -N(C₁₋₃ алкил)₂; -OC₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним моноциклическим C₃₋₆ циклоалкилом, фенилом, -OH, -OC₁₋₃ алкилом, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁₋₃ алкилом, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁₋₃ алкилом, -C(=O)N(C₁₋₃ алкил)₂, -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом, -N(C₁₋₃ алкил)₂, -NHC(=O)C₁₋₃ алкилом или -NHS(=O)₂C₁₋₃ алкилом; и фенила, необязательно замещенного одним атомом галогена, -CN, C₁₋₃ алкилом, C₁₋₃ галогеналкилом, -OC₁₋₃ алкилом, -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом или -N(C₁₋₃ алкил)₂;

R¹⁸ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила; моноциклического C₃₋₆ циклоалкила; 5- или 6-членного моноциклического гетероарила; фенила; и -CH₂-фенила; где фенильное кольцо в фениле или -CH₂-фениле необязательно замещено одним атомом галогена, -CN или -OC₁₋₃ алкилом;

каждый R¹⁹ независимо выбран из группы, состоящей из галогена; -CN; -NH₂; -NHC₁₋₃ алкила; -N(C₁₋₃ алкил)₂; -NHC(=O)C₁₋₃ алкила; -NHS(=O)₂C₁₋₃ алкила; -N(S(=O)₂C₁₋₃ алкил)₂; -NHS(=O)₂C₃₋₆ циклоалкила; -NHS(=O)₂-фенила; -NHC(=O)OH; -NHC(=O)OC₁₋₃ алкила; -S(=O)₂C₁₋₃ алкила; -OC₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним фенилом; C₁₋₃ галогеналкила; -OC₁₋₃ галогеналкила; моноциклического C₃₋₆ циклоалкила; 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила; и C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним

моноциклическим C₃₋₆ циклоалкилом, -ОН, -ОС₁₋₃ алкилом, -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом или -N(C₁₋₃ алкил)₂;

каждый R²⁰ независимо выбран из группы, состоящей из -CN; -ОС₁₋₃ алкила; -S(=O)₂C₁₋₃ алкила; C₁₋₃ галогеналкила; и C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним -ОН или -ОС₁₋₃ алкилом; и моноциклического C₃₋₆ циклоалкила;

R⁶ выбран из группы, состоящей из H; галогена; -CN; -NH₂; -C(=O)ОН; -C(=O)ОС₁₋₃ алкила; -C(=O)C₁₋₃ алкила; -S(=O)_mC₁₋₃ алкила; -P(=O)(C₁₋₃ алкил)₂; -C(=O)NR²¹R²²; C₁₋₃ галогеналкила; -ОС₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним -ОН, -ОС₁₋₃ алкилом, -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом или -N(C₁₋₃ алкил)₂; C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом, -N(C₁₋₃ алкил)₂, -C(=O)ОН, -C(=O)ОС₁₋₃ алкилом, -S(=O)_mC₁₋₃ алкилом, -C(=O)C₁₋₃ алкилом, -OR²³ или 5- или 6-членным моноциклическим гетероарилом, где моноциклический гетероарил необязательно замещен 1 или 2 C₁₋₃ алкилами; моноциклического C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним -C(=O)ОН, -C(=O)ОС₁₋₃ алкилом или C₁₋₃ алкилом, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен одним -ОН или -ОС₁₋₃ алкилом; 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним -C(=O)ОН или -C(=O)ОС₁₋₃ алкилом; и 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 C₁₋₃ алкилами;

R²¹ и R²² независимо выбраны из группы, состоящей из H; C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним -ОН, -ОС₁₋₃ алкилом, -C(=O)ОН, -C(=O)ОС₁₋₃ алкилом, -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом, -N(C₁₋₃ алкил)₂ или 5- или 6-членным моноциклическим гетероарилом; C₁₋₃ галогеналкила, необязательно замещенного одним -ОН или -ОС₁₋₃ алкилом; 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 C₁₋₃ алкилами; и 4-6-членного моноциклического гетероциклоалкила; или

R²¹ и R²² объединены с атомом азота, с которым они связаны, с образованием N-связанного 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним -C(=O)ОН, -C(=O)ОС₁₋₃ алкилом или C₁₋₃ алкилом, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен одним -ОН или -ОС₁₋₃ алкилом;

R²³ выбран из группы, состоящей из H; C₁₋₃ галогеналкила; C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним -ОН, -ОС₁₋₃ алкилом, -C(=O)ОН, -C(=O)ОС₁₋₃ алкилом, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁₋₃ алкилом, -C(=O)N(C₁₋₃ алкил)₂, фенилом, 5- или 6-членным моноциклическим

гетероарилом или 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклоалкилом, где моноциклический гетероциклоалкил обязательно замещен 1 или 2 оксо или C_{1-3} алкилами; 4-, 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, обязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и C_{1-3} алкила; и 5- или 6-членного моноциклического гетероарила;

R^7 выбран из группы, состоящей из $-CN$; $-OH$; $-C(=O)OH$; $-C(=O)OC_{1-3}$ алкила; $-C(=O)C_{1-3}$ алкила; $-S(=O)_mC_{1-3}$ алкила; $-NH_2$; $-NHC_{1-3}$ алкила; $-N(C_{1-3} \text{ алкил})_2$; C_{1-3} алкила, обязательно замещенного одним моноциклическим C_{3-6} циклоалкилом; C_{1-3} галогеналкила; C_{2-3} алкенила, обязательно замещенного одним моноциклическим C_{3-6} циклоалкилом; C_{2-3} алкинила, обязательно замещенного одним моноциклическим C_{3-6} циклоалкилом; моноциклического C_{3-6} циклоалкила; $-O-5-$ или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила; и $-OC_{1-3}$ алкила, обязательно замещенного одним $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкилом, $-C(=O)OH$ или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкилом;

R^8 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила; C_{1-3} галогеналкила; моноциклического C_{3-6} циклоалкила; фенила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-CN$, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-OC_{1-3}$ алкила и $-OC_{1-3}$ галогеналкила; и пиридинила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-CN$, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-OC_{1-3}$ алкила и $-OC_{1-3}$ галогеналкила;

при условии, что:

a) если R^5 представляет собой незамещенный фенил, R^6 представляет собой метил, и R^7 представляет собой метил, то R^8 не является этилом, незамещенным фенилом или незамещенным пиридином;

b) если R^5 представляет собой незамещенный циклогексил, R^6 представляет собой метил, и R^7 представляет собой метил, то R^8 не является незамещенным пиридином;

c) если R^5 представляет собой незамещенный циклопентил, R^6 представляет собой метил, и R^7 представляет собой метил, то R^8 не является этилом или незамещенным пиридином,

d) если R^6 представляет собой метил, R^7 представляет собой метил, а R^8 представляет собой 3,4-диэтоксифенил, то R^5 не является незамещенным 1-пирролидином, незамещенным

1-пиперидином, 4-метил-1-пиперидином, незамещенным 2-1,2,3,4-тетрагидроизохинолином или незамещенным морфолином;

е) если R^5 представляет собой незамещенный CH_2 -фенил, R^6 представляет собой метил, и R^7 представляет собой метил, то R^8 не является этилом, трифторметилом, незамещенным пиридином, незамещенным фенилом, 4-F-, 4-Cl-, 2-метокси- или 4-метокси-монозамещенным фенилом или 3,4-метокси-дизамещенным фенилом;

ф) если R^5 представляет собой незамещенный CH_2 -фенил, R^6 представляет собой метил, а R^7 представляет собой трифторметил, то R^8 не является незамещенным фенилом или фенилом, замещенным 2-Cl или 4-Cl;

г) если R^6 представляет собой метил, R^7 представляет собой метил, а R^8 представляет собой незамещенный фенил, то R^5 не является $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -фенилом, где фенильное кольцо является незамещенным или замещено по положению 4 Cl, метилом или метокси;

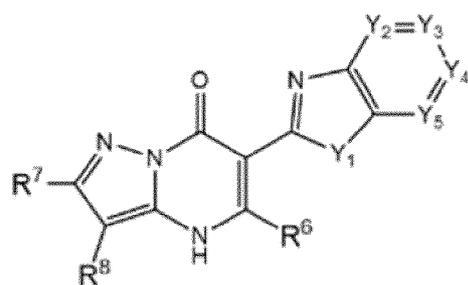
h) если R^6 представляет собой метил или этил, R^7 представляет собой метил, а R^8 представляет собой незамещенный фенил, то R^5 не является замещенным пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-илом;

и) если R^6 представляет собой H, R^7 представляет собой изопропил, а R^8 представляет собой метил, то R^5 не является незамещенным пиразолом; и

ж) указанное соединение не является соединением, в котором R^5 представляет собой незамещенный CH_2 -фенил, R^6 представляет собой H, R^7 представляет собой метил, а R^8 представляет собой незамещенный фенил.

[0075] В одном из вариантов реализации соединений формулы (III) R^5 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{17} .

[0076] В одном из вариантов реализации подгруппа соединений формулы (III) включает соединения формулы (IIIa):

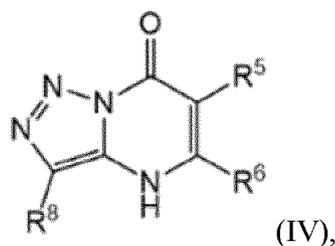


(IIIa),

или их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты или фармацевтически приемлемые гидраты, где Y_1 представляет собой -O-, -NH-, -NR²⁴- или -S-, а Y_2 , Y_3 , Y_4 и Y_5 представляют собой -N= или -CR²⁵=, при условии, что 0, 1 или 2 из Y_2 , Y_3 , Y_4 и Y_5 представляют собой -N=; причем R^{24} выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ галогеналкила; моноциклического C₃₋₆ циклоалкила; C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним моноциклическим C₃₋₆ циклоалкилом, -OH, -OC₁₋₃ алкилом, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁₋₃ алкилом, -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом или -N(C₁₋₃ алкил)₂; и фенила, необязательно замещенного одним атомом галогена, -CN, C₁₋₃ алкилом, C₁₋₃ галогеналкилом, -OC₁₋₃ алкилом, -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом или -N(C₁₋₃ алкил)₂; и R^{25} представляет собой H или R^{17} , при этом R^{17} такой, как определено для соединений формулы (III), при условии, что 0, 1, 2 или 3 из Y_2 , Y_3 , Y_4 и Y_5 представляют собой -CR²⁵=, где R^{25} представляет собой R^{17} ; и R^6 , R^7 и R^8 такие, как определено для соединений формулы (III).

[0077] В одном из вариантов реализации соединений формулы (IIIa) R^6 представляет собой -CN или C₁₋₃ алкил, необязательно замещенный одним -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом, -N(C₁₋₃ алкил)₂, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁₋₃ алкилом, -S(=O)_mC₁₋₃ алкилом, -C(=O)C₁₋₃ алкилом, -OR²³ или 5- или 6-членным моноциклическим гетероариллом, где моноциклический гетероарилл необязательно замещен 1 или 2 C₁₋₃ алкилами; и R^7 представляет собой -CN или -CF₃, где R^{23} такой, как определено для соединений формулы (III).

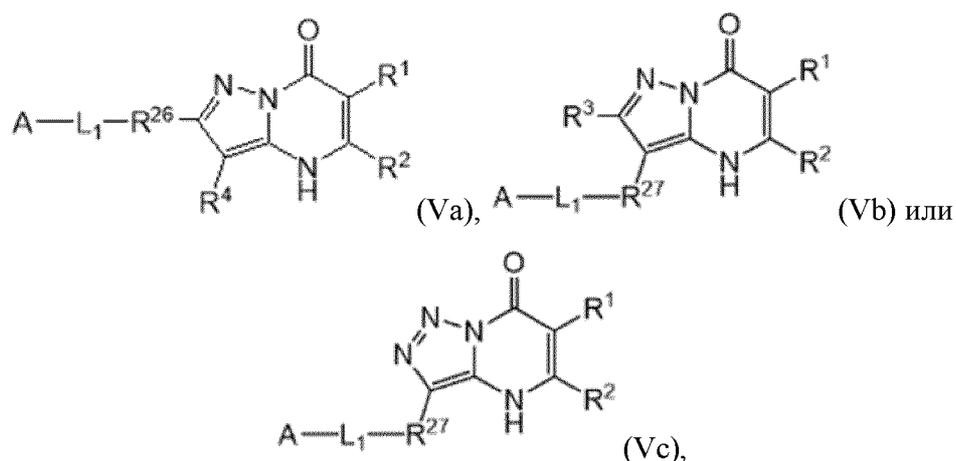
[0078] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены соединения формулы (IV):



(IV),

или их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты или фармацевтически приемлемые гидраты. В указанной формуле R^5 , R^6 и R^8 такие, как определено для соединений формулы (III), при условии, что соединение не является соединением, в котором R^5 представляет собой незамещенный фенил, R^6 представляет собой H, а R^8 представляет собой 2-фторфенил.

[0079] Согласно другому аспекту предложены конъюгаты, содержащие соединения согласно изобретению, связанные с подходящим лигандом. В одном из вариантов реализации соединения формулы I могут быть модифицированы путем замены или модификации заместителя R^3 или R^4 , например, в соединениях формулы IA, или путем замены или модификации заместителя R^4 в соединениях формулы IA', для обеспечения подходящего заместителя, содержащего реакционноспособную группу, которая может связываться с подходящим линкером. В некоторых вариантах реализации реакционноспособная группа содержит подходящую гидроксигруппу или аминогруппу (например, заместитель R^3 или R^4 или его модифицированный вариант, содержащий терминальный -OH, -NH₂, C(=O)NH₂ и т.д.), которая способна взаимодействовать с подходящим линкером. В одном из вариантов реализации соединения формулы I могут быть модифицированы путем замены или модификации заместителя R^3 или R^4 , например, в соединениях формулы IA, или путем замены или модификации заместителя R^4 в соединениях формулы IA', для обеспечения подходящего заместителя, связанного с линкерным фрагментом, где указанный линкерный фрагмент содержит реакционноспособную группу, которая может связываться с подходящим лигандом. В одном из вариантов реализации соединения формулы I могут быть модифицированы путем замены или модификации заместителя R^3 или R^4 , например, в соединениях формулы IA, или путем замены или модификации заместителя R^4 в соединениях формулы IA', для обеспечения подходящего заместителя, связанного с линкерным фрагментом, где указанный линкерный фрагмент связан с подходящим лигандом. В одном из вариантов реализации лиганд связывает E3 убиквитинлигазу. В некоторых вариантах реализации E3 убиквитинлигаза представляет собой MDM2, cIAP1, CRBN или VHL. В одном из вариантов реализации модифицированное соединение согласно изобретению представляет собой соединение формулы (Va), формулы (Vb) или формулы (Vc):



или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат. В указанных формулах А представляет собой лиганд ЕЗ убиквитинлигазы; L₁ представляет собой подходящий линкер, R²⁶ представляет собой подходящий R³ или модифицированный вариант или заменитель R³ (как определено в формуле I), а R²⁷ представляет собой подходящий R⁴ или модифицированный вариант или заменитель R⁴ (как определено в формуле I); а R¹, R², R³ и R⁴ такие, как определено для соединений формулы (I).

[0080] Типовые соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, перечисленные в таблице 1 (названия указаны в таблице 1А, а структуры в таблице 1В).

[0081] При описании в настоящем изобретении соединения, такого как описано в настоящем документе, указанное соединение включает соединение формулы I (включая IA, IA', Ia, Ia', Ib и Ib'), формулы II (т.е. включая IIa, IIa', IIb, IIb', IIc, IIc', IID, IID', IIE, IIE', IIF и IIF'), формулы III (включая IIIa) или формулы IV и все их варианты реализации, включая любые их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты или фармацевтически приемлемые гидраты.

[0082] В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, такое как описано в настоящем документе, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты или фармацевтически приемлемые гидраты, совместно с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[0083] В настоящем изобретении предложен набор, содержащий соединение, такое как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль,

фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат, включающий любой контейнер, упаковку или дозирующее устройство совместно с инструкциями по введению.

[0084] В настоящем изобретении предложено соединение, такое как описано в настоящем документе, включая любые его фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты или фармацевтически приемлемые гидраты, для применения в лечении состояния, опосредованного cGAS/STING.

[0085] В настоящем изобретении предложен способ ингибирования пути cGAS/STING в клетке, включающий приведение клетки в контакт с одним или более соединениями или композициями согласно настоящему изобретению.

[0086] В настоящем изобретении предложен способ ингибирования выработки цитокинов в клетке, включающий приведение клетки в контакт с одним или более соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включая любые их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты или фармацевтически приемлемые гидраты.

[0087] В настоящем изобретении предложен способ лечения состояния, опосредованного путем cGAS/STING, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению, включая любые их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты или фармацевтически приемлемые гидраты.

[0088] Например, состояние, опосредованное путем cGAS/STING, представляет собой аутоиммунное, воспалительное или нейродегенеративное состояние. Например, заболевание выбрано из группы, состоящей из синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), сепсиса, септического шока, атеросклероза, целиакии, дерматомиозита, склеродермии, интерстициального цистита, отторжения трансплантата (например, болезни «трансплантат против хозяина»), синдрома Айкарди-Гутьерес, синдрома прогерии Хатчинсона-Гилфорда, синдрома Синглтона-Мертена, протеасома-ассоциированного аутовоспалительного синдрома, SAVI (STING-ассоциированной васкулопатии, проявляющейся в младенчестве), синдрома CANDLE (хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры, Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated

Temperature), ознобленной волчанки, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, болезни Вегенера, воспалительной болезни кишечника (например, язвенного колита, болезни Крона), идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, тромботической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной тромбоцитопении, рассеянного склероза, псориаза, IgA-нефропатии, IgM-полинейропатий, гломерулонефрита, аутоиммунного миокардита, тяжелой миастении, васкулита, диабета 1 типа, диабета 2 типа, синдрома Шегрена, X-сцепленного сетчатого нарушения пигментации, полимиозита, спондилоэнхондродисплазии, возрастной макулярной дегенерации, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

[0089] Например, заболевание представляет собой ССВО, сепсис, септический шок, атеросклероз, целиакию, интерстициальный цистит, отторжение трансплантата, синдром Айкарди-Гутьерес, ознобленную волчанку, системную красную волчанку, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную тромбоцитопению, спондилоэнхондродисплазию, псориаз, диабет 1 типа, диабет 2 типа или синдром Шегрена.

[0090] Способ лечения воспалительного заболевания у субъекта включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению, включая любые их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты или фармацевтически приемлемые гидраты.

[0091] Например, заболевание представляет собой ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, воспалительную болезнь кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), возрастную макулярную дегенерацию, IgA-нефропатию, гломерулонефрит, васкулит, полимиозит или болезнь Вегенера.

[0092] Согласно другому аспекту изобретения предложен способ лечения нейродегенеративных заболеваний у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению, включая любые их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты или фармацевтически приемлемые гидраты.

[0093] Например, заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, IgM-полинейропатии или тяжелую миастению.

[0094] Если отсутствуют иные определения, то все технические и научные термины в настоящем документе имеют значения, общепринятые специалистами в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. В описании формы единственного числа также включают множественное число, если из контекста явным образом не следует иное. Несмотря на то, что при реализации или исследовании настоящего изобретения можно применять способы и материалы, схожие или эквивалентные тем, что описаны в настоящем документе, подходящие способы и материалы описаны ниже. Содержание всех публикаций, патентных заявок, патентов и других документов, указанных в настоящей заявке, включено посредством ссылок. Ссылки, цитируемые в настоящем документе, не рассматриваются как предшествующий уровень техники для заявленного изобретения. В случае противоречий предпочтение отдается настоящему описанию, включая определения. Кроме того, материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными, но не ограничивающими.

[0095] Другие отличительные признаки и преимущества изобретения станут очевидными после изучения последующего подробного описания и формулы изобретения.

ЧЕРТЕЖИ

[0096] На фиг. 1 показана зависимость экспрессии цитокинов RANTES или MCP-1, а также жизнеспособности клеток, от Log_{10} концентрации (μM) соединения C1089 в макрофагах, выделенных из костного мозга мышей Tgex1-KO.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0097] STING (стимулятор генов интерферона, STimulator of Interferon Genes) является центральным медиатором цитозольного пути, который активирует интерферон I типа в ответ на обнаружение цитозольной двухцепочечной (ds) ДНК инфекционных патогенов или нарушенных клеток хозяина (Danger Associated Molecular Patterns, DAMPS) (Barber, Immunol. Rev 243: 99-108, 2011). Известный под альтернативными названиями TMEM173, MITA, ERIS и MPYS, STING был открыт при помощи способов экспрессионного клонирования кДНК, поскольку было показано, что MyD88-независимый защитный фактор клеток хозяина, экспрессируемый в макрофагах, дендритных клетках (ДК) и фибробластах, индуцирует экспрессию IFN- β и NF- κ B-зависимых провоспалительных цитокинов в ответ на обнаружение

цитоплазматической ДНК, в ответ на инфицирование вирусом простого герпеса (Ishikawa and Barber, Nature 455: 674-79, 2008).

[0098] Несмотря на то, что STING был обнаружен в качестве ключевого сенсора для индукции выработки IFN- β в ответ на инфицирование вирусом простого герпеса, механизм этой функции обнаружения первоначально оставался неясным. Эта загадка была решена с открытием циклической ГМФ-АМФ синтазы (cGAS), нуклеотидилтрансферазы клетки хозяина, которая напрямую связывает дцДНК и в ответ синтезирует вторичный мессенджер, c[G(2',5')pA(3',5')p] (циклический ГМФ-АМФ или 2'3'-cGAMP), который активирует путь STING и индуцирует экспрессию IFN- β (Sun et al., Science 339: 786-91, 2013; Wu et al., Science 339: 826-30, 2013). Этот продукт 2'3'-cGAMP отличался от канонических циклических динуклеотидов, выделенных у бактерий, которые, как было показано, по-разному реагируют на однонуклеотидные полиморфизмы в гене hSTING (Diner et al., Cell Reports 3: 1355-1361, 2013; Gao et al. Cell 154: 748-762, 2013; Conlon et al., J Immunol 190: 5216-5225, 2013). Было продемонстрировано, что хотя циклические динуклеотиды, выделенные у бактерий, содержали бис-3'-5'-связи, cGAS приводил к образованию неканонического, т.е. содержащего смешанную связь, CDN, обозначаемого [G(2',5')pA(3',5')p] (Diner et al., Cell Reports 3: 1355-1361, 2013; Gao et al., Cell 153: 1094-1107, 2013; Ablasser et al., Nature 498: 380-84, 2013; Kranzusch et al., Cell Reports 3: 1362-68, 2013; Zhang et al., Mol. Cell. 51: 226-35, 2013). Клетки, не содержащие функциональный cGAS, не способны экспрессировать IFN- β в ответ на стимуляцию цитозольной ДНК.

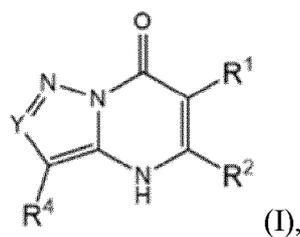
[0099] С учетом роли cGAS в пути STING и роли интерферонов I типа при различных заболеваниях, лечение ингибитором пути cGAS/STING может обеспечивать терапевтическое благоприятное действие при ряде воспалительных, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, синдром системного воспалительного ответа (ССВО), сепсис, септический шок, атеросклероз, целиакию, дерматомиозит, склеродермию, интерстициальный цистит, отторжение трансплантата (например, болезнь «трансплантат против хозяина»), синдром Айкарди-Гутьерес, синдром прогерии Хатчинсона-Гилфорда, синдром Синглтона-Мертена, протеасома-ассоциированный аутовоспалительный синдром, SAVI (STING-ассоциированная васкулопатия, проявляющаяся в младенчестве), синдром CANDLE (хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры), ознобленную волчанку, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Вегенера, воспалительную болезнь кишечника

(например, язвенный колит, болезнь Крона), идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную тромбоцитопению, рассеянный склероз, псориаз, IgA-нефропатию, IgM-полиневропатию, гломерулонефрит, аутоиммунный миокардит, тяжелую миастению, васкулит, диабет 1 типа, диабет 2 типа, синдром Шегрена, X-сцепленное сетчатое нарушение пигментации, полимиозит, спондилоэнхондродисплазию, возрастную макулярную дегенерацию, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. См., например, Krienkamp et al., *Cell Reports* 22:2006–2015, 2018; Kerur et al., *Nature Medicine* 24:50–61, 2018; Yang et al., *PNAS* 114 (23): E4612-E4620, 2017; King et al., *Nature Medicine* 23:1481–1487, 2017; Bai et al., *PNAS* 114 (46):12196-12201, 2017; Ahn et al., *Cell Reports* 21:3873–3884, 2017; Li et al., *J. Experimental Medicine*, 215(5) 1287, 2018. В некоторых вариантах реализации соединения согласно изобретению подходят для лечения синдрома Айкарди-Гутьерес, X-сцепленного сетчатого нарушения пигментации, дерматомиозита, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, рассеянного склероза или диабета I типа или II типа.

[00100] В настоящем изобретении предложены новые пиразолопиримидиновые или триазолопиримидиновые соединения, способы синтеза для получения соединений, содержащие их фармацевтические композиции и различные применения соединений.

Пиразолопиримидиновые и триазолопиримидиновые соединения

[00101] В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), включая формулу (IA) и формулу (IA'):



или их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты или фармацевтически приемлемые гидраты. В указанной формуле:

Y представляет собой $-CR^3=$ или $-N=$;

R^1 представляет собой $Q^1-T^1-(X^1)_n$;

Q^1 представляет собой связь или C_{1-3} алкилен, где C_{1-3} алкиленовая группа необязательно замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w2}$ и $-NR^{w2}R^{x2}$;

T^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, $-C(=O)C_{0-3}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-10} арил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен-5-10-членный гетероарил, $-NR^aR^b$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aS(=O)_2NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$ или $-S(=O)_2NR^aR^b$;

каждый X^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^c$, C_{0-3} алкилен- OR^c , C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^c$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)R^c$, C_{0-3} алкилен- NR^cR^d , C_{0-3} алкилен- $N^+R^cR^dR^d$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=O)R^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=O)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=O)OR^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cS(=O)_2R^c$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^cS(=O)_2R^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_2NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $C(=NR^c)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$ и R^{S1} , где R^{S1} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S1} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-3} алкилен- NR^eR^f , C_{0-3} алкилен- OR^e , C_{0-3} алкилен- $NR^eC(=O)R^e$, C_{0-3} алкилен- $NR^eC(=O)OR^e$, C_{0-3} алкилен- $NR^eC(=O)NR^eR^f$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)R^e$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^e$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^eR^f$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^e$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^e$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_2NR^eR^f$, C_{0-3} алкилен- $NR^eS(=O)_2R^e$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^eS(=O)_2R^e$, C_{0-3} алкилен- $NR^eS(=O)_2NR^eR^f$ и R^{S2} , где R^{S2} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил,

и каждый R^{S2} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^w$ и $-NR^wR^x$;

R^2 представляет собой $Q^2-T^2-(X^2)_p$;

Q^2 представляет собой связь или C_{1-3} алкилен, где C_{1-3} алкиленовая группа необязательно замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w3}$ и $-NR^{w3}R^{x3}$;

T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, $C(=O)-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкил, $C(=O)-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-10} арил, $C(=O)-C_{0-3}$ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, $C(=O)-C_{0-3}$ алкилен-5-10-членный гетероарил, $-OR^z$, $-S(=O)_mR^k$, $-P(=O)R^{kk}R^{mm}$, $-NR^kR^m$, $-C(=O)OR^k$ или $-C(=O)NR^kR^m$;

каждый X^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{0-3} алкилен- OR^n , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^n$, C_{0-3} алкилен- NR^nR^o , C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^nR^o$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^n$ и R^{S3} , где R^{S3} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и R^{S3} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_{0-3} алкилен- OR^p , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^p$, C_{0-3} алкилен- NR^pR^q , C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^pR^q$, C_{0-3} алкилен- C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^p$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила и R^{S4} , где R^{S4} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S4} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w4}$ и $-NR^{w4}R^{x4}$;

R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, $-CN$, $-OR^r$, $-C(=O)R^r$, $-S(=O)_mR^r$, NR^rR^i или $-C(=O)OR^r$, где C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил и C_{2-3} алкинил необязательно замещены одним C_{3-6} циклоалкилом;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $S(=O)_mR^u$, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил, где C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил,

C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, OR^{w5} и $NR^{w5}R^{x5}$;

каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или R^{S5} , где R^{S5} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и R^{S5} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-3} алкилен- OR^{c2} , C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}C(=O)R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $N(S(=O)_2R^{c2})_2$ и R^{S6} , где R^{S6} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S6} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-3} алкилен- $NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3} алкилен- OR^{e2} , C_{0-3} алкилен- $NR^{e2}C(=O)R^{e2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{e2}C(=O)OR^{e2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{e2}C(=O)NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)R^{e2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{e2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^{e2}$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{e2}$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_2NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{e2}S(=O)_2R^{e2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{e2}S(=O)_2R^{e2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{e2}S(=O)_2NR^{e2}R^{f2}$ и R^{S7} , где R^{S7} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S7} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w6}$ и $-NR^{w6}R^{x6}$;

каждый из R^c , R^{c2} , R^d , R^{d1} и R^{d2} независимо представляет собой H или R^{S8} , где R^{S8} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3}

алкилен-С₆₋₁₀ арил, С₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или С₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S8} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, С₁₋₆ алкила, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, С₁₋₆ галогеналкила, С₀₋₃ алкилен-NR^{e3}R^{f3}, С₀₋₃ алкилен-OR^{e3}, С₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^{e3}, С₀₋₃ алкилен-C(=O)NR^{e3}R^{f3}, С₀₋₃ алкилен-C(=O)R^{e3}, С₀₋₃ алкилен-S(=O)_mR^{e3}, С₀₋₃ алкилен-S(=O)₂NR^{e3}R^{f3}, С₀₋₃ алкилен-NR^{f3}C(=O)R^{e3}, С₀₋₃ алкилен-NR^{f3}S(=O)_mR^{e3} и R^{S9}, где R^{S9} представляет собой С₀₋₃ алкилен-С₃₋₈ циклоалкил, С₀₋₃ алкилен-С₆₋₁₀ арил, С₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, С₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S9} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, С₁₋₆ алкила, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, циано, С₁₋₆ галогеналкила, -OR^{w7} и -NR^{w7}R^{x7};

каждый из R^e, R^{e2}, R^{e3}, R^f, R^{f2} и R^{f3} независимо представляет собой H или R^{S10}, где R^{S10} представляет собой С₁₋₆ алкил, С₂₋₆ алкенил, С₂₋₆ алкинил, С₀₋₃ алкилен-С₃₋₈ циклоалкил, С₀₋₃ алкилен-С₆₋₁₀ арил, С₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или С₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S10} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, С₁₋₆ алкила, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, циано, С₁₋₆ галогеналкила, -OR^{w8} и -NR^{w8}R^{x8};

каждый из R^{kk} и R^{mmm} независимо выбран из группы, состоящей из R^k, -OR^k и -NR^kR^m;

каждый из R^k и R^m независимо представляет собой H или R^z, где R^z представляет собой С₁₋₆ алкил, С₂₋₆ алкенил, С₂₋₆ алкинил, С₀₋₃ алкилен-С₃₋₈ циклоалкил, С₀₋₃ алкилен-С₆₋₁₀ арил, С₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или С₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^z необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, С₁₋₆ алкила, С₂₋₆ алкенила, С₂₋₆ алкинила, С₁₋₆ галогеналкила, С₀₋₃ алкилен-NRⁿ²R^{o2}, С₀₋₃ алкилен-ORⁿ², С₀₋₃ алкилен-C(=O)ORⁿ², С₀₋₃ алкилен-C(=O)NRⁿ²R^{o2}, С₀₋₃ алкилен-C(=O)Rⁿ², С₀₋₃ алкилен-S(=O)_mRⁿ², С₀₋₃ алкилен-S(=O)₂NRⁿ²R^{o2} и R^{S11}, где R^{S11} представляет собой С₀₋₃ алкилен-С₃₋₈ циклоалкил, С₀₋₃ алкилен-С₆₋₁₀ арил, С₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, С₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S11} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_{0-3} алкилен- OR^{p2} , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{p2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3} алкилен- C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{p2}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила и R^{S12} , где R^{S12} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый R^{S12} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w9}$ и $-NR^{w9}R^{x9}$;

каждый из R^n , R^{n2} , R^o и R^{o2} независимо представляет собой H или R^{S13} , где R^{S13} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый R^{S13} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_{0-3} алкилен- OR^{p3} , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{p3}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{p3}R^{q3}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{p3}R^{q3}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{p3}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила и R^{S14} , где R^{S14} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый R^{S14} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w10}$ и $-NR^{w10}R^{x10}$;

каждый из R^p , R^{p2} , R^{p3} , R^q , R^{q2} и R^{q3} независимо представляет собой H или R^{S15} , где R^{S15} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый R^{S15} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w11}$ и $-NR^{w11}R^{x11}$;

каждый из R^r , R^t и R^u независимо представляет собой H или R^{S16} , где R^{S16} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S16} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-C(=O)OR^{w12}$, $-OR^{w12}$ и $-NR^{w12}R^{x12}$;

каждый R^w , R^{w2} , R^{w3} , R^{w4} , R^{w5} , R^{w6} , R^{w7} , R^{w8} , R^{w9} , R^{w10} , R^{w11} , R^{w12} , R^x , R^{x2} , R^{x3} , R^{x4} , R^{x5} , R^{x6} , R^{x7} , R^{x8} , R^{x9} , R^{x10} , R^{x11} и R^{x12} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{1-6} галогеналкил;

каждый из n и r независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5, где если T^2 представляет собой H, то r равен 0; и

m равен 0, 1 или 2;

при условии, что в случае соединений, где Y представляет собой $-CR^3=$:

а) если R^1 представляет собой незамещенный фенил, R^2 представляет собой метил, и R^3 представляет собой метил, то R^4 не является этилом, незамещенным фенилом или незамещенным пиридином;

б) если R^1 представляет собой незамещенный циклогексил, R^2 представляет собой метил, и R^3 представляет собой метил, то R^4 не является незамещенным пиридином;

с) если R^1 представляет собой незамещенный циклопентил, R^2 представляет собой метил, и R^3 представляет собой метил, то R^4 не является этилом или незамещенным пиридином,

д) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой 3,4-диэтоксифенил, то R^1 не является незамещенным 1-пирролидином, незамещенным 1-пиперидином, 4-метил-1-пиперидином, 4-(фенилметил)-1-пиперидином, незамещенным 2-1,2,3,4-тетрагидроизохинолином, незамещенным морфолином или $NHCH_2CH_2$ -3-индолом;

е) если R^1 представляет собой незамещенный CH_2 -фенил, R^2 представляет собой метил, и R^3 представляет собой метил, то R^4 не является этилом, трифторметилом, 1-метилпиперидин-

4-илом, незамещенным пиридином, незамещенным фенилом, 4-F-, 4-Cl-, 2-метокси- или 4-метокси-монозамещенным фенилом или 3,4-метокси-дизамещенным фенилом;

f) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой незамещенный пиридин, то R^1 не является CH_2 -фенилом, где фенил замещен 4-CN, 4-NO₂, 4-F или 2-F;

g) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой этил, то R^1 не является CH_2 -фенилом, где фенил замещен 4-CN или 4-NO₂;

h) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой 4-метоксифенил, то R^1 не является CH_2 -фенилом, где фенил замещен 2-Cl, 3-Cl, 4-Br, 2-метилом или 4-метилом;

i) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой незамещенный фенил, то R^1 не является CH_2 -фенилом, где фенил замещен 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br, 2-метилом, 3-метилом, 4-метилом, 4-изопропилом или 4-*трет*-бутилом; или R^1 не является незамещенным CH_2 -1-нафтиленом или незамещенным CH_2 -пиридином;

j) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой 4-Cl-фенил, то R^1 не является CH_2 -фенилом, где фенил замещен 2-Cl, 4-Cl или 4-изопропилом;

k) если R^1 представляет собой незамещенный CH_2 -фенил, R^2 представляет собой метил, а R^3 представляет собой трифторметил, то R^4 не является незамещенным фенилом или фенилом, замещенным 2-Cl или 4-Cl;

l) указанное соединение не является соединением, в котором R^1 представляет собой CH_2 -4-Br-фенил, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой этил, а R^4 представляет собой незамещенный фенил;

m) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой незамещенный фенил, то R^1 не является $CH_2CH_2C(=O)NH$ -фенилом, где фенильное кольцо является незамещенным или замещено по положению 4 Cl, метилом или метокси;

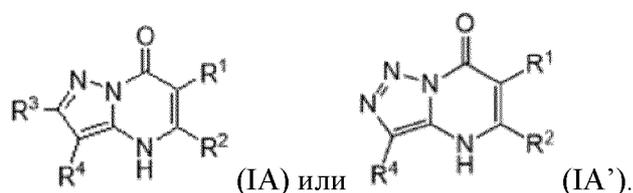
n) если R^2 представляет собой метил или этил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой незамещенный фенил, то R^1 не является замещенным пиразоло[1,5-*α*]пиримидин-7-илом;

о) если R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой изопропил, а R^4 представляет собой метил, то R^1 не является незамещенным пиразолом; и

р) указанное соединение не является соединением, в котором R^1 представляет собой незамещенный CH_2 -фенил, R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой незамещенный фенил; и

при условии, что в случае соединений, где Y представляет собой $-\text{N}=\text{}$, указанное соединение не является соединением, в котором R^1 представляет собой незамещенный фенил, R^2 представляет собой H, а R^4 представляет собой 2-фторфенил.

[00102] Например, соединение может иметь формулу (IA) или формулу (IA'):



[00103] Например, Q^1 представляет собой связь или $-\text{CH}_2-$, а T^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил или $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$.

[00104] Например, Q^1 представляет собой связь, а T^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

[00105] Например, Q^1 представляет собой связь, а T^1 представляет собой C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

[00106] Например, Q^1 представляет собой связь, а T^1 представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9- или 10-членный бициклический гетероарил, предпочтительно T^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил.

[00107] Например, Q^1 представляет собой связь или $-\text{CH}_2-$, T^1 представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, а n равен 0.

[00108] Например, один из R^a и R^b представляет собой H или метил, а другой из R^a и R^b не является H или метилом.

[00109] Например, R^2 представляет собой $Q^2-T^2-(X^2)_p$, Q^2 представляет собой связь, T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, каждый X^2 независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{0-3} алкилен- OR^n , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^n$, C_{0-3} алкилен- NR^nR^o , C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^nR^o$, C_{0-3} алкилен- C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^n$, а каждый R^n и R^o независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{1-6} галогеналкил.

[00110] Например, R^2 представляет собой $Q^2-T^2-(X^2)_p$, Q^2 представляет собой связь, T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, а каждый X^2 независимо представляет собой галоген или $-OC_{1-6}$ алкил.

[00111] Например, R^2 представляет собой H, циано, метил или метоксиметил.

[00112] Например, R^2 представляет собой H метил или метоксиметил.

[00113] Например, R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, $-CN$, $-S(=O)_2C_{1-3}$ алкил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.

[00114] Например, R^3 представляет собой $-CN$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.

[00115] Например, R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.

[00116] Например, R^3 представляет собой $-CF_3$, метил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.

[00117] Например, R^3 представляет собой $-CF_3$ или $-CN$.

[00118] Например, R^3 представляет собой $-CF_3$.

[00119] Например, R^3 представляет собой $-CN$.

[00120] Например, R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, $-S(=O)_2C_{1-3}$ алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$.

[00121] Например, R^4 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$, причем R^{w5} и R^{x5} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.

[00122] Например, R^4 представляет собой C_{3-8} циклоалкил или C_{6-10} арил, где C_{3-8} циклоалкил и C_{6-10} арил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$, причем R^{w5} и R^{x5} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.

[00123] Например, R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$, где R^{w5} и R^{x5} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.

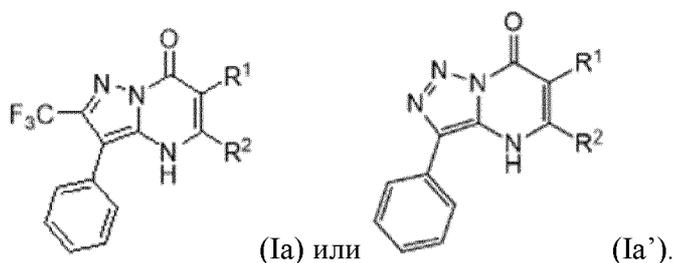
[00124] Например, R^4 представляет собой C_{3-8} циклоалкил.

[00125] Например, R^4 представляет собой циклопентил.

[00126] Например, R^4 представляет собой C_{6-10} арил.

[00127] Например, R^4 представляет собой фенил.

[00128] Например, соединение может иметь формулу (Ia) или формулу (Ia'):



[00129] Например, Q^1 представляет собой связь или $-CH_2-$.

[00130] Например, T^1 представляет собой $-C(=O)-C_{0-1}$ алкилен- C_{6-10} арил или $-C(=O)-C_{0-1}$ алкилен-5-10-членный гетероарил.

[00131] Например, Q¹ представляет собой связь или -CH₂-, а T¹ представляет собой C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил или -C(=O)NR^aR^b.

[00132] Например, Q¹ представляет собой связь, а T¹ представляет собой C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

[00133] Например, Q¹ представляет собой связь, а T¹ представляет собой C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

[00134] Например, Q¹ представляет собой связь, а T¹ представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9- или 10-членный бициклический гетероарил, предпочтительно T¹ представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил.

[00135] Например, T¹ представляет собой C(=O)NR^aR^b, а n равен 0.

[00136] Например, один из R^a и R^b представляет собой H или метил, а другой из R^a и R^b не является H или метилом.

[00137] Например, n равен 0.

[00138] Например, T¹ представляет собой арил или гетероарил, предпочтительно фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9- или 10-членный бициклический гетероарил.

[00139] Например, T¹ представляет собой 5-10-членный гетероарил.

[00140] Например, T¹ представляет собой пиридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, индолил, индолинил, изоиндолил, изоиндолинил, индазолил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, оксазолопиримидинил, оксазолопиридинил, имидазопиридинил, бензимидазолил, тетрагидробензимидазолил, бензофуранил, дигидробензофуранил, изобензофуранил, дигидроизобензофуранил, триазолопиридинил, бензотиазолил, азабензимидазолил, азабензоксазолил, азабензотиазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, бензоксазолил, бензодидоксолил, хроманил, тетрагидрооксазолоазепинил, тетрагидробензоксазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, пиразолил, триазолил, имидазолил, фуранил или тиофенил.

[00141] Например, T^1 представляет собой пиридинил, пирозинил, пиридазинил, пиримидинил, индолил, индазолил, пиразолопиридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, азабензимидазолил, азабензоксазолил, азабензотиазолил, имидазопиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, бензоксазолил, тетрагидробензоксазолил, тетрагидробензимидазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, триазолил, имидазолил, фуранил или тиофенил.

[00142] Например, T^1 представляет собой пиридинил, пирозинил, пиридазинил, пиримидинил, индолил, индазолил, пиразолопиридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, азабензимидазолил, азабензоксазолил, азабензотиазолил, имидазопиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, бензоксазолил, тетрагидробензоксазолил, тетрагидробензимидазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, триазолил, имидазолил, фуранил или тиофенил, а X^1 представляет собой галоген, C_{0-3} алкилен- OR^c , C_{0-3} алкилен- NR^cR^d или R^{S1} , где R^{S1} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил.

[00143] Например, T^1 представляет собой C_{0-1} алкилен- C_{6-10} арил.

[00144] Например, T^1 представляет собой фенил, бензил, нафтил или CH_2 -нафтил.

[00145] Например, T^1 представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, предпочтительно 4-10-членный гетероциклоалкил.

[00146] Например, T^1 представляет собой пиперазин, пиперидин, хинуклидин или морфолин.

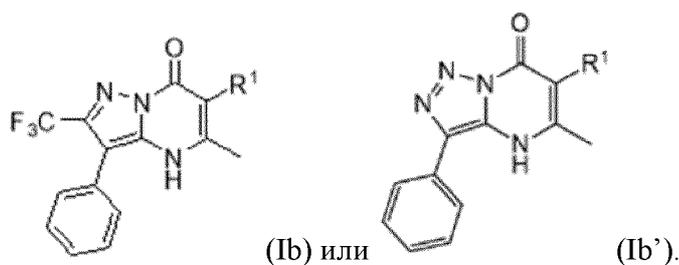
[00147] Например, R^2 представляет собой $Q^2-T^2-(X^2)_p$, Q^2 представляет собой связь, T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, каждый X^2 независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{0-3} алкилен- OR^n , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^n$, C_{0-3} алкилен- NR^nR^o , C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^nR^o$, C_{0-3} алкилен- C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^n$, а каждый из R^n и R^o независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{1-6} галогеналкил.

[00148] Например, R^2 представляет собой $Q^2-T^2-(X^2)_p$, Q^2 представляет собой связь, T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, а каждый X^2 независимо представляет собой галоген или OC_{1-6} алкил.

[00149] Например, R^2 представляет собой H, циано, метил или метоксиметил.

[00150] Например, R^2 представляет собой H метил или метоксиметил.

[00151] В настоящем изобретении предложены соединения формулы (Ib) или формулы (Ib'):

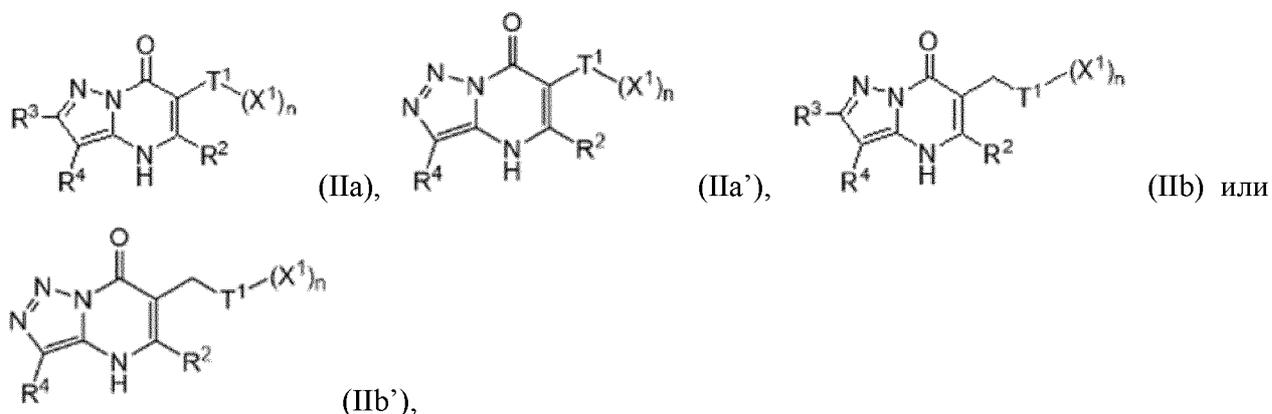


[00152] В некоторых вариантах реализации формулы Ib или Ib' Q^1 представляет собой связь или $-CH_2-$, а T^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил или $-C(=O)NR^aR^b$.

[00153] В некоторых вариантах реализации формулы Ib или Ib' Q^1 представляет собой связь, а T^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

[00154] В некоторых вариантах реализации формулы Ib или Ib' Q^1 представляет собой связь или $-CH_2-$, а T^1 представляет собой $-C(=O)NR^aR^b$, и n равен 0.

[00155] Другая подгруппа соединений формулы (I) включает соединения формулы (IIa), формулы (IIa'), формулы (IIb) или формулы (IIb'):



R^2 , R^3 , R^4 , T^1 , X^1 и n такие, как определено для формулы I.

[00156] В некоторых вариантах реализации формулы Па, Па', Пб или Пб' T¹ представляет собой C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил или C(=O)NR^aR^b.

[00157] В некоторых вариантах реализации формулы Па или Па' T¹ представляет собой C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

[00158] В некоторых вариантах реализации формулы Па, Па', Пб или Пб' T¹ представляет собой -C(=O)NR^aR^b, а n равен 0.

[00159] В некоторых вариантах реализации формулы Па, Па', Пб или Пб' R² представляет собой Q²-T²-(X²)_p, Q² представляет собой связь, T² представляет собой H, галоген, циано, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, каждый X² независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C₀₋₃ алкилен-ORⁿ, C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mRⁿ, C₀₋₃ алкилен-NRⁿR^o, C₀₋₃ алкилен-C(=O)NRⁿR^o, C₀₋₃ алкилен-C₀₋₃ алкилен-C(=O)ORⁿ, а каждый Rⁿ и R^o независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил или C₁₋₆ галогеналкил.

[00160] В некоторых вариантах реализации формулы Па, Па', Пб или Пб' R² представляет собой Q²-T²-(X²)_p, Q² представляет собой связь, T² представляет собой H, галоген, циано, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил или C₂₋₆ алкинил, а каждый X² независимо представляет собой галоген или -OC₁₋₆ алкил.

[00161] В некоторых вариантах реализации формулы Па, Па', Пб или Пб' R² представляет собой H, циано, метил или метоксиметил.

[00162] В некоторых вариантах реализации формулы Па, Па', Пб или Пб' R² представляет собой H, метил или метоксиметил.

[00163] В некоторых вариантах реализации формулы Па или Пб R³ представляет собой C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ галогеналкил, -CN, -S(=O)₂C₁₋₃ алкил или -C(=O)OC₁₋₃ алкил.

[00164] В некоторых вариантах реализации формулы Па или Пб R³ представляет собой C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ галогеналкил или -C(=O)OC₁₋₃ алкил.

[00165] В некоторых вариантах реализации формулы Па или Пб R³ представляет собой -CN, -CF₃, метил или -C(=O)OC₁₋₃ алкил.

[00166] В некоторых вариантах реализации формулы Па или Пб R^3 представляет собой -CN или -CF₃.

[00167] В некоторых вариантах реализации формулы Па, Па', Пб или Пб' R^4 представляет собой C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ галогеналкил, -S(=O)₂C₁₋₃ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^{w5} и -NR^{w5}R^{x5}.

[00168] В некоторых вариантах реализации формулы Па, Па', Пб или Пб' R^4 представляет собой C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^{w5} и -NR^{w5}R^{x5}, причем R^{w5} и R^{x5} независимо представляют собой H, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил.

[00169] В некоторых вариантах реализации формулы Па, Па', Пб или Пб' R^4 представляет собой C₃₋₈ циклоалкил или C₆₋₁₀ арил, где C₃₋₈ циклоалкил и C₆₋₁₀ арил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^{w5} и -NR^{w5}R^{x5}, причем R^{w5} и R^{x5} независимо представляют собой H, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил.

[00170] В некоторых вариантах реализации формулы Па, Па', Пб или Пб' R^4 представляет собой C₃₋₈ циклоалкил.

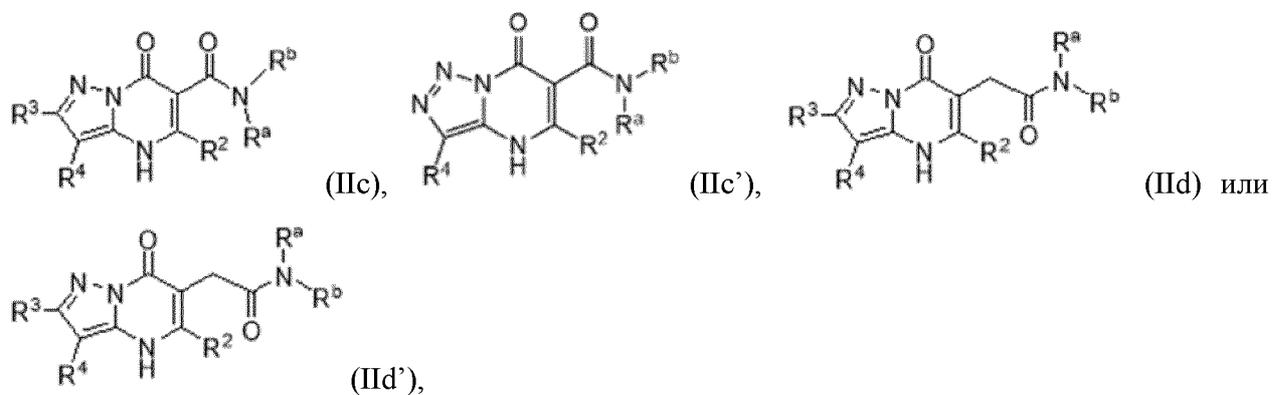
[00171] В некоторых вариантах реализации формулы Па, Па', Пб или Пб' R^4 представляет собой циклопентил.

[00172] В некоторых вариантах реализации формулы Па, Па', Пб или Пб' R^4 представляет собой C₆₋₁₀ арил.

[00173] В некоторых вариантах реализации формулы Па, Па', Пб или Пб' R^4 представляет собой фенил.

[00174] В некоторых вариантах реализации формулы Па, Па', Пб или Пб' T¹ представляет собой C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, -C(=O)-C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, -C(=O)-C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, -C(=O)-C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, -C(=O)-C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил, -NR^aR^b, -S(=O)₂R^a, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)NR^aR^b, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aS(=O)₂R^a, -C(=O)NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aS(=O)₂NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b или -S(=O)₂NR^aR^b; каждый X¹ независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C₀₋₃ алкилен-C(=O)R^c, C₀₋₃ алкилен-OR^c, C₀₋₃ алкилен-NR^cR^d, C₀₋₃ алкилен-OC(=O)NR^cR^d, C₀₋₃ алкилен-C(=NR^c)NR^cR^d, C₀₋₃ алкилен-NR^cC(=NR^c)NR^cR^d или R^{S1}, где R^{S1} представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил, а R^{S1} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₀₋₃ алкилен-NR^eR^f, C₀₋₃ алкилен-OR^e, C₀₋₃ алкилен-NR^eC(=O)R^e, C₀₋₃ алкилен-NR^eC(=O)OR^e, C₀₋₃ алкилен-NR^eC(=O)NR^eR^f, C₀₋₃ алкилен-OC(=O)R^e, C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^e, C₀₋₃ алкилен-C(=O)R^e, C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mR^e, C₀₋₃ алкилен-S(=O)₂NR^eR^f, C₀₋₃ алкилен-NR^eS(=O)₂R^e, C₀₋₃ алкилен-NR^eS(=O)₂NR^eR^f и R^{S2}, причем R^{S2} представляет собой C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил, и R^{S2} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^w и -NR^wR^x.

[00175] Еще одна подгруппа соединений формулы I включает соединения формулы (IIc), формулы (IIc'), формулы (IId) или формулы (IId'):



R², R³, R⁴, R^a и R^b такие, как определено для формулы I.

[00176] В некоторых вариантах реализации формулы Пс, Пс', Пд или Пд' R² представляет собой Q²-T²-(X²)_p, Q² представляет собой связь, T² представляет собой H, галоген, циано, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, каждый X² независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C₀₋₃ алкилен-ORⁿ, C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mRⁿ, C₀₋₃ алкилен-NRⁿR^o, C₀₋₃ алкилен-C(=O)NRⁿR^o, C₀₋₃ алкилен-C₀₋₃ алкилен-C(=O)ORⁿ, а каждый Rⁿ и R^o независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил или C₁₋₆ галогеналкил.

[00177] В некоторых вариантах реализации формулы Пс, Пс', Пд или Пд' R² представляет собой Q²-T²-(X²)_p, Q² представляет собой связь, T² представляет собой H, галоген, циано, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил или C₂₋₆ алкинил, а каждый X² независимо представляет собой галоген или OC₁₋₆ алкил.

[00178] В некоторых вариантах реализации формулы Пс, Пс', Пд или Пд' R² представляет собой H, циано, метил или метоксиметил.

[00179] В некоторых вариантах реализации формулы Пс, Пс', Пд или Пд' R² представляет собой H, метил или метоксиметил.

[00180] В некоторых вариантах реализации формулы Пс или Пд R³ представляет собой C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ галогеналкил, -CN, -S(=O)₂C₁₋₃ алкил или -C(=O)OC₁₋₃ алкил.

[00181] В некоторых вариантах реализации формулы Пс или Пд R³ представляет собой -CN, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ галогеналкил или -C(=O)OC₁₋₃ алкил.

[00182] В некоторых вариантах реализации формулы Пс или Пд R³ представляет собой C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ галогеналкил или -C(=O)OC₁₋₃ алкил.

[00183] В некоторых вариантах реализации формулы Пс или Пд R³ представляет собой -CN, -CF₃, метил или -C(=O)OC₁₋₃ алкил.

[00184] В некоторых вариантах реализации формулы Пс или Пд R³ представляет собой -CN или -CF₃.

[00185] В некоторых вариантах реализации формулы Пс, Пс', Пд или Пд' R⁴ представляет собой C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ галогеналкил, -S(=O)₂C₁₋₃ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1-3

заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^{w5} и -NR^{w5}R^{x5}.

[00186] В некоторых вариантах реализации формулы Пс, Пс', Пд или Пд' R⁴ представляет собой C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где C₃₋₈ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^{w5} и -NR^{w5}R^{x5}, причем R^{w5} и R^{x5} независимо представляют собой H, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил.

[00187] В некоторых вариантах реализации формулы Пс, Пс', Пд или Пд' R⁴ представляет собой C₃₋₈ циклоалкил или C₆₋₁₀ арил, где C₃₋₈ циклоалкил и C₆₋₁₀ арил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^{w5} и -NR^{w5}R^{x5}, причем R^{w5} и R^{x5} независимо представляют собой H, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил.

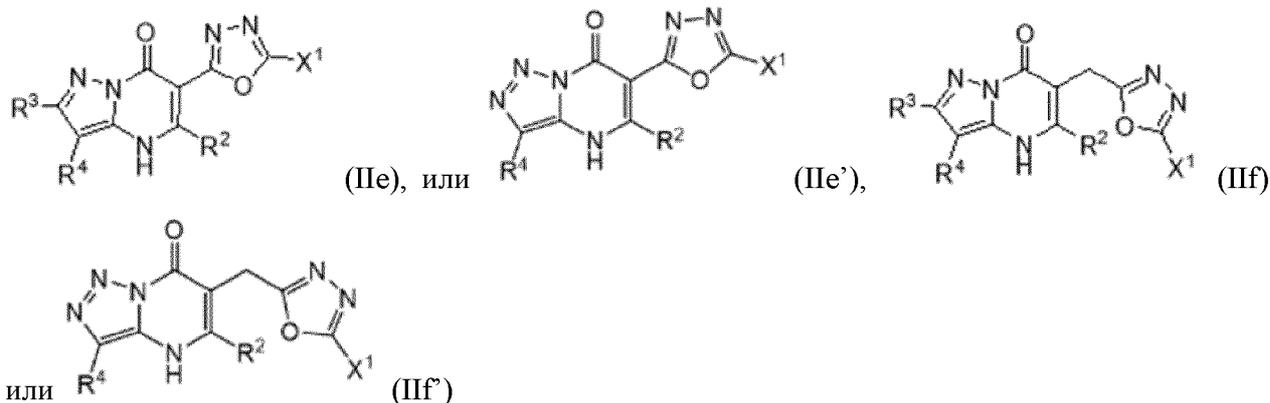
[00188] В некоторых вариантах реализации формулы Пс, Пс', Пд или Пд' R⁴ представляет собой C₃₋₈ циклоалкил.

[00189] В некоторых вариантах реализации формулы Пс, Пс', Пд или Пд' R⁴ представляет собой циклопентил.

[00190] В некоторых вариантах реализации формулы Пс или Пд, Пс, Пс', Пд или Пд' R⁴ представляет собой C₆₋₁₀ арил.

[00191] В некоторых вариантах реализации формулы Пс, Пс', Пд или Пд' R⁴ представляет собой фенил.

[00192] Еще одна подгруппа соединений формулы (I) включает соединения формулы (IIe), формулы (IIe'), формулы (IIf) или формулы (IIf')



где каждый X^1 независимо представляет собой галоген, циано, C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^c$, C_{0-3} алкилен- OR^c , C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^c$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)R^c$, C_{0-3} алкилен- NR^cR^d , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=O)R^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=O)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=O)OR^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cS(=O)_2R^c$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^cS(=O)_2R^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_2NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $C(=NR^c)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$ или R^{S1} , где R^{S1} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил, R^2 , R^3 , R^4 , R^c , R^d и R^{S1} такие, как определено для формулы I.

[00193] В некоторых вариантах реализации формулы Ie, Ie', If или If' R^2 представляет собой $Q^2-T^2-(X^2)_p$, Q^2 представляет собой связь, T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, каждый X^2 независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{0-3} алкилен- OR^n , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^n$, C_{0-3} алкилен- NR^nR^o , C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^nR^o$, C_{0-3} алкилен- C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^n$, а каждый R^n и R^o независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{1-6} галогеналкил.

[00194] В некоторых вариантах реализации формулы Ie, Ie', If или If' R^2 представляет собой $Q^2-T^2-(X^2)_p$, Q^2 представляет собой связь, T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, а каждый X^2 независимо представляет собой галоген или $-OC_{1-6}$ алкил.

[00195] В некоторых вариантах реализации формулы Ie, Ie', If или If' R^2 представляет собой H, циано, метил или метоксиметил.

[00196] В некоторых вариантах реализации формулы Pe , Pe' , Pf или Pf' R^2 представляет собой H , метил или метоксиметил.

[00197] В некоторых вариантах реализации формулы Pe или Pf R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, $-CN$, $S(=O)_2C_{1-3}$ алкил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.

[00198] В некоторых вариантах реализации формулы Pe или Pf R^3 представляет собой $-CN$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.

[00199] В некоторых вариантах реализации формулы Pe или Pf R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.

[00200] = В некоторых вариантах реализации формулы Pe или Pf R^3 представляет собой $-CN$, $-CF_3$, метил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.

[00201] В некоторых вариантах реализации формулы Pe или Pf R^3 представляет собой $-CN$ или $-CF_3$.

[00202] В некоторых вариантах реализации формулы Pe , Pe' , Pf или Pf' R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, $S(=O)_2C_{1-3}$ алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$.

[00203] В некоторых вариантах реализации формулы Pe , Pe' , Pf или Pf' R^4 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$, причем R^{w5} и R^{x5} независимо представляют собой H , C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.

[00204] В некоторых вариантах реализации формулы Pe , Pe' , Pf или Pf' R^4 представляет собой C_{3-8} циклоалкил или C_{6-10} арил, где C_{3-8} циклоалкил и C_{6-10} арил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6}

алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, OR^{w5} и NR^{w5}R^{x5}, причем R^{w5} и R^{x5} независимо представляют собой H, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил.

[00205] В некоторых вариантах реализации формулы Пе, Пе', Пф или Пф' R⁴ представляет собой C₃₋₈ циклоалкил.

[00206] В некоторых вариантах реализации формулы Пе, Пе', Пф или Пф' R⁴ представляет собой циклопентил.

[00207] В некоторых вариантах реализации формулы Пе, Пе', Пф или Пф' R⁴ представляет собой C₆₋₁₀ арил.

[00208] В некоторых вариантах реализации формулы Пе, Пе', Пф или Пф' R⁴ представляет собой фенил.

[00209] Любой из описанных в настоящем документе заместителей в любом из R¹, R², R³, R⁴, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^m, Rⁿ, R^p, R^r, R^t, R^u, R^w, R^{w2}, R^x, R^z, R^{x2}, R^{S1}, R^{S2}, R^{S3}, R^{S4}, Q¹, Q², T¹, T², X¹ и X² может быть объединен с любыми заместителями, описанными в настоящем документе для одного или более из оставшихся R¹, R², R³, R⁴, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^m, Rⁿ, R^p, R^r, R^t, R^u, R^w, R^{w2}, R^x, R^z, R^{x2}, R^{S1}, R^{S2}, R^{S3}, R^{S4}, Q¹, Q², T¹, T², X¹ и X².

[00210] В одном из вариантов реализации каждый из R¹, Q¹, T¹, X¹, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^{S1}, R^{S2}, R^w, R^{w2}, R^x, R^z и R^{x2} такой, как определено, если это допустимо, на любой формуле I (включая IA, IA', Ia, Ia', Ib и Ib'), формуле II (т.е. включая IIa, IIa', IIb, IIb', IIc, IIc', IId, IId', IId, IId', IIe, IIe', IIe и IIe').

[00211] Например, T¹ представляет собой C(=O)NR^aR^b, а n равен 0.

[00212] Например, один из R^a и R^b независимо представляет собой 5-10-членный гетероарил, а другой представляет собой водород.

[00213] Например, один из R^a и R^b независимо представляет собой пиридинил, пирозинил, пиридазинил, пиримидинил, индолил, индазолил, бензимидазолил, имидазопиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, бензоксазолил, оксадиазолил, пиразолил, бензодиазолил, дигидробензофуранил, триазолил, имидазолил, фуранил или тиофенил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из циано, C₁₋₆ галогеналкила, C₀₋₃ алкилен-

$S(=O)_mR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- OR^{c2} , C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}R^{d2}$ и R^{S6} , где R^{S6} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил или C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил.

[00214] Например, один из R^a и R^b независимо представляет собой пиридинил, пирозинил, пиридазинил, пиримидинил, индолил, индазол, бензимидазол, имидазопиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиназол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, бензоксазол, оксадиазол, пиразол, бензодиоксол, дигидробензофуранил, триазол, имидазол, фуранил или тиофенил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из циано, $-CF_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$ и R^{S6} , где R^{S6} представляет собой CH_3 , изопропил, циклопропил, циклопентил, циклогексил или фенил.

[00215] Например, один из R^a и R^b представляет собой C_{0-1} алкилен- C_{6-10} арил.

[00216] Например, один из R^a и R^b независимо представляет собой фенил, бензил, нафтил или CH_2 -нафтил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, циано, CF_3 , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $N(S(=O)_2R^{c2})_2$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}C(=O)R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- OR^{c2} , C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}R^{d2}$ и R^{S6} , где R^{S6} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{0-3} алкилен- OR^{c2} или R^{S7} , причем R^{S7} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил или C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил.

[00217] Например, один из R^a и R^b независимо представляет собой фенил, $-CH_2$ -фенил, нафтил или $-CH_2$ -нафтил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из F, Cl, циано, $-CF_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2$ -изопропила, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2$ -фенила, $-N(S(=O)_2CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-O$ -изопропила, $-O$ -циклопентила, $-OCH_2$ -фенила, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ и R^{S6} , где R^{S6} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2OCH_3$, изопропил или R^{S7} , причем R^{S7} представляет собой циклопропил, циклопентил, циклогексил, фенил, пирролидинил или пиперидинил.

[00218] Например, один из R^a и R^b независимо представляет собой необязательно замещенный 5-9-членный гетероциклоалкил.

[00219] Например, один из R^a и R^b независимо представляет собой тетрагидробензимидазол, морфолин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, пирролидин, пиперидин или пиперазин, каждый из которых необязательно замещен C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{c2}$ или R^{S6} , где R^{S6} представляет собой C_{1-6} алкил.

[00220] Например, один из R^a и R^b независимо представляет собой тетрагидробензимидазол, морфолин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, пирролидин, пиперидин или пиперазин, каждый из которых необязательно замещен $-CH_3$, $-C(=O)CH_3$ или $-C(=O)O$ -трет-бутилом.

[00221] Например, один из R^a и R^b независимо представляет собой C_{5-6} циклоалкил, а другой представляет собой водород.

[00222] Например, каждый из R^a и R^b независимо представляет собой циклогексан или циклопропан, каждый из которых необязательно замещен C_{0-3} алкилен- OR^{c2} или C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}R^{d2}$.

[00223] Например, каждый из R^a и R^b независимо представляет собой циклогексан или циклопропан, каждый из которых необязательно замещен $-OH$, $-OCH_3$ или $-NH_2$.

[00224] Например, X^1 представляет собой необязательно замещенный C_{0-1} алкилен- C_{6-10} арил.

[00225] Например, X^1 представляет собой фенил, бензил, нафтил или CH_2 -нафтил.

[00226] Например, X^1 представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил.

[00227] Например, X^1 представляет собой бензоксазол, бензимидазол, пиридинил, пирозинил, пиридазинил, пиримидинил, индолил, индазол, имидазопиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, бензоксазол, оксадиазол, триазол, имидазол, фуранил или тиофенил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из оксо.

[00228] Например, X^1 представляет собой необязательно замещенный 5-9-членный гетероциклоалкил.

[00229] Например, X^1 представляет собой тетрагидробензоксазол, тетрагидробензимидазол, морфолин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, пиперидин, пирролидин или пиперазин, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-3} алкилен- OR^e , C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^e$ или R^{S2} , где R^{S2} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил.

- [00230] Например, X^1 представляет собой необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил.
- [00231] Например, X^1 представляет собой $-OR^c$ или $-C(=O)C_{1-6}$ алкил.
- [00232] Например, X^1 представляет собой C_{1-3} алкил.
- [00233] Например, X^1 представляет собой $-OCF_3$, $-OC_{1-3}$ алкил, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$ или галоген.
- [00234] Например, X^1 представляет собой C_{0-1} алкилен- $C(=NR^c)NR^cR^d$. Например, X^1 представляет собой $-C(=NH)NH_2$.
- [00235] Например, X^1 представляет собой C_{0-1} алкилен- $NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$. Например, X^1 представляет собой $-NHC(=NH)NH_2$.
- [00236] Например, R^2 представляет собой $Q^2-T^2-(X^2)_p$, Q^2 представляет собой связь, T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, каждый X^2 независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{0-3} алкилен- OR^n , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^n$, C_{0-3} алкилен- NR^nR^o , C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^nR^o$, C_{0-3} алкилен- C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^n$, а каждый из R^n и R^o независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{1-6} галогеналкил.
- [00237] Например, R^2 представляет собой $Q^2-T^2-(X^2)_p$, Q^2 представляет собой связь, T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, а каждый X^2 независимо представляет собой галоген или $-OC_{1-6}$ алкил.
- [00238] Например, R^2 представляет собой H, циано, метил или метоксиметил.
- [00239] Например, R^2 представляет собой H метил или метоксиметил.
- [00240] Например, R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, $-CN$, $-S(=O)_2C_{1-3}$ алкил или $C(=O)OC_{1-3}$ алкил.
- [00241] Например, R^3 представляет собой $-CN$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.
- [00242] Например, R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.
- [00243] Например, R^3 представляет собой CN , CF_3 , метил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.

[00244] Например, R^3 представляет собой $-CN$ или $-CF_3$.

[00245] Например, R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, $-S(=O)_2C_{1-3}$ алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$.

[00246] Например, R^4 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$, причем R^{w5} и R^{x5} независимо представляют собой H , C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.

[00247] Например, R^4 представляет собой C_{3-8} циклоалкил или C_{6-10} арил, где C_{3-8} циклоалкил и C_{6-10} арил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$, причем R^{w5} и R^{x5} независимо представляют собой H , C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.

[00248] Например, R^4 представляет собой C_{3-8} циклоалкил.

[00249] Например, R^4 представляет собой циклопентил.

[00250] Например, R^4 представляет собой C_{6-10} арил.

[00251] Например, R^4 представляет собой фенил.

[00252] В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемом сольвате или фармацевтически приемлемом гидрате:

Y представляет собой $-CR^3=$ или $-N=$;

R^1 представляет собой $Q^1-T^1-(X^1)_n$;

Q^1 представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

T¹ представляет собой C₆₋₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, -C(=O)-C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, -NR^aR^b, -NR^aC(=O)R^a, -C(=O)NR^aS(=O)₂R^a или -C(=O)NR^aR^b;

каждый X¹ независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C₀₋₃ алкилен-OR^c, C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^c, C₀₋₃ алкилен-NR^cR^d, C₀₋₃ алкилен-N⁺R^cR^dR^d, C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mR^c, C₀₋₃ алкилен-NR^cC(=O)R^c, C₀₋₃ алкилен-OC(=O)NR^cR^d, C₀₋₃ алкилен-C(=O)NR^cR^d, C₀₋₃ алкилен-C(=NR^c)NR^cR^d, C₀₋₃ алкилен-NR^cC(=NR^c)NR^cR^d или R^{S1}, где R^{S1} представляет собой C₁₋₆ алкил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил,

и каждый R^{S1} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₀₋₃ алкилен-NR^eR^f, C₀₋₃ алкилен-OR^e, C₀₋₃ алкилен-NR^eC(=O)R^e, C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^e, C₀₋₃ алкилен-C(=O)R^e, C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mR^e, C₀₋₃ алкилен-NR^eS(=O)₂R^e и R^{S2}, где R^{S2} представляет собой C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил или C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил,

и каждый R^{S2} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^w и -NR^wR^x;

каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или R^{S5}, где R^{S5} представляет собой C₁₋₆ алкил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил,

и R^{S5} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁₋₆ галогеналкила, C₀₋₃ алкилен-OR^{c2}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)R^{c2}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^{c2}, C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mR^{c2}, C₀₋₃ алкилен-NR^{c2}R^{d2}, C₀₋₃ алкилен-NR^{c2}C(=O)R^{c2}, C₀₋₃ алкилен-NR^{c2}C(=O)OR^{c2}, C₀₋₃ алкилен-NR^{c2}S(=O)₂R^{c2}, C₀₋₃ алкилен-N(S(=O)₂R^{c2})₂ и R^{S6}, где R^{S6} представляет собой C₁₋₆ алкил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил или C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил,

и каждый R^{S6} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкила, C₀₋₃ алкилен-NR^{e2}R^{f2}, C₀₋₃ алкилен-OR^{e2};

R^2 представляет собой $Q^2-T^2-(X^2)_p$;

Q^2 представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, $C(=O)$ -3-12-членный гетероциклоалкил, $-OR^z$, $-S(=O)_mR^k$, $-P(=O)R^{kk}R^{mm}$, $-NR^kR^m$, $-C(=O)OR^k$ или $-C(=O)NR^kR^m$;

каждый X^2 независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{0-3} алкилен- OR^n , C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^nR^o$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^n$ или R^{S^3} , где R^{S^3} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{0-3} алкилен- OR^p ;

каждый из R^{kk} и R^{mm} независимо выбран из группы, состоящей из R^k , $-OR^k$ и $-NR^kR^m$;

каждый из R^k и R^m независимо представляет собой H или R^z , где R^z представляет собой C_{1-6} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^z необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{0-3} алкилен- $NR^{n2}R^{o2}$, C_{0-3} алкилен- OR^{n2} , C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{n2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{n2}R^{o2}$ и $R^{S^{11}}$, где $R^{S^{11}}$ представляет собой C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил,

и каждый $R^{S^{11}}$ необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_{0-3} алкилен- OR^{p2} , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{p2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3} алкилен- C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{p2}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, $-CN$, $-OR^r$, $-C(=O)R^r$, $-S(=O)_mR^r$, $-NR^rR^r$ или $-C(=O)OR^r$, где C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил и C_{2-3} алкинил необязательно замещены C_{3-6} циклоалкилом;

R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил, где C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^{w5} и -NR^{w5}R^{x5};

каждый из R^c, R^{c2}, R^d, R^{d'} и R^{d2} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый из R^e, R^{e2}, R^f и R^{f2} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый из Rⁿ, Rⁿ², R^o и R^{o2} независимо представляет собой H или R^{S13}, где R^{S13} представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил; и каждый R^{S13} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C₀₋₃ алкилен-OR^{p3}, C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mR^{p3}, C₀₋₃ алкилен-NR^{p3}R^{q3}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)NR^{p3}R^{q3}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^{p3}, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкила, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арила, C₀₋₃ алкилен-3-12-членного гетероциклоалкила и C₀₋₃ алкилен-5-10-членного гетероарила;

каждый из R^p, R^{p2}, R^{p3}, R^{q2} и R^{q3} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый из R^r и R^t независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый R^w, R^{w5}, R^x и R^{x5} независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил или C₁₋₆ галогеналкил;

каждый из n и r независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5, где если T² представляет собой H, то r равен 0; и

m равен 0, 1 или 2.

[00253] В одном из вариантов реализации в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемом сольвате или фармацевтически приемлемом гидрате:

R¹ представляет собой -(CH₂)₀₋₁-C(=O)NR^aR^b; -CH₂CH₂-NR^aR^b; -CH₂CH₂-NR^aC(=O)R^a; -C(=O)NR^aS(=O)₂R^a; -(CH₂)₀₋₁-C₆₋₁₀ арил; -(CH₂)₀₋₁-5-6-членный моноциклический гетероарил; -(CH₂)₀₋₁-9-10-членный бициклический гетероарил; 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил; 9-10-членный бициклический гетероциклоалкил; -C(=O)-4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил; -C(=O)-9-10-членный бициклический гетероциклоалкил; где арильное, гетероарильное и гетероциклоалкильное кольца необязательно независимо замещены 1, 2, 3, 4 или 5 X¹;

каждый X¹ независимо представляет собой галоген; циано; оксо; C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₀₋₃ алкилен-NR^eR^f, C₀₋₃ алкилен-OR^e, C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^e, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₆ циклоалкила, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арила и C₀₋₃ алкилен-4-6-членного гетероциклоалкила, где гетероциклоалкил необязательно независимо замещен одним или более C₁₋₆ алкилами; C₀₋₃ алкилен-C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₀₋₃ алкилен-NR^eR^f и C₀₋₃ алкилен-OR^e; C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, где C₆₋₁₀ арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₀₋₃ алкилен-NR^eR^f, C₀₋₃ алкилен-OR^e, C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^e, C₀₋₃ алкилен-C(=O)R^e, C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mR^e и C₀₋₃ алкилен-NR^eS(=O)₂R^e; C₀₋₃ алкилен-4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил или 9- или 10-членный бициклический гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, C₀₋₃ алкилен-NR^eR^f и C₀₋₃ алкилен-OR^e; C₀₋₃ алкилен-5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9- или 10-членный бициклический гетероарил, где гетероарил независимо замещен одним или более C₀₋₃ алкилен-OR^e; C₀₋₃ алкилен-OR^e; C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^e; C₀₋₃ алкилен-NR^cR^d; C₀₋₃ алкилен-N⁺R^cR^dR^d; C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mR^c; C₀₋₃ алкилен-NR^cC(=O)R^c; C₀₋₃ алкилен-OC(=O)NR^cR^d; C₀₋₃ алкилен-C(=O)NR^cR^d; C₀₋₃ алкилен-C(=NR^c)NR^cR^d; или C₀₋₃ алкилен-NR^cC(=NR^c)NR^cR^d;

каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или R^{S5} , где R^{S5} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-6} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен-9- или 10-членный бициклический гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен-5- или 6-членный моноциклический гетероарил или C_{0-3} алкилен-9- или 10-членный бициклический гетероарил;

и R^{S5} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-3} алкилен- OR^{c2} , C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}C(=O)R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $N(S(=O)_2R^{c2})_2$ и R^{S6} , где R^{S6} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-6} циклоалкил или C_{0-3} алкилен-4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил;

и каждый R^{S6} необязательно замещен одним или более C_{0-3} алкилен- C_{3-6} циклоалкилами, C_{0-3} алкилен- $NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3} алкилен- OR^{e2} ;

R^2 представляет собой $Q^2-T^2-(X^2)_p$;

Q^2 представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, 9- или 10-членный бициклический гетероциклоалкил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 9- или 10-членный бициклический гетероарил, $C(=O)$ -4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, $-OR^z$, $-S(=O)_mR^k$, $-P(=O)R^kR^m$, $-NR^kR^m$, $-C(=O)OR^k$ или $-C(=O)NR^kR^m$;

каждый X^2 независимо представляет собой галоген, циано, оксо, C_{0-3} алкилен- OR^n , C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^nR^o$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^n$ или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним C_{0-3} алкилен- OR^p ;

каждый из R^{kk} и R^{mm} независимо выбран из группы, состоящей из R^k , $-OR^k$ и $-NR^kR^m$;

каждый из R^k и R^m независимо представляет собой H или R^z , где R^z представляет собой C_{1-6} алкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-6} циклоалкил, C_{0-3} алкилен-4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен-9-или 10-членный бициклический гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен-5 или 6-членный моноциклический гетероарил или C_{0-3} алкилен-9- или 10-членный бициклический гетероарил;

и каждый R^z необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{0-3} алкилен- $NR^{n2}R^{o2}$, C_{0-3} алкилен- OR^{n2} , C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{n2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{n2}R^{o2}$ и R^{S11} , где R^{S11} представляет собой C_{0-3} алкилен-4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен-9- или 10-членный бициклический гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен-5- или 6-членный моноциклический гетероарил или C_{0-3} алкилен-9- или 10-членный бициклический гетероарил;

и каждый R^{S11} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_{0-3} алкилен- OR^{p2} , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{p2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3} алкилен- C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{p2}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{1-6} галогеналкила;

R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, $-CN$, $-OR^r$, $-C(=O)R^r$, $-S(=O)_mR^r$, NR^rR^t или $-C(=O)OR^r$, где C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил и C_{2-3} алкинил необязательно замещены C_{3-6} циклоалкилом;

R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, где циклоалкил, фенил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$;

каждый из R^r и R^t независимо представляет собой H , C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил;

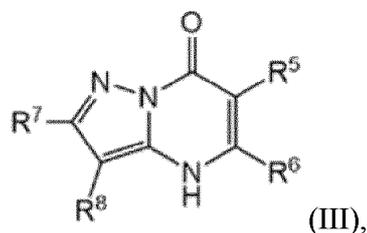
каждый из R^c , R^{c2} , R^d , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^{e2} , R^f , R^{f2} , R^n , R^{n2} , R^o , R^{o2} , R^p , R^{p2} и R^{q2} независимо представляет собой H , C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил;

каждый R^w , R^{w5} , R^x и R^{x5} независимо представляет собой H , C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

m равен 0, 1 или 2.

[00254] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены соединения формулы (III):



или их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты или фармацевтически приемлемые гидраты. В указанной формуле:

R^5 выбран из группы, состоящей из $-C(=O)NR^9R^{10}$; $-CH_2C(=O)NR^{11}R^{12}$; $-CH_2CH_2NR^{13}R^{14}$; $-CH_2$ -фенила; $-CH_2$ -5-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенного одним C_{1-3} алкилом, моноциклическим C_{5-6} циклоалкилом или фенилом, где фенил необязательно замещен одним $-OC_{1-3}$ алкилом; фенила, необязательно замещенного одним атомом галогена или C_{1-3} алкилом; 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 R^{15} ; 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 R^{16} ; и 9- или 10-членного бициклического гетероарила, необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 R^{17} ;

R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из H; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$ и $-OC_{1-3}$ алкила; $-CH_2$ -фенила; $-S(=O)_2R^{18}$; C_{5-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним $-NH_2$, оксо, $-OH$ или $-OC_{1-3}$ алкилом; фенила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 R^{19} ; 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним $-C_{1-3}$ алкилом, $-C(=O)C_{1-3}$ алкилом или $-C(=O)OC_{1-6}$ алкилом; 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 R^{20} ; и 9- или 10-членного бициклического гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 атомами галогенов; или

R^9 и R^{10} объединены с атомом азота, с которым они связаны, с образованием N-связанного 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним фенилом;

R^{11} и R^{12} независимо выбраны из группы, состоящей из H; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним -ОН или - OC_{1-3} алкилом; фенила, необязательно замещенного одним - NH_2 или - OC_{1-3} алкилом; и 5- или 6-членного моноциклического гетероарила; или

R^{11} и R^{12} объединены с атомом азота, с которым они связаны, с образованием N-связанного 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним C_{1-3} алкилом, фенилом или - CH_2 -фенилом, где фенильное кольцо в фениле или - CH_2 -фениле необязательно замещено одним C_{1-3} алкилом;

R^{13} и R^{14} независимо выбраны из группы, состоящей из H; - $C(=O)C_{1-3}$ алкила; - $C(=O)$ фенила; и фенила, необязательно замещенного одним - OC_{1-3} алкилом;

каждый R^{15} независимо выбран из группы, состоящей из оксо; - $C(=O)OH$; - $C(=O)OC_{1-3}$ алкила; и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним -ОН или - OC_{1-3} алкилом;

каждый R^{16} независимо выбран из группы, состоящей из -CN; - $C(=O)OH$; - $C(=O)OC_{1-3}$ алкила; - $C(=O)NH_2$; - $C(=O)NHC_{1-3}$ алкила; - $C(=O)N(C_{1-3}$ алкил) $_2$; - $C(=NH)NH_2$; - $NHC(=NH)NH_2$; - NH_2 ; - NHC_{1-3} алкила; - $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$; - NHC_{3-6} циклоалкила; - $N(C_{1-3}$ алкил) C_{3-6} циклоалкила; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним -ОН, - OC_{1-3} алкилом или 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклоалкилом, где моноциклический гетероциклоалкил необязательно замещен - C_{1-3} алкилом; C_{1-3} галогеналкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН и фенила; - C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним - NH_2 , C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом или - OC_{1-3} алкилом; фенила, необязательно замещенного одним -ОН, - OC_{1-3} алкилом, - NO_2 , - NH_2 , - NHC_{1-3} алкилом или - $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$; 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, -ОН, - NH_2 , - OC_{1-3} алкила, - $C(=O)C_{1-3}$ алкила, - $S(=O)_2C_{1-3}$ алкила, - $C(=O)OC_{1-6}$ алкила, - $C(=O)OCH_2$ -фенила и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен одним - NH_2 , - $NHS(=O)_2C_{1-3}$ алкилом, -ОН или - OC_{1-3} алкилом; и 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенного одним -ОН или - OC_{1-3} алкилом;

каждый R^{17} независимо выбран из группы, состоящей из оксо; галогена; -ОН; -CN; - NH_2 ; - NHC_{1-3} алкила; - $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$; - $N^+(C_{1-3}$ алкил) $_3$; - $NHC(=O)C_{1-3}$ алкила; - $C(=O)C_{1-3}$ алкила; - $S(=O)_mC_{1-3}$ алкила; - $C(=O)OH$; - $C(=O)OC_{1-6}$ алкила; - $C(=O)NH_2$; - $C(=O)NHC_{1-3}$ алкила; - $C(=O)N(C_{1-3}$ алкил) $_2$; - $OC(=O)NH_2$; - $OC(=O)NHC_{1-3}$ алкила; - $OC(=O)N(C_{1-3}$ алкил) $_2$;

$-C(=NH)NH_2$; $-C(=NH)NHC_{1-3}$ алкила; $-C(=NH)N(C_{1-3}$ алкил) $_2$; $-OC_{1-3}$ галогеналкила; C_{1-3} галогеналкила; моноциклического C_{3-6} циклоалкила; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним моноциклическим C_{3-6} циклоалкилом, $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкилом, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-3}$ алкилом, $-NH_2$, $-NHC_{1-3}$ алкилом или $-N(C_{1-3}$ алкил) $_2$; $-OC_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним моноциклическим C_{3-6} циклоалкилом, фенилом, $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкилом, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-3}$ алкилом, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_{1-3}$ алкилом, $-C(=O)N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-3}$ алкилом, $-N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $-NHC(=O)C_{1-3}$ алкилом или $-NHS(=O)_2C_{1-3}$ алкилом; и фенила, необязательно замещенного одним атомом галогена, $-CN$, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, $-OC_{1-3}$ алкилом, $-NH_2$, $-NHC_{1-3}$ алкилом или $-N(C_{1-3}$ алкил) $_2$;

R^{18} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила; моноциклического C_{3-6} циклоалкила; 5- или 6-членного моноциклического гетероарила; фенила; и $-CH_2$ -фенила; где фенильное кольцо в фениле или $-CH_2$ -фениле необязательно замещено одним атомом галогена, $-CN$ или $-OC_{1-3}$ алкилом;

каждый R^{19} независимо выбран из группы, состоящей из галогена; $-CN$; $-NH_2$; $-NHC_{1-3}$ алкила; $-N(C_{1-3}$ алкил) $_2$; $-NHC(=O)C_{1-3}$ алкила; $-NHS(=O)_2C_{1-3}$ алкила; $-N(S(=O)_2C_{1-3}$ алкил) $_2$; $-NHS(=O)_2C_{3-6}$ циклоалкила; $-NHS(=O)_2$ -фенила; $-NHC(=O)OH$; $-NHC(=O)OC_{1-3}$ алкила; $-S(=O)_2C_{1-3}$ алкила; $-OC_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним фенилом; C_{1-3} галогеналкила; $-OC_{1-3}$ галогеналкила; моноциклического C_{3-6} циклоалкила; 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила; и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним моноциклическим C_{3-6} циклоалкилом, $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкилом, $-NH_2$, $-NHC_{1-3}$ алкилом или $-N(C_{1-3}$ алкил) $_2$;

каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из $-CN$; $-OC_{1-3}$ алкила; $-S(=O)_2C_{1-3}$ алкила; C_{1-3} галогеналкила; и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним $-OH$ или $-OC_{1-3}$ алкилом; и моноциклического C_{3-6} циклоалкила;

R^6 выбран из группы, состоящей из H ; галогена; $-CN$; $-NH_2$; $-C(=O)OH$; $-C(=O)OC_{1-3}$ алкила; $-C(=O)C_{1-3}$ алкила; $-S(=O)_mC_{1-3}$ алкила; $-P(=O)(C_{1-3}$ алкил) $_2$; $-C(=O)NR^{21}R^{22}$; C_{1-3} галогеналкила; $-OC_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкилом, $-NH_2$, $-NHC_{1-3}$ алкилом или $-N(C_{1-3}$ алкил) $_2$; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним $-NH_2$, $-NHC_{1-3}$ алкилом, $-N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-3}$ алкилом, $-S(=O)_mC_{1-3}$ алкилом, $-C(=O)C_{1-3}$ алкилом, $-OR^{23}$ или 5- или 6-членным моноциклическим гетероариллом, где моноциклический гетероарил необязательно замещен 1 или 2 C_{1-3} алкилами;

моноциклического C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним -C(=O)ОН, -C(=O)OC₁₋₃ алкилом или C₁₋₃ алкилом, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен одним -ОН или -OC₁₋₃ алкилом; 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним -C(=O)ОН или -C(=O)OC₁₋₃ алкилом; и 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 C₁₋₃ алкилами;

R²¹ и R²² независимо выбраны из группы, состоящей из H; C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним -ОН, -OC₁₋₃ алкилом, -C(=O)ОН, -C(=O)OC₁₋₃ алкилом, -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом, -N(C₁₋₃ алкил)₂ или 5- или 6-членным моноциклическим гетероарилем; C₁₋₃ галогеналкила, необязательно замещенного одним -ОН или -OC₁₋₃ алкилом; 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 C₁₋₃ алкилами; и 4-6-членного моноциклического гетероциклоалкила; или

R²¹ и R²² объединены с атомом азота, с которым они связаны, с образованием N-связанного 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним -C(=O)ОН, -C(=O)OC₁₋₃ алкилом или C₁₋₃ алкилом, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен одним -ОН или -OC₁₋₃ алкилом;

R²³ выбран из группы, состоящей из H; C₁₋₃ галогеналкила; C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним -ОН, -OC₁₋₃ алкилом, -C(=O)ОН, -C(=O)OC₁₋₃ алкилом, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁₋₃ алкилом, -C(=O)N(C₁₋₃ алкил)₂, фенилом, 5- или 6-членным моноциклическим гетероарилем или 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклоалкилом, где моноциклический гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 оксо или C₁₋₃ алкилами; 4-, 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и C₁₋₃ алкила; и 5- или 6-членного моноциклического гетероарила;

R⁷ выбран из группы, состоящей из -CN; -ОН; -C(=O)ОН; -C(=O)OC₁₋₃ алкила; -C(=O)C₁₋₃ алкила; -S(=O)_mC₁₋₃ алкила; -NH₂; -NHC₁₋₃ алкила; -N(C₁₋₃ алкил)₂; C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним моноциклическим C₃₋₆ циклоалкилом; C₁₋₃ галогеналкила; C₂₋₃ алкенила, необязательно замещенного одним моноциклическим C₃₋₆ циклоалкилом; C₂₋₃ алкинила, необязательно замещенного одним моноциклическим C₃₋₆ циклоалкилом; моноциклического C₃₋₆ циклоалкила; -O-5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила; и -OC₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним -ОН, -OC₁₋₃ алкилом, -C(=O)ОН или -C(=O)OC₁₋₃ алкилом;

R⁸ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила; C₁₋₃ галогеналкила; моноциклического C₃₋₆ циклоалкила; фенила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -CN, галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, -OC₁₋₃ алкила и -OC₁₋₃ галогеналкила; и пиридинила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -CN, галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, -OC₁₋₃ алкила и -OC₁₋₃ галогеналкила;

при условии, что:

a) если R⁵ представляет собой незамещенный фенил, R⁶ представляет собой метил, и R⁷ представляет собой метил, то R⁸ не является этилом, незамещенным фенилом или незамещенным пиридином;

b) если R⁵ представляет собой незамещенный циклогексил, R⁶ представляет собой метил, и R⁷ представляет собой метил, то R⁸ не является незамещенным пиридином;

c) если R⁵ представляет собой незамещенный циклопентил, R⁶ представляет собой метил, и R⁷ представляет собой метил, то R⁸ не является этилом или незамещенным пиридином,

d) если R⁶ представляет собой метил, R⁷ представляет собой метил, а R⁸ представляет собой 3,4-диэтоксифенил, то R⁵ не является незамещенным 1-пирролидином, незамещенным 1-пиперидином, 4-метил-1-пиперидином, незамещенным 2-1,2,3,4-тетрагидроизохинолином или незамещенным морфолином;

e) если R⁵ представляет собой незамещенный CH₂-фенил, R⁶ представляет собой метил, и R⁷ представляет собой метил, то R⁸ не является этилом, трифторметилом, незамещенным пиридином, незамещенным фенилом, 4-F-, 4-Cl-, 2-метокси- или 4-метокси-монозамещенным фенилом или 3,4-метокси-дизамещенным фенилом;

f) если R⁵ представляет собой незамещенный CH₂-фенил, R⁶ представляет собой метил, а R⁷ представляет собой трифторметил, то R⁸ не является незамещенным фенилом или фенилом, замещенным 2-Cl или 4-Cl;

g) если R⁶ представляет собой метил, R⁷ представляет собой метил, а R⁸ представляет собой незамещенный фенил, то R⁵ не является CH₂CH₂C(=O)NH-фенилом, где фенильное кольцо является незамещенным или замещено по положению 4 Cl, метилом или метокси;

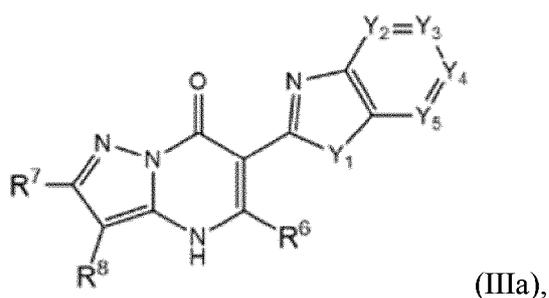
h) если R^6 представляет собой метил или этил, R^7 представляет собой метил, а R^8 представляет собой незамещенный фенил, то R^5 не является замещенным пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-илом;

i) если R^6 представляет собой H, R^7 представляет собой изопропил, а R^8 представляет собой метил, то R^5 не является незамещенным пиразолом; и

j) указанное соединение не является соединением, в котором R^5 представляет собой незамещенный CH_2 -фенил, R^6 представляет собой H, R^7 представляет собой метил, а R^8 представляет собой незамещенный фенил.

[00255] В одном из вариантов реализации соединений формулы (III) R^5 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{17} .

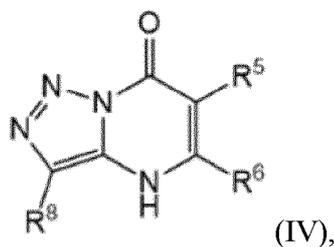
[00256] В одном из вариантов реализации подгруппа соединений формулы (III) включает соединения формулы (IIIa):



или их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты или фармацевтически приемлемые гидраты, где Y_1 представляет собой -O-, -NH-, -NR²⁴- или -S-, а Y_2 , Y_3 , Y_4 и Y_5 представляют собой -N= или -CR²⁵=, при условии, что 0, 1 или 2 из Y_2 , Y_3 , Y_4 и Y_5 представляют собой -N=; причем R^{24} выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ галогеналкила; моноциклического C₃₋₆ циклоалкила; C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним моноциклическим C₃₋₆ циклоалкилом, -OH, -OC₁₋₃ алкилом, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁₋₃ алкилом, -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом или -N(C₁₋₃ алкил)₂; и фенила, необязательно замещенного одним атомом галогена, -CN, C₁₋₃ алкилом, C₁₋₃ галогеналкилом, -OC₁₋₃ алкилом, -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом или -N(C₁₋₃ алкил)₂; и R^{25} представляет собой H или R^{17} , при этом R^{17} такой, как определено для соединений формулы (III), при условии, что 0, 1, 2 или 3 из Y_2 , Y_3 , Y_4 и Y_5 представляют собой -CR²⁵=, где R^{25} представляет собой R^{17} ; и R^6 , R^7 и R^8 такие, как определено для соединений формулы (III).

[00257] В одном из вариантов реализации соединений формулы (IIIa) R^6 представляет собой -CN или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одним -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом, -N(C₁₋₃ алкил)₂, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁₋₃ алкилом, -S(=O)_mC₁₋₃ алкилом, -C(=O)C₁₋₃ алкилом, -OR²³ или 5- или 6-членным моноциклическим гетероарилом, где моноциклический гетероарил необязательно замещен 1 или 2 C_{1-3} алкилами; и R^7 представляет собой -CN или -CF₃, где R^{23} такой, как определено для соединений формулы (III).

[00258] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены соединения формулы (IV):



или их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты или фармацевтически приемлемые гидраты. В указанной формуле R^5 , R^6 и R^8 такие, как определено для соединений формулы (III), при условии, что соединение не является соединением, в котором R^5 представляет собой незамещенный фенил, R^6 представляет собой H, а R^8 представляет собой 2-фторфенил.

[00259] Типовые соединения согласно настоящему изобретению перечислены ниже в таблице 1А и указаны совместно с номером соединения:

Таблица 1А

<i>N</i> -(4-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1001);
5-метил-7-оксо- <i>N</i> ,3-дифенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1002);
5-метил-3-фенил-6-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (A1003);
5-метил-6-(морфолин-4-карбонил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (A1004);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1005);

<i>N</i> -(2-аминофенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1006);
5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)- <i>N</i> -(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1007);
<i>N</i> -циклопентил-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1008);
5-метил-3-фенил-6-(пирролидин-1-карбонил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (A1009);
<i>N</i> -циклогексил-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1010);
5-метил-3-фенил-6-(пиперидин-1-карбонил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (A1011);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(<i>p</i> -толуил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1012);
<i>N</i> -бензил- <i>N</i> -метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1013);
<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-аминоциклогексил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1014);
<i>N</i> -(4-цианофенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1015);
<i>N</i> -(4-хлорфенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1016);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(пиридин-2-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1017);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(пиридазин-4-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1018);
<i>N</i> -(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1019);
<i>N</i> -(изоксазол-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1020);
<i>N</i> -(2-ацетамидофенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1021);
5-метил- <i>N</i> -(2-(метилсульфонамидо)фенил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1022);
<i>N</i> -бензил-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1023);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(пиразин-2-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1024);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1025);

5-метил- <i>N</i> -(1-метилпиперидин-4-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1026);
<i>N</i> -(1-ацетилпиперидин-4-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1027);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(тиазол-2-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1028);
5-метил- <i>N</i> -(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1029);
<i>N</i> -(3-хлорфенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1030);
<i>N</i> -(2-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1031);
<i>N</i> -(3-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1032);
<i>N</i> -(2-хлорфенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1033);
<i>трет</i> -бутил-(<i>S</i>)-3-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилат (A1034);
(<i>S</i>)-5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(пирролидин-3-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1035);
<i>N</i> -(2-цианофенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1036);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(<i>o</i> -толуил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1037);
метил-(2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамидо)фенил)карбамат (A1038);
<i>N</i> -(3-ацетамидофенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1039);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1040);
<i>N</i> -(1-циклогексил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1041);
5-(метоксиметил)- <i>N</i> -(2-метоксифенил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1042);
<i>N</i> -(2,3-диметоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1043);
<i>N</i> -(2-(циклопентилокси)фенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1044);
5-метил- <i>N</i> -(3-(метилсульфонамидо)фенил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1045);

5-метил- <i>N</i> -(3-(<i>N</i> -(метилсульфонил)метилсульфонамидо)фенил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1046);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1047);
<i>N</i> -(4-изопропилоксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1048);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(2-(трифторметокси)фенил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1049);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(3-(трифторметокси)фенил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1050);
<i>N</i> -(2-(изопропилсульфонил)фенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1051);
3-циклопентил- <i>N</i> -(2-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1052);
<i>N</i> -(2-(диметиламино)фенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1053);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(2-(пирролидин-1-ил)фенил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1054);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(2-(пиперидин-1-ил)фенил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1055);
<i>N</i> -(4,5-диметилксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1056);
<i>N</i> -(2-метоксифенил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1057);
<i>N</i> -(4-изопропил-3-(трифторметил)- <i>1H</i> -пиразол-5-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1058);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(2-(фенилсульфонамидо)фенил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1059);
<i>N</i> -(2-изопропоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1060);
<i>N</i> -(4-циклопентил-3-(трифторметил)- <i>1H</i> -пиразол-5-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1061);
<i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-4-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1062);
<i>N</i> -(4-метоксипиридин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1063);
<i>N</i> -(6-метоксипиридин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1064);
<i>N</i> -(1-изопропил- <i>1H</i> -пиразол-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1065);

<i>N</i> -(3-изопропоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1066);
<i>N</i> -(3,5-диметоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1067);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1068);
<i>N</i> -(3-аминофенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1069);
<i>N</i> -(3-цианофенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1070);
<i>N</i> -(5-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1071);
<i>N</i> -(2-(метоксиметил)фенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1072);
<i>N</i> -(1,3-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1073);
5-метил- <i>N</i> -(оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1074);
5-метил- <i>N</i> -(5-метилоксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1075);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1076);
5-метил- <i>N</i> -(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1077);
5-метил- <i>N</i> -(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1078);
<i>N</i> -(1,5-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1079);
<i>N</i> -(4,5-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1080);
5-метил- <i>N</i> -(3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1081);
<i>N</i> -(3-(циклопентилокси)фенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1082);
5-метил- <i>N</i> -(2-(метилсульфонил)фенил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1083);
5-метил- <i>N</i> -(3-(метилсульфонил)фенил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1084);
<i>N</i> -(2-метоксициклогексил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (диастереомер 1) (A1085);

<i>N</i> -(3-(бензилокси)фенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1086);
<i>N</i> -(2-метоксипиридин-4-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1087);
<i>N</i> -(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1088);
<i>N</i> -(2-метоксициклогексил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (диастереомер 2) (A1089);
<i>N</i> -(4-циано-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1090);
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-гидроксициклогексил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1091);
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-гидроксициклогексил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1092);
<i>N</i> -(2-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1093);
<i>N</i> -(5-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1094);
<i>N</i> -(4-циклопропилтиазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1095);
5-метил- <i>N</i> -(2-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1096);
<i>N</i> -(3-метоксипирозин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1097);
<i>N</i> -(6-метоксипирозин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1098);
<i>N</i> -(3-метоксипиридин-4-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1099);
<i>N</i> -(3-метоксипиридин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1100);
<i>N</i> -(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1101);
<i>N</i> -(2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1102);
<i>N</i> -(4-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1103);
<i>N</i> -(4-метоксипиримидин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1104);
<i>N</i> -(4-метоксипиридин-2-ил)-2,5-диметил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1105);

2,5-диметил- <i>N</i> -(2-(метилсульфонил)фенил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1106);
<i>N</i> -(хроман-8-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1107);
5-метил- <i>N</i> -(5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1108);
5-метил- <i>N</i> -(4-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1109);
<i>N</i> -(6-метоксипиридазин-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1110);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(пропилсульфонил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1111);
<i>N</i> -(бензилсульфонил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1112);
5-метил- <i>N</i> -(6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1113);
<i>N</i> -(3-метоксифенил)- <i>N</i> ,5-диметил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1114);
<i>N</i> -(1-(2-метоксиэтил)- <i>1H</i> -пиразол-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1115);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(фенилсульфонил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1116);
5-метил- <i>N</i> -(метилсульфонил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1117);
<i>N</i> -(1-(2-гидроксиэтил)- <i>1H</i> -пиразол-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1118);
<i>N</i> -(2-(циклогексансульфонамидо)фенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1119);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(пиридин-2-илсульфонил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1120);
<i>N</i> -((2-метоксифенил)сульфонил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1121);
<i>N</i> -(3-метоксифенил)-5-метил-2-(метилтио)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1122);
2-циклопропил- <i>N</i> -(3-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1123);
<i>N</i> -(циклогексилсульфонил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1124);
<i>N</i> -((3-метоксифенил)сульфонил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1125);

<i>N</i> -(3-метоксифенил)-5-метил-2-(метилсульфонил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1126);
<i>N</i> -((2-хлорфенил)сульфонил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1127);
<i>N</i> -((3-цианофенил)сульфонил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1128);
<i>N</i> -(3-бром-5-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1129);
<i>N</i> -(3-бром-2-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1130);
<i>N</i> -(2-бром-3-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1131);
<i>N</i> -((3-метоксибензил)сульфонил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1132);
<i>N</i> -(3-фтор-5-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1133);
<i>N</i> -(3-хлор-5-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1134);
<i>N</i> -(2-хлор-3-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1135);
<i>N</i> -(2-фтор-3-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1136);
<i>N</i> -(3-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1137);
<i>N</i> -(3-хлор-2-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1138);
<i>N</i> -(3-бром-5-((диметиламино)метил)фенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1139);
5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1140);
<i>N</i> -(2-гидроксициклогексил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1141);
5-метил-7-оксо- <i>N</i> -(2-оксоциклогексил)-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1142);
(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1143);
2-циано- <i>N</i> -(6-метоксипиримидин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамид (A1144);
<i>N</i> -(2-аминофенил)-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)ацетамид (B1001);

5-метил-6-(2-морфолино-2-оксоэтил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (B1002);
<i>N</i> -(2-метоксиэтил)-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)ацетамид (B1003);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)- <i>N</i> -(пиридин-4-ил)ацетамид (B1004);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)- <i>N</i> -фенилацетамид (B1005);
<i>N</i> -(4-метоксифенил)-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)ацетамид (B1006);
5-метил-6-(2-оксо-2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (B1007);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)- <i>N</i> -(пиридин-3-ил)ацетамид (B1008);
5-метил-6-(2-(4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (B1009);
<i>N</i> -(2-метоксифенил)-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)ацетамид (B1010);
<i>N</i> -(3-метоксифенил)-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)ацетамид (B1011);
6-(2-аминоэтил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (B1012);
<i>N</i> -(2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)этил)ацетамид (B1013);
<i>N</i> -(2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)этил)бензамид (B1014);
6-(2-((3-метоксифенил)амино)этил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (B1015);
5-метил-3-фенил-6-(пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1001);
5-метил-3-фенил-6-(<i>m</i> -толуил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1002);
5-метил-3-фенил-6-(пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1003);
6-(3-хлорфенил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1004);
6-(1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1005);
6-(имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-6-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1006);

5-метил-3-фенил-6-(хинолин-3-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1007);
6-(7-амино-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1008);
<i>N</i> -(2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-1-бензо[<i>d</i>]имидазол-7-ил)ацетамид (C1009);
6-(5-циклопентилоксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1010);
6-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1011);
6-(5-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1012);
6-(5-циклопентилоксазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1013);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1014);
5-метил-3-фенил-6-(4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1015);
6-(5-метокси-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1016);
5-метил-3-фенил-6-(4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1017);
6-(4-метокси-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1018);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он (C1019);
5-метил-6-(5-метил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1020);
6-(4,5-диметил-1 <i>H</i> -имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1021);
6-(7-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1022);
3-изопропил-5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3 <i>H</i>)-он (C1023);
5-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он (C1024);
8-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он (C1025);
6-(7-метокси-1 <i>H</i> -индазол-3-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1026);

5-метил-3-фенил-6-(5-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-ил)оксазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1027);
6-(5-хлорбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1028);
5,5'-бис(метоксиметил)-3,3'-дифенил-2,2'-бис(трифторметил)-[6,6'-бипиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин]-7,7'(4 <i>H</i> ,4' <i>H</i>)-дион (C1029);
5-метил-6-(оксазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1030);
2,5-диметил-3-фенил-6-(4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1032);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-6,7-дигидробензо[<i>d</i>]оксазол-4(5 <i>H</i>)-он (C1033);
5-метил-6-(4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-(<i>m</i> -толуил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1034);
3-(3-фторфенил)-5-метил-6-(4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1035);
5-метил-3-(пиридин-3-ил)-6-(4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1036);
6-(4-метоксиоксазоло[4,5- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1037);
6-(4-этоксibenзо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1038);
6-(4-изопропоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1039);
6-(4-бромбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1040);
6-(4-(2-метоксиэтокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1041);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-2,5-диметил-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1042);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбоновая кислота (C1043);
6-(8-метоксиимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1044);
6-(4-(циклопропилметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1045);
6-(4-этилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1046);
5-метил-6-(4-(метилтио)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1047);

6-(4-метокси-4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1048);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2,7(1 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-дион (C1049);
2-(дифторметил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1050);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1051);
6-(4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1052);
6-(4-гидроксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1053);
5-метил-6-(4-(метилсульфонил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1054);
6-(4-хлорбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1055);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1056);
6-(5-метоксиимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1057);
6-(7-метоксиоксазоло[5,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1058);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4 <i>H</i> -оксазоло[4,5- <i>c</i>]азепин-4-он (C1059);
5-метил-6-(4-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1060);
6-(4-(2-аминоэтокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1061);
<i>N</i> -(2-((2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-4-ил)окси)этил)ацетамид (C1062);
2-амино-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1063);
2-метокси-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1064);
6-(7-метокси-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1065);
<i>N</i> -(2-((2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-4-ил)окси)этил)метансульфонамид (C1066);
5-(2-(диметиламино)этокси)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1067);

6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-2-(метилсульфонил)-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1068);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1070);
5-хлор-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1071);
2-((6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-ил)окси)уксусная кислота (C1072);
6-(4-(бензилокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1073);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-4-карбоксамид (C1074);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-4-карбонитрил (C1075);
6-(4-фторбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1076);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2,5-бис(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1077);
6-(4-(диметиламино)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1078);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1079);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-((тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)окси)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1080);
6-(7-бром-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1081);
6-(5-бром-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1082);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-2-(2-метоксиэтокси)-5-метил-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1083);
5-метокси-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1084);
5-амино-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1085);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-(2-метоксифенил)-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1086);
6-(4-метокси-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1087);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-4-ил-диметилкарбамат (C1088);

6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбонитрил (C1089);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбоновая кислота (C1090);
3-(2-фторфенил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1091);
6-(4-метокси-7-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1092);
6-(4-метокси-5-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1093);
6-(7-хлор-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1094);
6-(5-хлор-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1095);
6-(7-метоксиоксазоло[5,4- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1096);
5-метил-6-(4-(метилсульфинил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1097);
6-(4-метокси-6-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1098);
5-((бензилокси)метил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1099);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-7-карбонитрил (C1100);
этил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)оксазол-4-карбоксилат (C1101);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид (C1102);
5-(гидроксиметил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1103);
6-(4-(гидроксиметил)оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1104);
6-(6-хлор-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1105);
5-метил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)оксазоло[4,5- <i>c</i>]пиридин-4(5 <i>H</i>)-он (C1106);
3-(4-фторфенил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1107);
6-(4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1108);

5-((диметиламино)метил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1109);
6-(8-метокси[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1110);
6-(7-ацетил-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1111);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-6-карбонитрил (С1112);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-7-карбоксамид (С1113);
3-(3-фторфенил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1114);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-(4-метоксифенил)-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1115);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)оксазоло[4,5-с]пиридин-4(5Н)-он (С1116);
2-((2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-4-ил)окси)уксусная кислота (С1117);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-5-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрил (С1118);
3-(3,5-дифторфенил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1119);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-(3-метоксифенил)-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1120);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-(метилтио)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1121);
2-((2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-4-ил)окси)ацетамид (С1122);
6-(6-амино-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1123);
6-(4-метокси-7-(метилсульфонил)бензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1125);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-5-карбонитрил (С1126);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-(пиридин-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1127);
6-(6-(аминометил)-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1128);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-(пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1129);

6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновая кислота (C1130);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновая кислота (C1131);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид (C1132);
3-(2,6-дифторфенил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1133);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1134);
6-(6-(аминометил)-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (соль HCl) (C1135);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-((метилтио)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1136);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-((метилсульфинил)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1137);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-((метилсульфонил)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1138);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрил (C1139);
этил-2-(6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетат (C1140);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-6-карбоксимидамид (C1141);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид (C1142);
6-(4-(гидроксиметил)-5-изопропилоксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1143);
5-ацетил-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1144);
6-(6-хлор-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрил (C1145);
2-((6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метокси)уксусная кислота (C1146);
2-(6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)уксусная кислота (C1147);
2-(6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)бензонитрил (C1148);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-6-карбоксамид (C1149);

N-(7-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)оксазол[5,4-d]пиримидин-5-ил)ацетамид (C1150);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-((2-метоксиэтокси)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1151);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-((оксетан-3-илокси)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1152);
6-(5-изопропил-4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1153);
6-(7-амино-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1154);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-6-карбоновая кислота (C1155);
6-(6-аминобензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1156);
6-(5-циклогексил-4-(гидроксиметил)оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1157);
6-(5-циклогексил-4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1158);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-(((2-оксопирролидин-3-ил)окси)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1159);
6-(6-хлор-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрил (C1160);
6-(4-метокси-6-(метиламино)бензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1161);
6-(6-(диметиламино)-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1162);
4-метокси-N,N,N-триметил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-6-аминий (C1163);
4-(6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)бензонитрил (C1164);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)оксазол-4-карбоновая кислота (C1165);
6-(6-(гидроксиметил)-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1166);
6-(4-метоксиоксазоло[4,5-с]пиримидин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрил (C1167);
5-метил-6-(3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (C1168);
5-циклогексил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)оксазол-4-карбоновая кислота (C1169);

5-метил-6-(оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1170);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-4-(м-толуил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1171);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-(м-толуил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1172);
3-(6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пропановая кислота (С1173);
6-(5-амино-7-метоксиоксазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1174);
6-(6-амино-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрил (С1175);
6-(1-циклогексил-4-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1176);
5-(((6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метокси)метил)оксазолидин-2-он (С1177);
N-(2-гидроксиэтил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид (С1178);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид (С1179);
5-((1Н-имидазол-1-ил)метил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1180);
6-(5-аминобензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрил (С1181);
5-(((1Н-имидазол-5-ил)метокси)метил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1182);
5-этил-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1183);
(R)-6-(4-(метоксиметил)-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1184);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-N-(оксетан-3-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид (С1185);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-5-(пиперидин-1-карбонил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1186);
метил-(S)-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоксилат (С1187);
6-(4-этилбензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрил (С1188);
6-(1-(циклопропилметил)-4-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (С1189);

6-(1-циклогексил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он (C1190);
6-(7-(аминометил)-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он (C1191);
(S)-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоновая кислота (C1192);
6-(6-аминобензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбонитрил (C1193);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид (C1194);
(6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил)глицин (C1195);
(S)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид (C1196);
N-(6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил)-N-метилглицин (C1197);
2-((6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)метокси)ацетамид (C1198);
2-((6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)метокси)-N-метилацетамид (C1199);
6-(4-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он (C1200);
6-(1-(2-гидроксиэтил)-4-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он (C1201);
6-(6-амино-7-хлор-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбонитрил (C1202);
6-(6-(гидроксиметил)-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбонитрил (C1203);
5-метил-6-(4-(метилтио)бензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбонитрил (C1204);
6-(7-хлор-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбонитрил (C1205);
6-(5-хлор-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбонитрил (C1206);
(R)-5-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбонил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он (C1207);
(S)-N-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид (C1208);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид (C1209);

2-ацетил-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1210);
2-этинил-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1211);
<i>N</i> -(2-(диметиламино)этил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоксамид (C1212);
(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-метил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоновая кислота (C1213);
5-метил-6-(1-оксоизоиндолин-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1214);
6-(3-(гидроксиметил)-8-метоксимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1215);
(5 <i>S</i>)-5-метил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоновая кислота (C1216);
6-(6-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1217);
6-(6-амино-4-метоксиоксазоло[4,5- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1218);
<i>N</i> -(2-гидрокси-2-метилпропил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоксамид (C1219);
6-(4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1220);
2-(4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил)уксусная кислота (C1221);
6-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1222);
6-(4-аминобензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1223);
6-(7-(гидроксиметил)-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1224);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-(((1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)окси)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1225);
5-((2-гидроксиэтокси)метил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1226);
6-(6-амино-4-метоксиоксазоло[4,5- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1227);
2-(циклопропилэтинил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1228);
5-метил-3-фенил-6-(1-фенил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1229);

6-(7-аминобензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1230);
5-метил-3-фенил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1231);
5-((2,2-дифторэтокси)метил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1232);
этил-4-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат (C1233);
4-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота (C1234);
6-(1-(циклопентилметил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1235);
5-(3-(гидроксиметил)циклопентил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1236);
4-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота (изомер 1) (C1237);
4-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота (изомер 2) (C1238);
3-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)циклопентан-1-карбоновая кислота (C1239);
6-(6-(1-гидроксиэтил)-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1240);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-винилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1241);
2-циклопропил-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1242);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-((2-метоксиэтокси)метил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1243);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоксамид (C1244);
<i>N</i> -((1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоксамид (C1245);
5-(метоксиметил)-6-(4-метоксиоксазоло[4,5- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1246);
5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3 <i>H</i>)-он (C1247);
5-((2-гидроксиэтокси)метил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1248);

2-циано-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоновая кислота (C1249);
6-(5-амино-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1250);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-5-(((2-оксооксазолидин-5-ил)метокси)метил)-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1251);
3-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)циклобутан-1-карбоновая кислота (C1252);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-(3-метилизоксазол-4-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1253);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-5-(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1254);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1255);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)- <i>N</i> -(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоксамид (C1256);
1-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)пиперидин-3-карбоновая кислота (C1257);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-морфолино-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1258);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-((оксетан-3-илокси)метил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1259);
6-(5-изопропил-оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1260);
6-(4-(дифторметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1261);
5-(метоксиметил)-7-оксо-3-фенил-6-(4-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1262);
5-((2-метоксиэтокси)метил)-7-оксо-3-фенил-6-(4-(2,2,2-трифторэтил)оксазоло[4,5- <i>c</i>]пиримидин-2-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1263);
6-бензил-3-циклопропил-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1264);
3-циклопропил-5-метил-6-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1265);
3-циклопентил-5-метил-6-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1266);
6-бензил-3-циклопентил-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1267);
6-бензил-3-изопропил-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1268);

3-изопропил-5-метил-6-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1269);
5-метил-6-(оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1270);
6-(6-амино-7-хлорбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1271);
6-(4-(диметиламино)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1272);
5-метил-7-оксо-3,6-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1273);
5-метил-6-(4-(метиламино)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1274);
5-метил-6-(оксазоло[4,5- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1275);
6-(1-циклогексил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1276);
6-(4-циклопропоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1277);
5-метил-3-фенил-6-(5-(пиридин-3-ил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1278);
6-(6-амино-1-циклогексил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1279);
5-метил-7-оксо-3-фенил-6-(пиперидин-1-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1280);
6-(изоксазол-4-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1281);
5-метил-6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1282);
3-(3-фторфенил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (C1283);
5-(диметилфосфорил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (C1284);
5-метил-6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1001);
6-(5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1002);
6-(5-циклопентил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1003);
6-(5-циклогексил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1004);

6-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1005);
6-(5-циклогексил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1006);
6-(5-(фуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1007);
5-метил-3-фенил-6-(5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1008);
5-метил-6-(5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1009);
5-метил-3-фенил-6-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1011);
5-метил-3-фенил-6-(5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1012);
5-метил-3-фенил-6-(5-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1013);
5-метил-3-фенил-6-(5-(пирролидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1014);
5-метил-3-фенил-6-(5-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1015);
5-метил-3-фенил-6-(5-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1016);
6-(5-циклогексил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-циклопентил-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1017);
6-(5-циклопентил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1018);
6-(5-(метоксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1019);
5-метил-3-фенил-6-(5-(пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1020);
6-(5-(3-метоксициклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1021);
5-метил-6-(5-(2-метилпирролидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1022);
5-метил-6-(5-(1-метилциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1023);
5-метил-3-фенил-6-(5-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1024);
(<i>S</i>)-5-метил-3-фенил-6-(5-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1025);

(<i>R</i>)-5-метил-3-фенил-6-(5-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1026);
6-(5-(3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1027);
(<i>S</i>)-5-метил-3-фенил-6-(5-(2,2,2-трифтор-1-метокси-1-фенилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1028);
(<i>R</i>)-5-метил-3-фенил-6-(5-(2,2,2-трифтор-1-метокси-1-фенилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1029);
2,5-диметил-3-фенил-6-(5-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1030);
<i>трет</i> -бутил-3-(5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (D1031);
5-метил-6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1032);
6-((5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1033);
6-((5-циклопентил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1034);
6-((5-циклогексил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1035);
5-метил-3-фенил-6-(5-(пиперидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1036);
6-(5-(3-метоксипирролидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1037);
5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)-6-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1038);
бензил-3-(5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)морфолин-4-карбоксилат (D1039);
5-метил-6-(5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1040);
6-(5-(1-ацетилпиперидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1041);
5-метил-6-(5-(морфолин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1042);
6-(5-(циклогексил(метил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1043);
<i>трет</i> -бутил-4-(5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (D1044);
<i>трет</i> -бутил-2-(5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (D1045);

6-(5-(2-метоксициклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (изомеры 1, 2 и 3) (D1046);
5-метил-6-(5-(4-(метилсульфонил)морфолин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1047);
6-(5-(2-метоксипропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1048);
6-(5-(2-метоксициклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (изомеры 1 и 2) (D1049);
6-(5-(4-ацетилморфолин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1050);
5-метил-6-(5-(3-метилтетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1051);
5-метил-3-фенил-6-(5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1052);
5-метил-6-(5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1053);
6-(5-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1054);
6-(5-(1-метоксициклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1055);
5-метил-6-(5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1056);
6-(5-(1-ацетилпиперидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1057);
5-метил-6-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1058);
6-(5-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1059);
6-(5-(2-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1060);
5-метил-6-(5-(4-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1061);
6-(5-(1-аминоциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1062);
5-метил-3-фенил-6-(5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1063);
6-(5-(2-метоксипиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1064);
5-метил-6-(5-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1065);

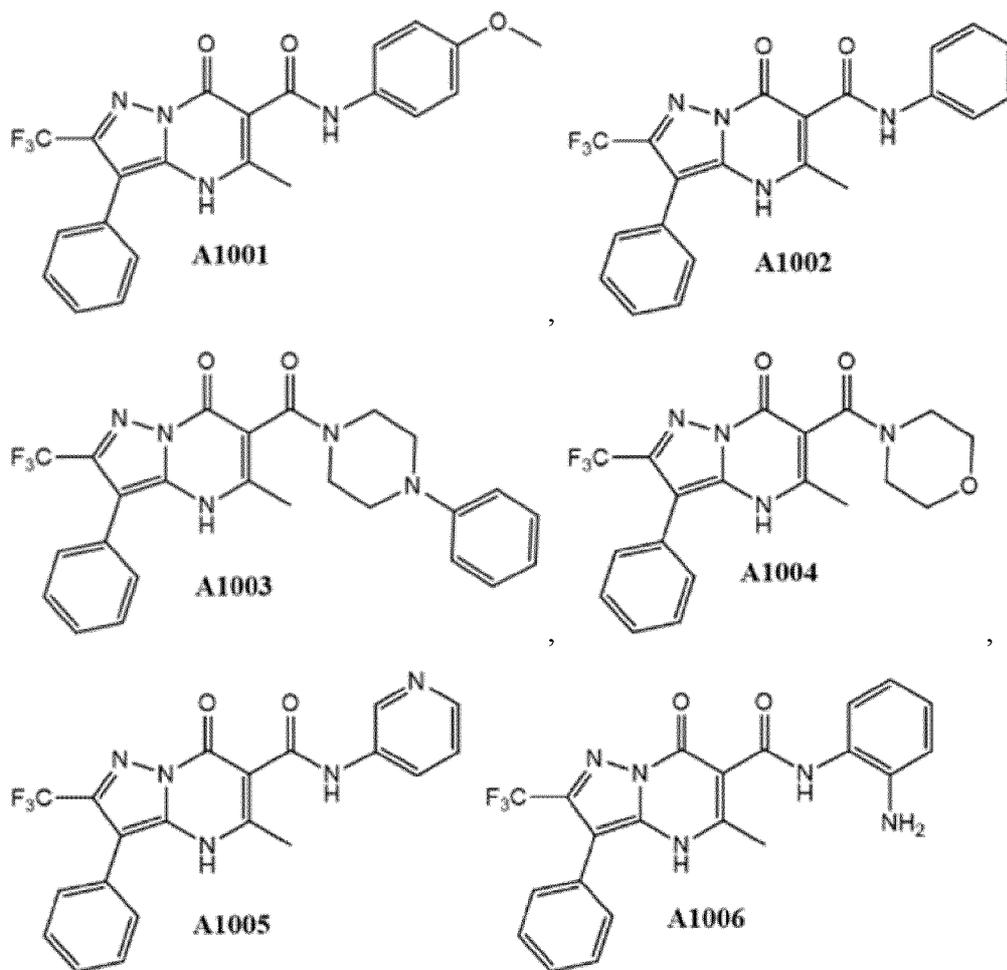
5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (D1066);
6-(5-(2-гидроксипиримидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (D1067);
6-(5-(1,1-дioxidотиоморфолино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (D1068);
6-(5-(2-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (D1069);
6-(5-(2-(аминометил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (D1070);
5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбонитрил (D1071);
5-метил-3-фенил-6-(5-(1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (D1072);
N-(2-(1-(5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-2-ил)этил)метансульфонамид (D1073);
5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (D1074);
6-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (D1075);
6-(5-(4-метоксипиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (D1076);
1-(5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)гуанидин (D1077);
6-(5-(4-оксипиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (D1078);
6-(5-(3-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (D1079);
6-(5-(2-аминоциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (D1080);
6-(5-(4-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (D1081);
6-(5-(2-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (D1082);
6-(5-(3-(аминометил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (D1083);
6-(5-(3-аминопиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (D1084);
6-(5-(2-гидроксипиримидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (D1085);

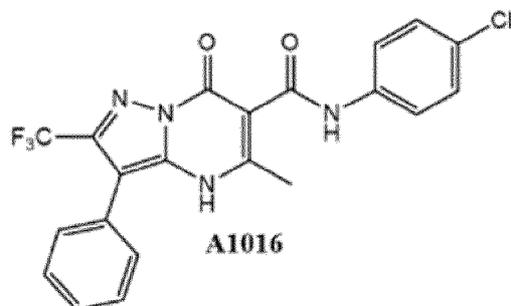
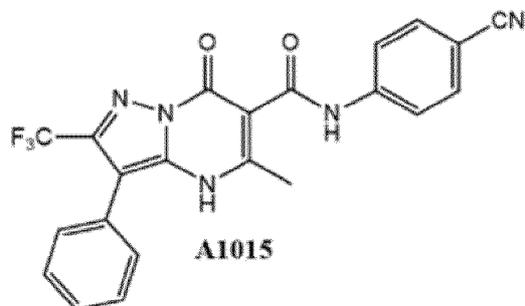
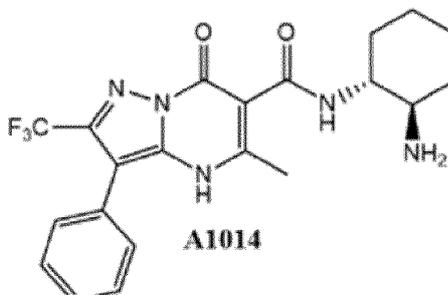
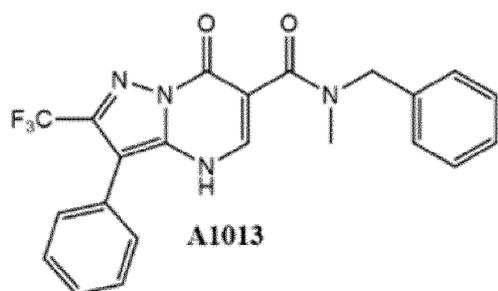
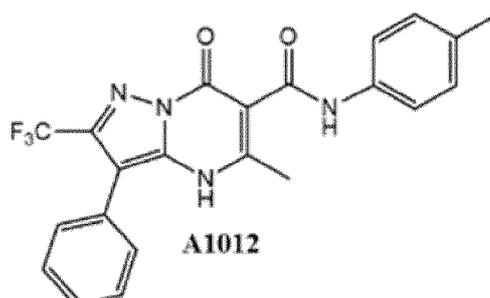
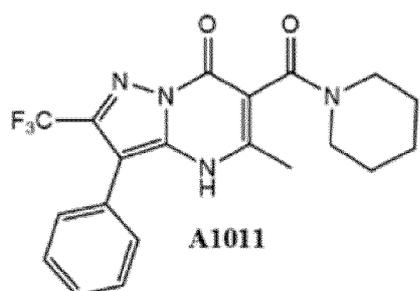
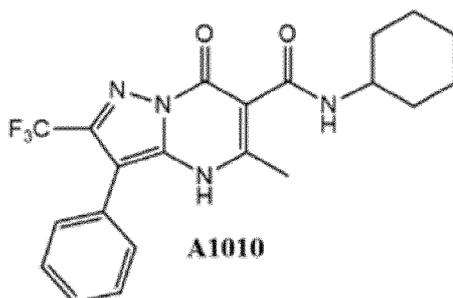
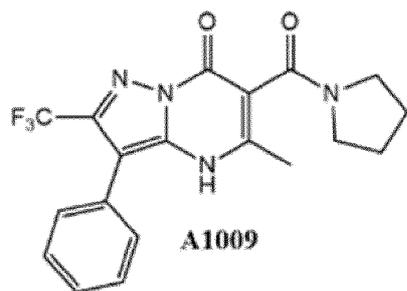
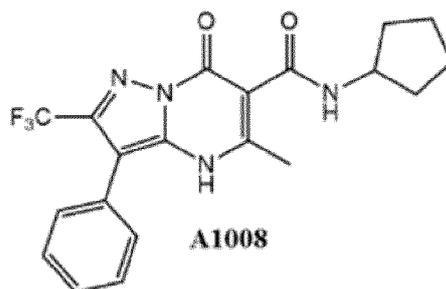
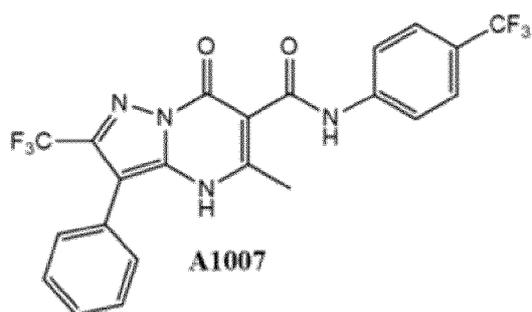
6-(5-(6-гидроксипиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1086);
6-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (D1087);
5-(метоксиметил)-7-оксо-3-фенил-6-(5-(пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (D1088);
6-(5-циклогексил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрил (D1089); и
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-[1,2,3]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-он (E1001);

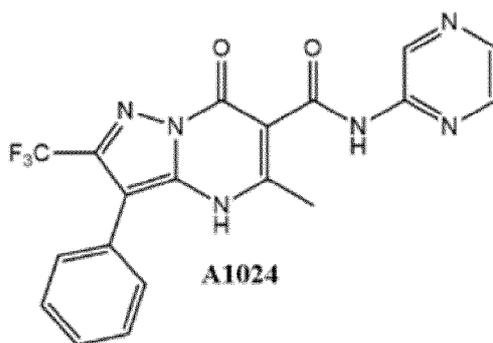
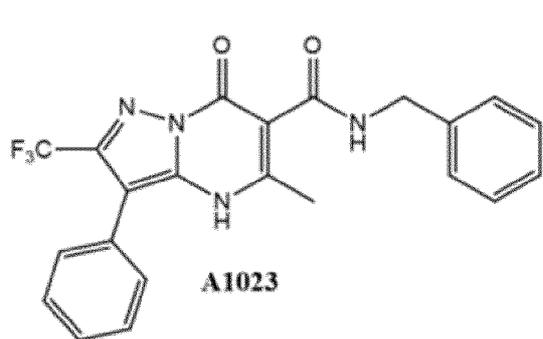
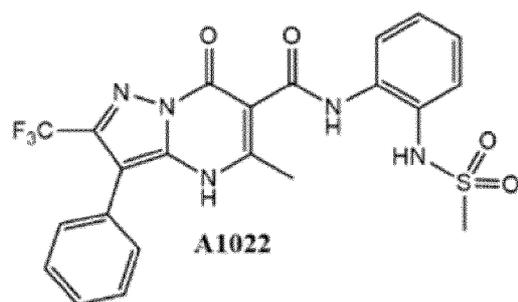
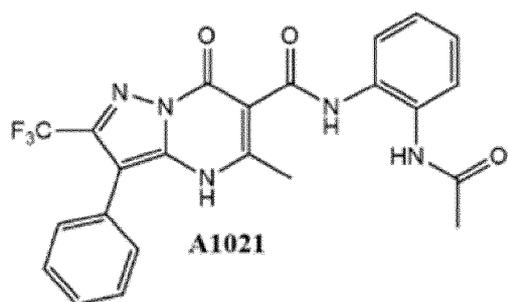
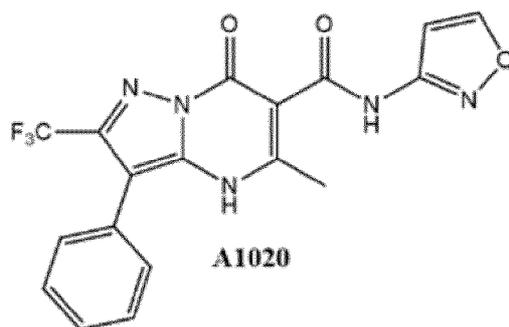
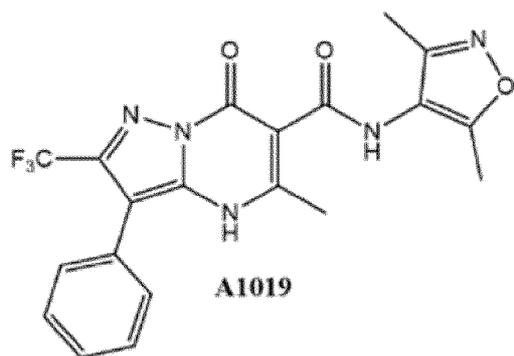
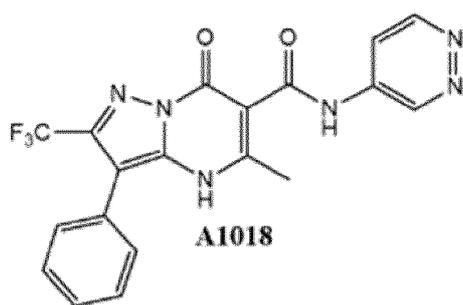
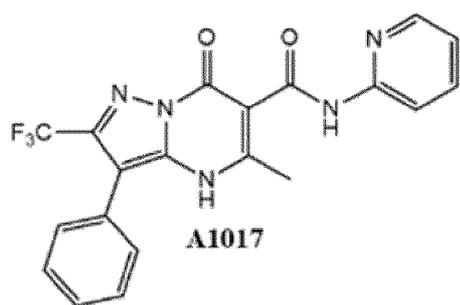
или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты.

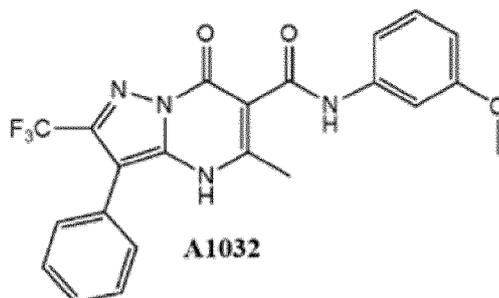
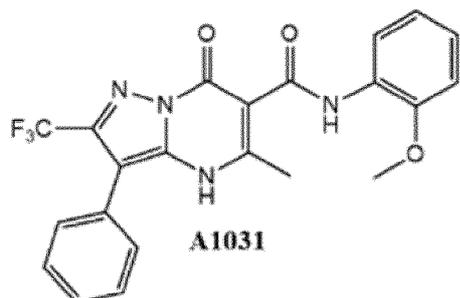
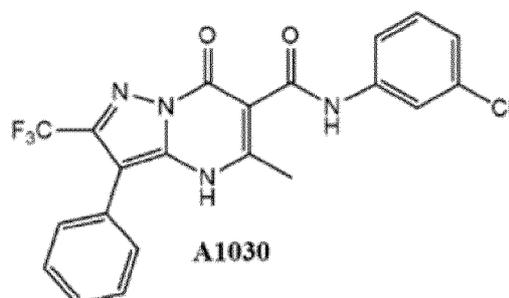
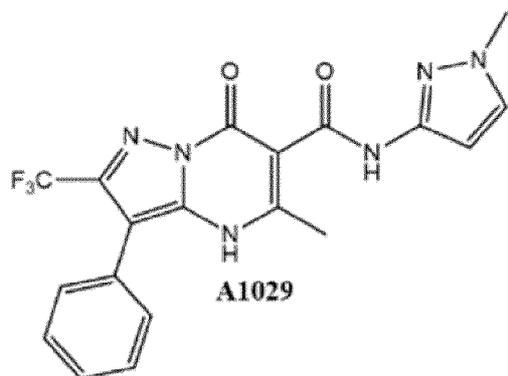
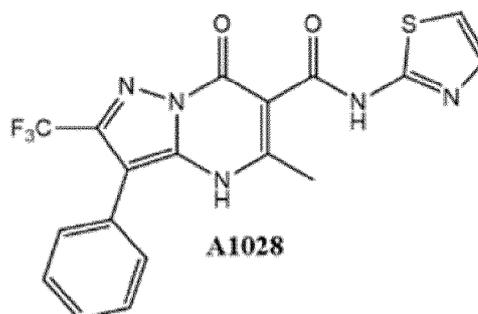
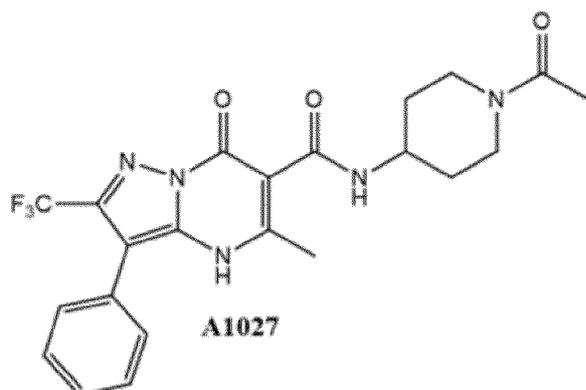
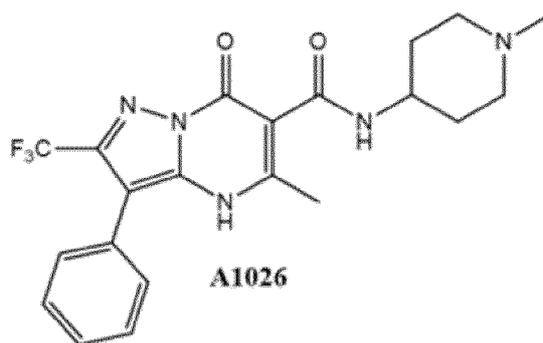
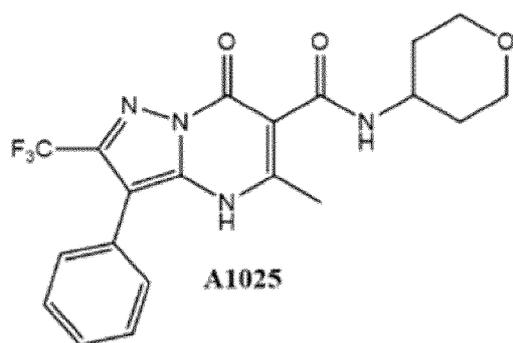
[00260] Типовые соединения имеют следующие структуры, такие как показано ниже в таблице 1В:

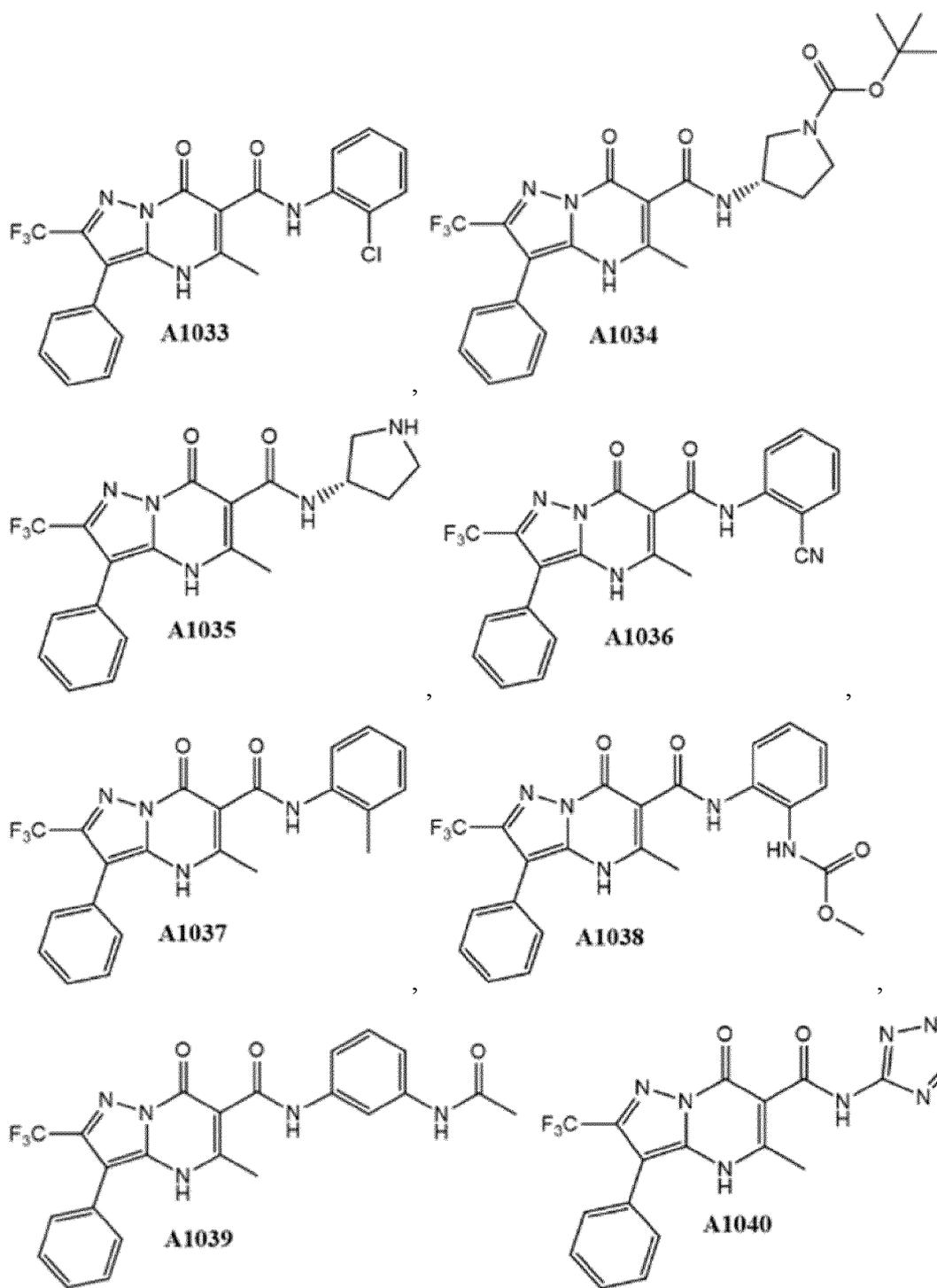
Таблица 1В

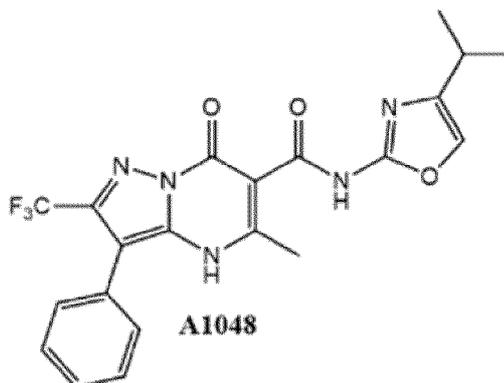
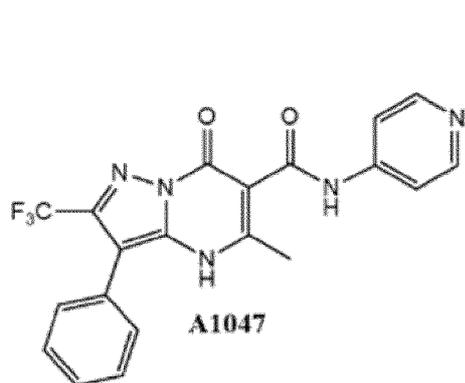
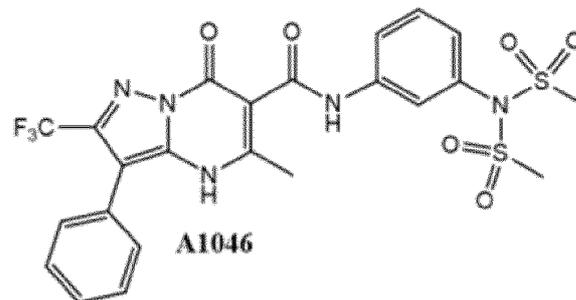
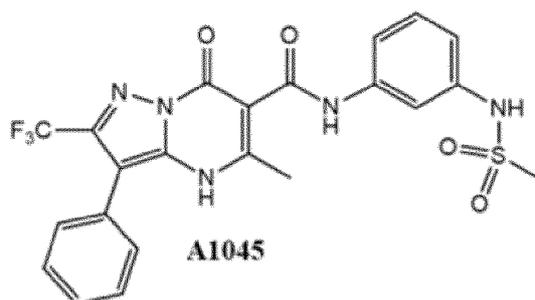
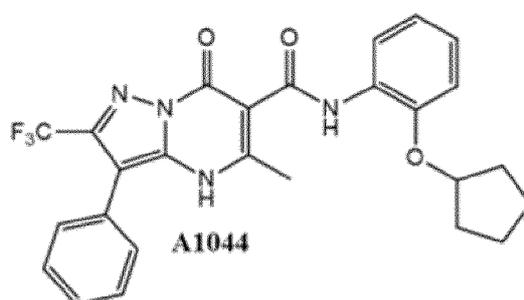
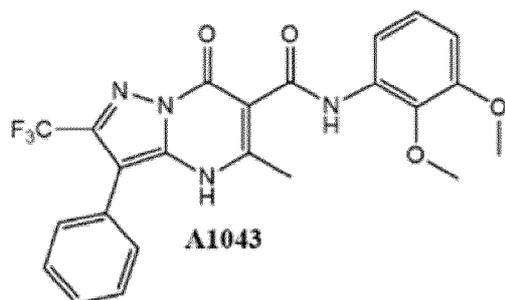
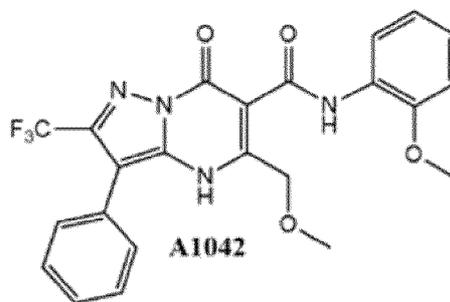
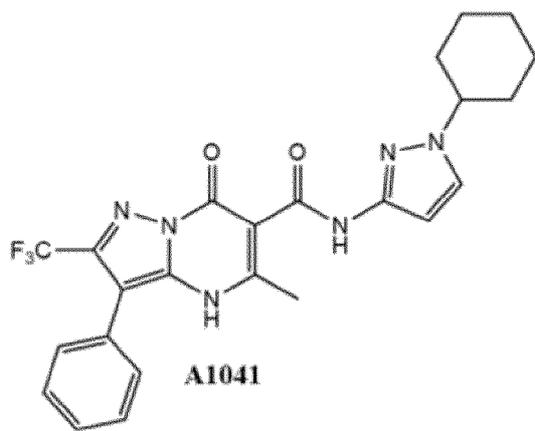


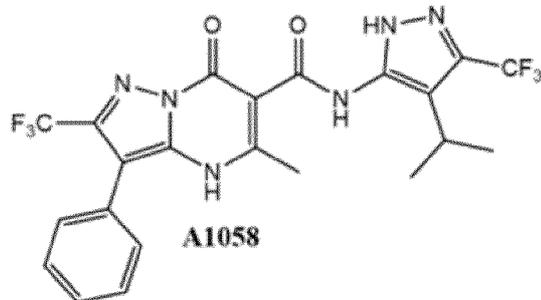
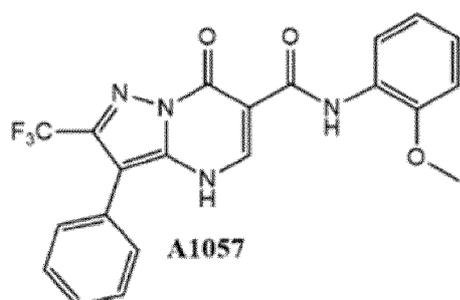
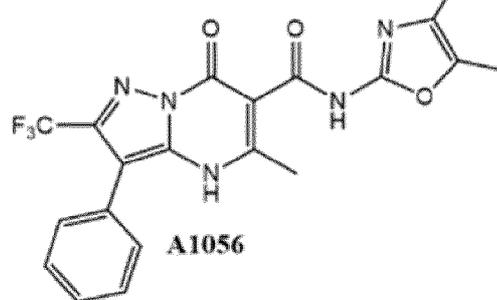
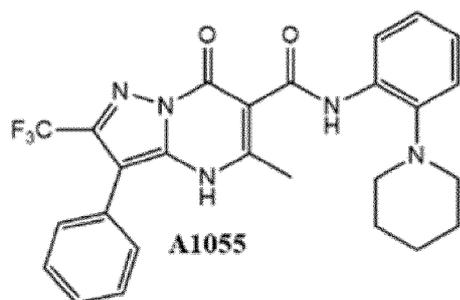
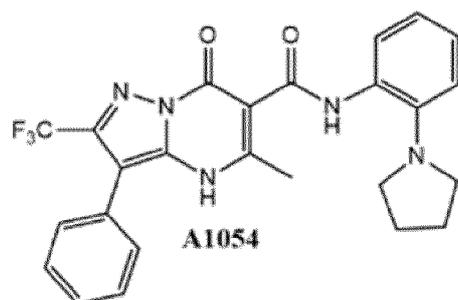
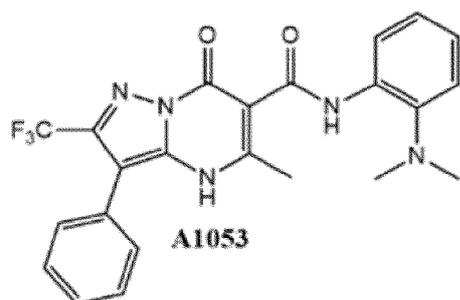
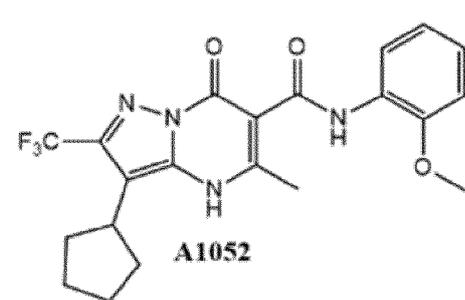
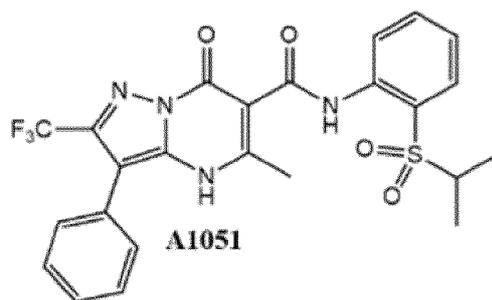
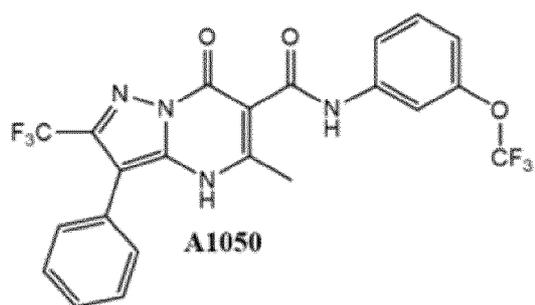
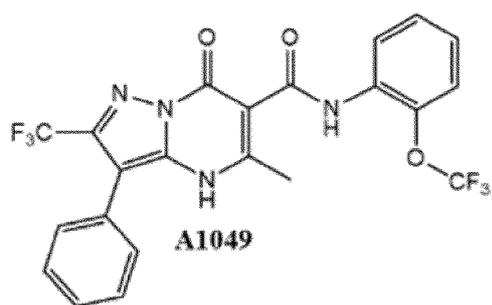


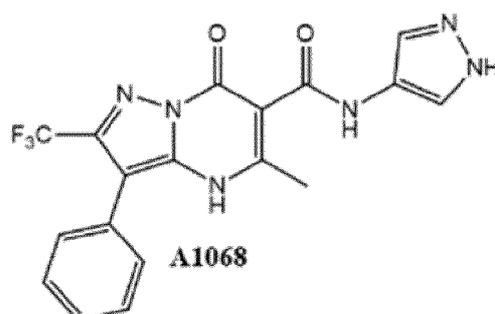
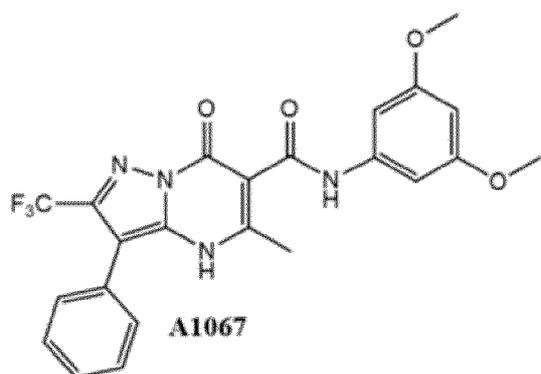
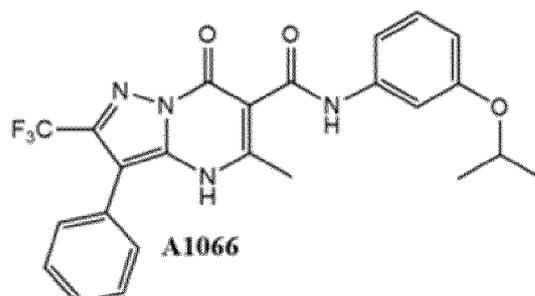
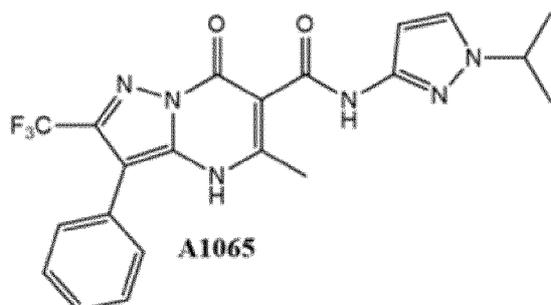
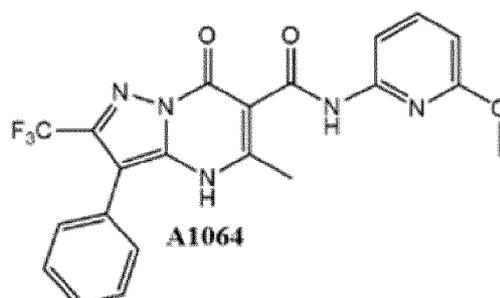
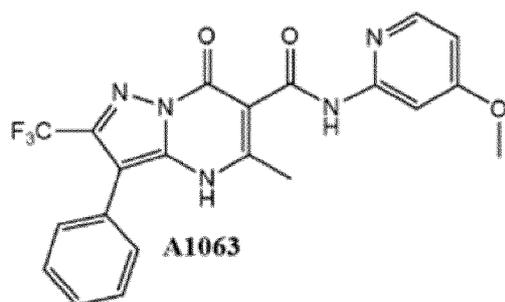
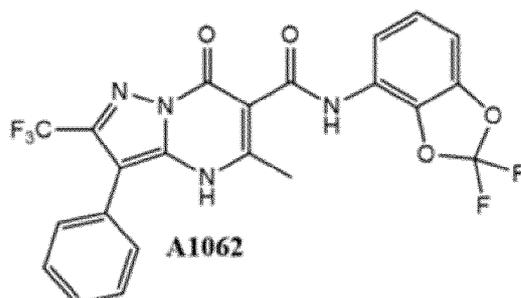
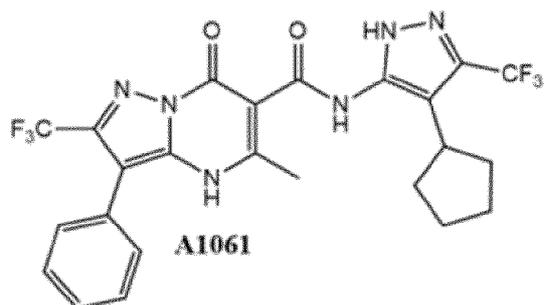
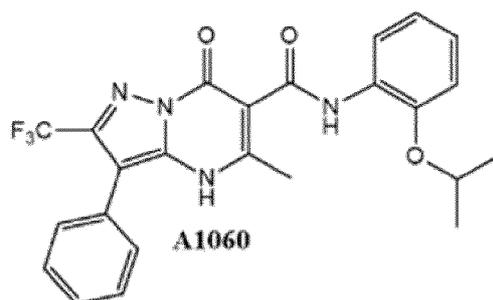
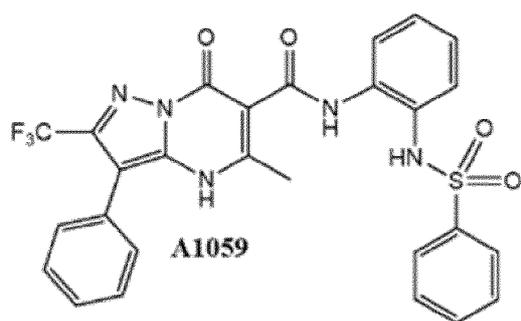


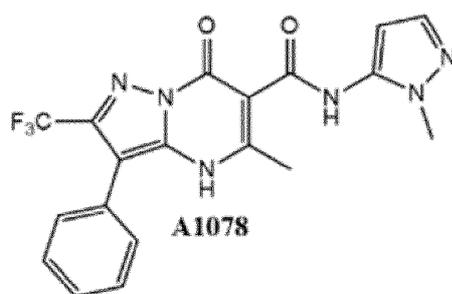
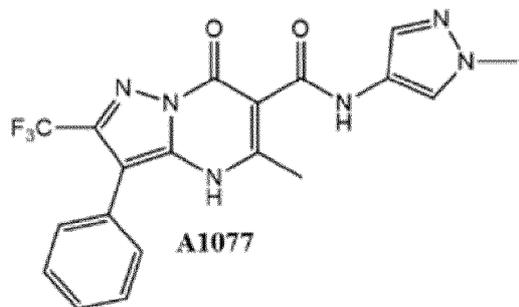
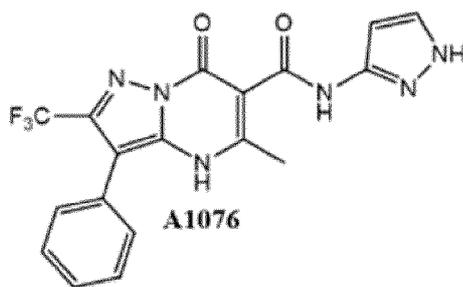
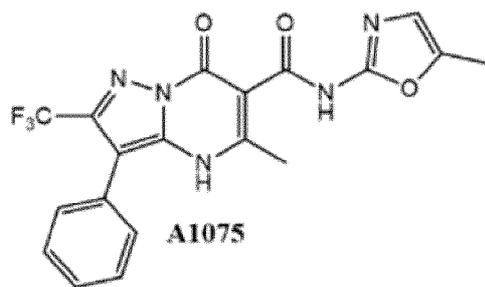
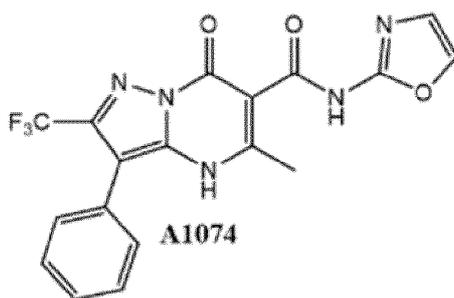
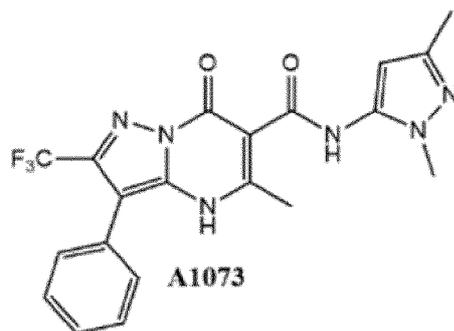
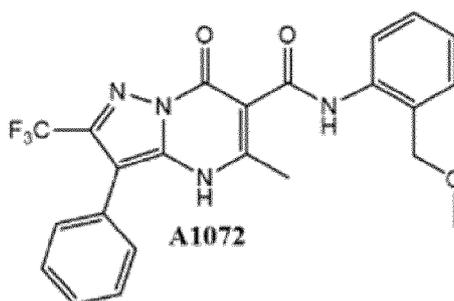
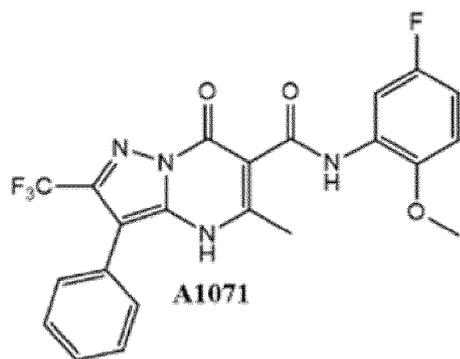
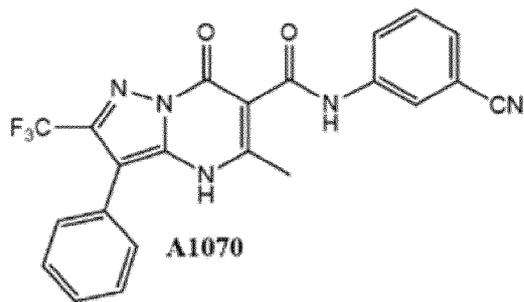
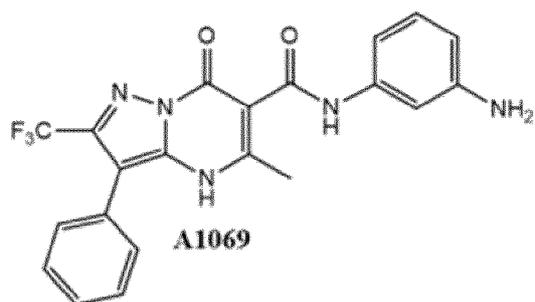


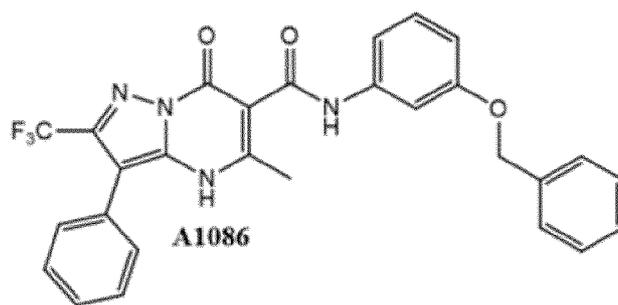
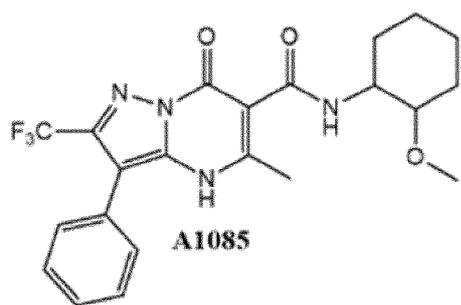
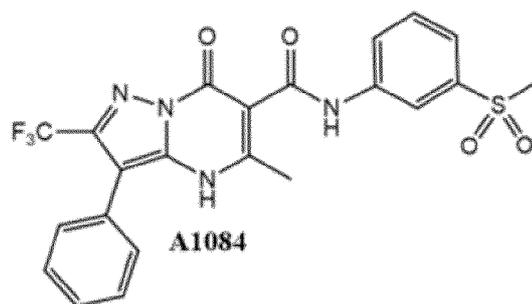
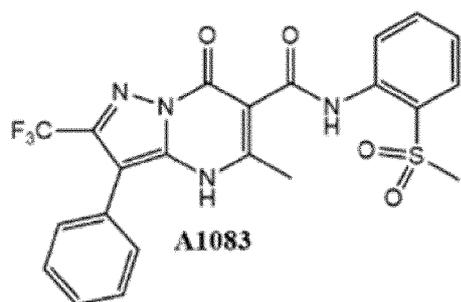
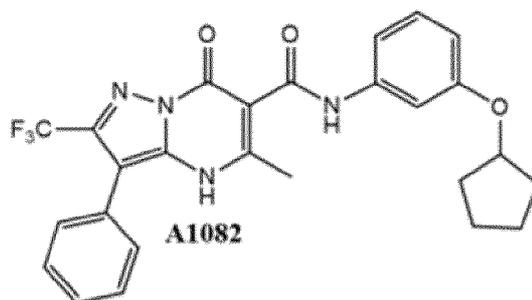
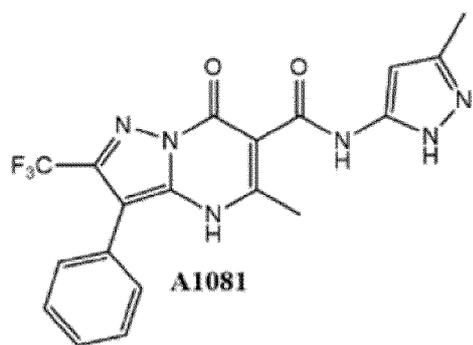
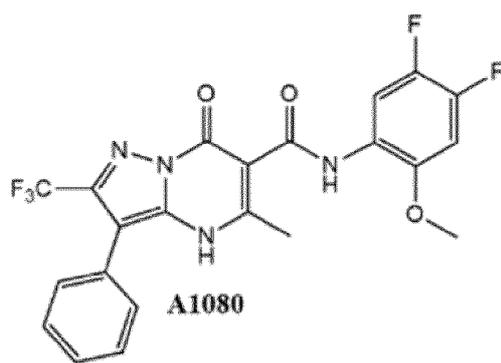
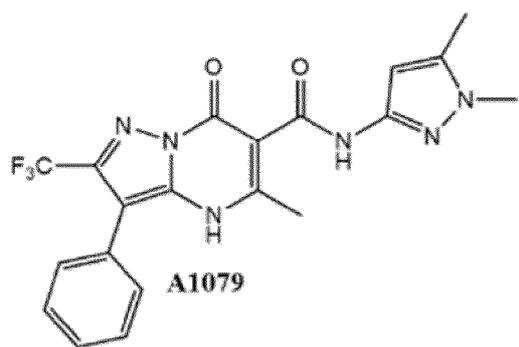


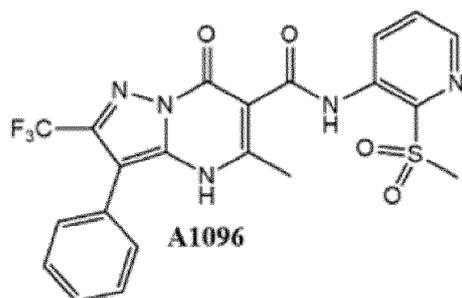
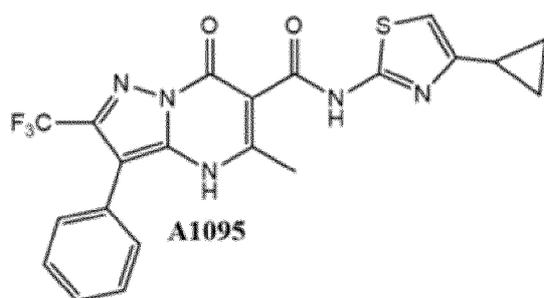
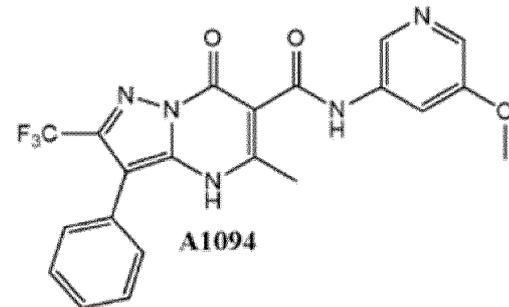
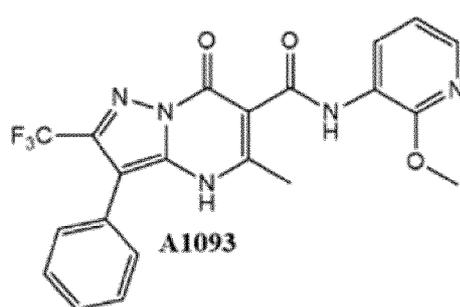
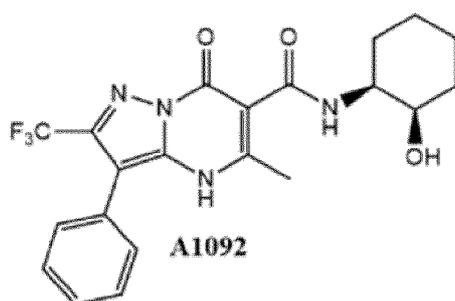
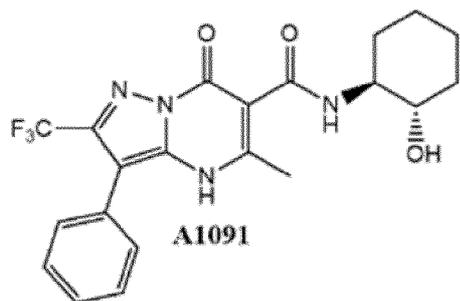
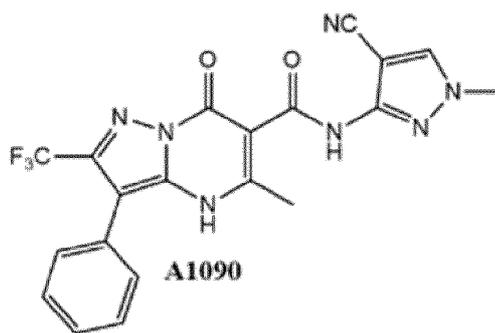
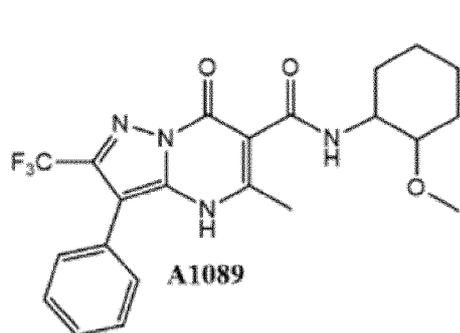
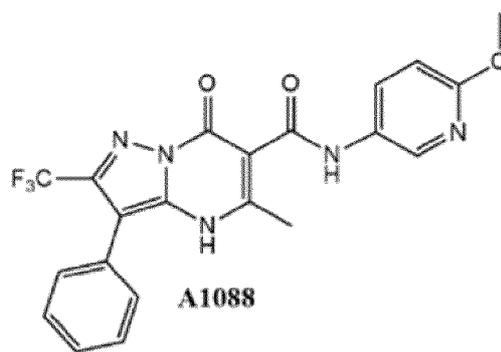
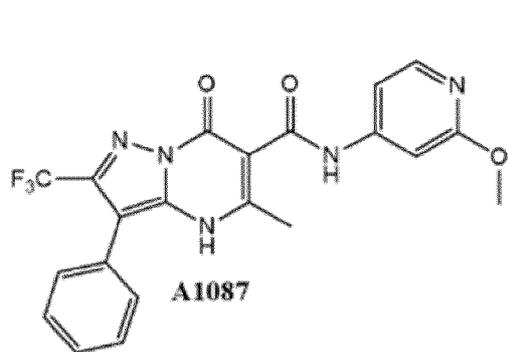


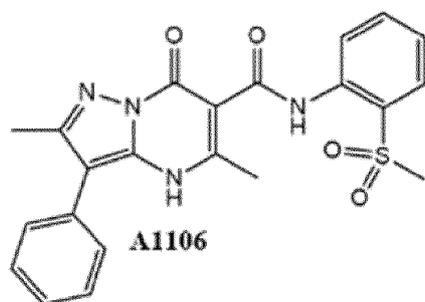
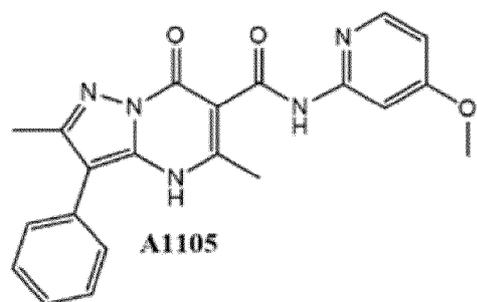
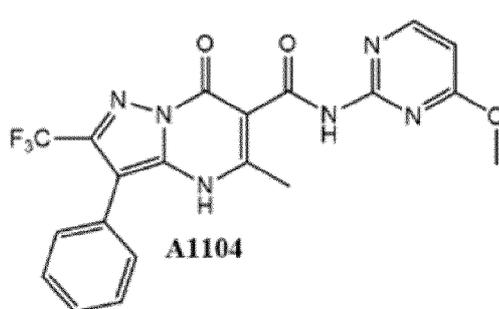
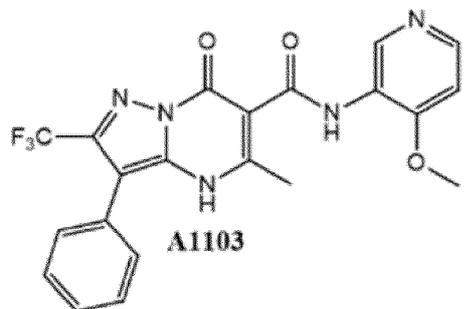
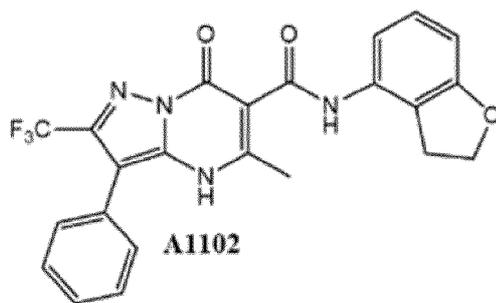
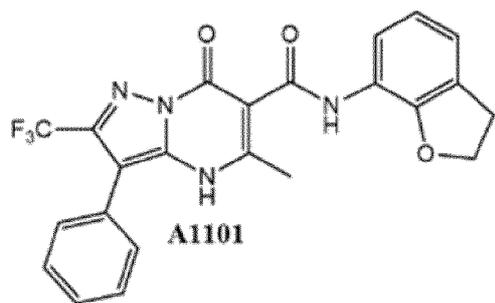
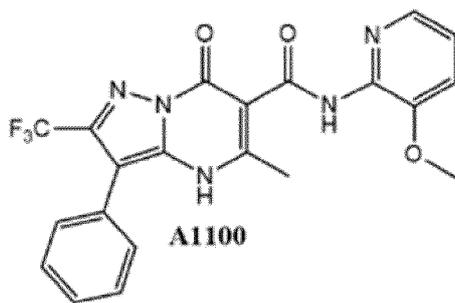
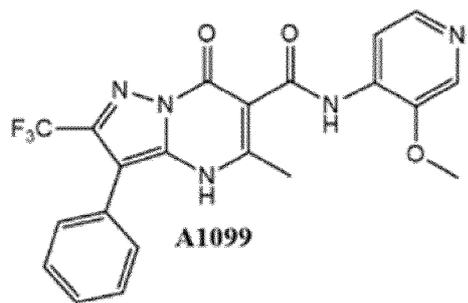
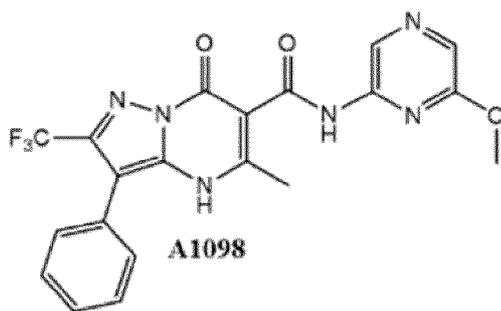
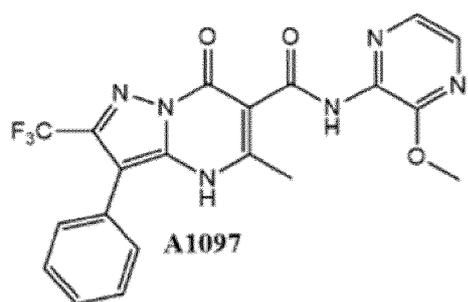


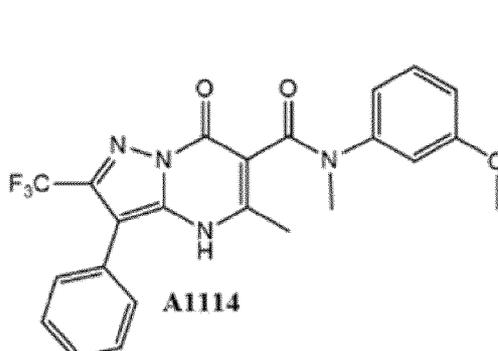
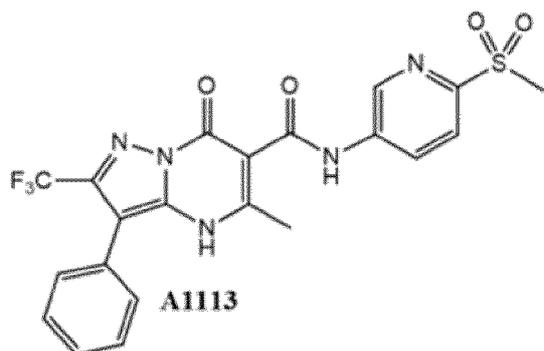
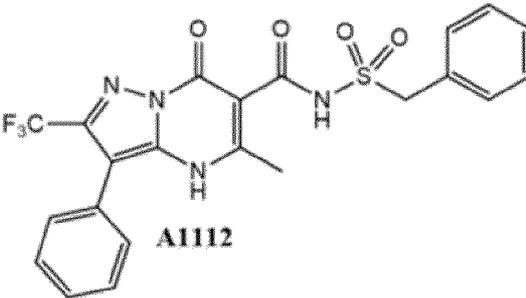
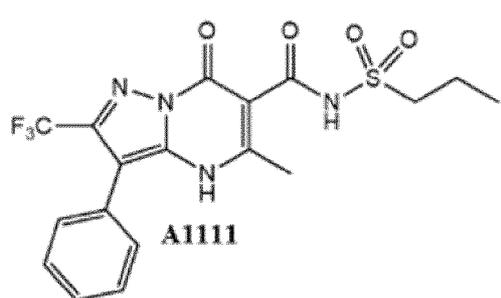
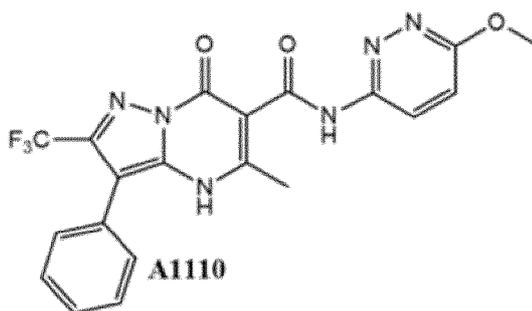
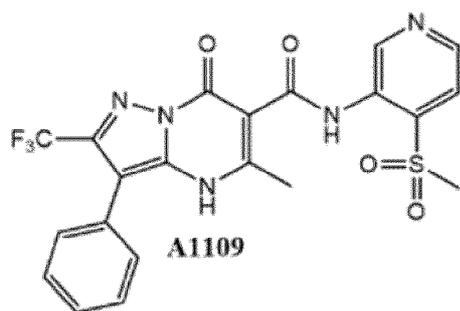
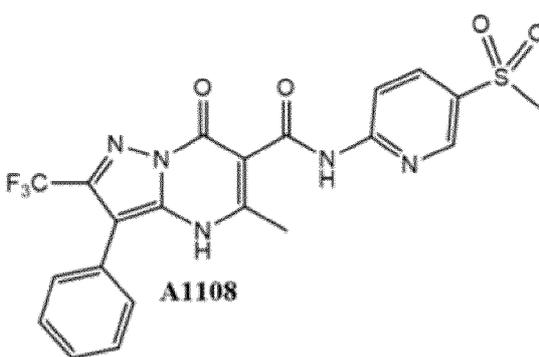
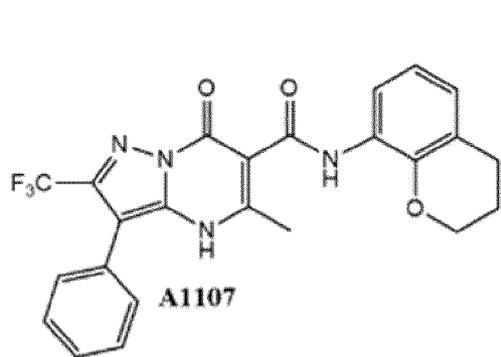


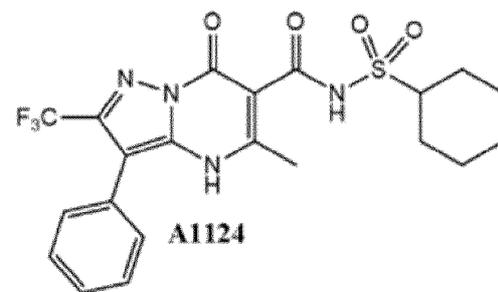
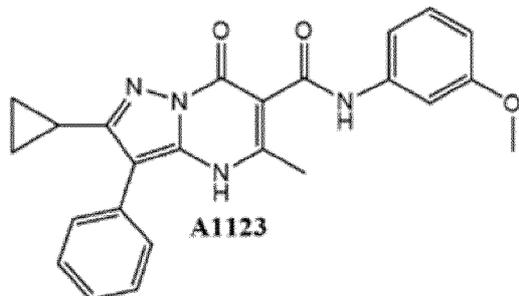
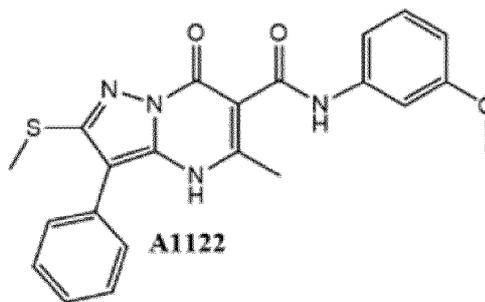
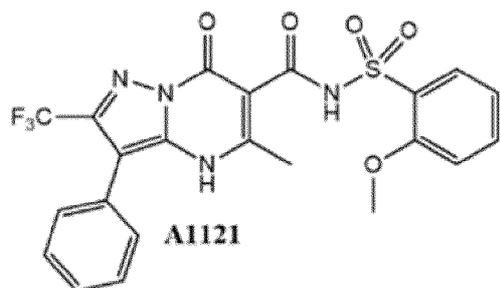
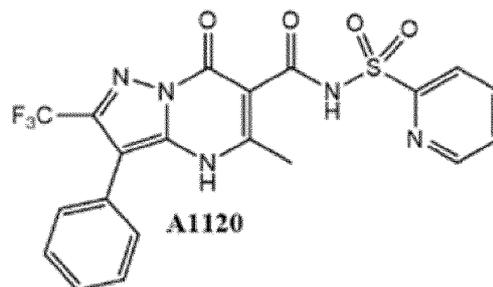
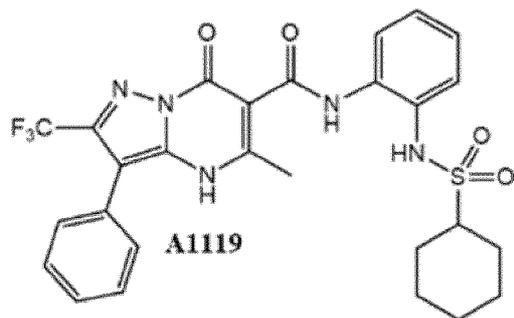
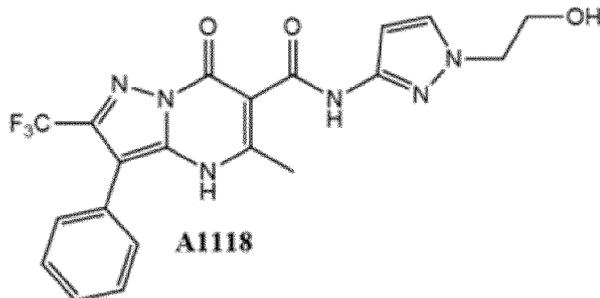
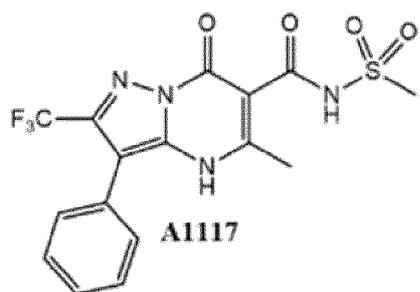
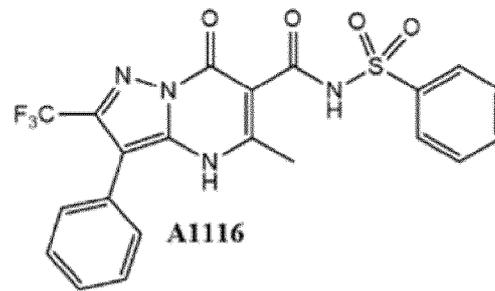
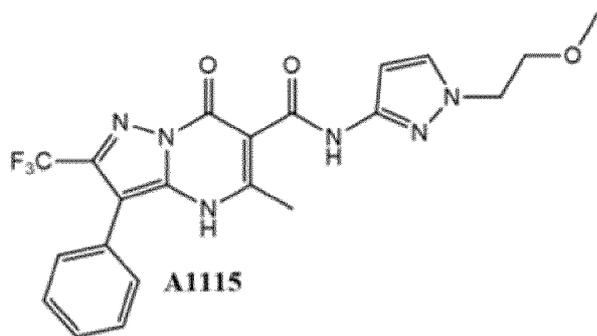


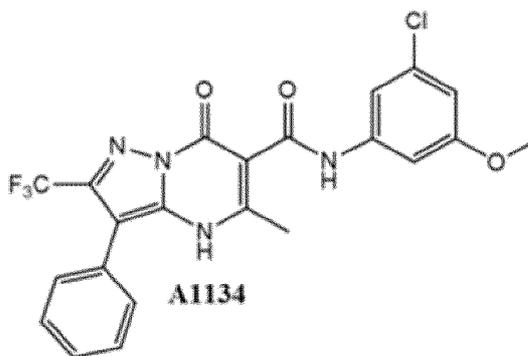
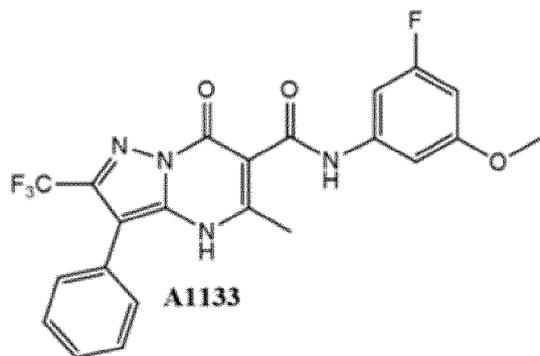
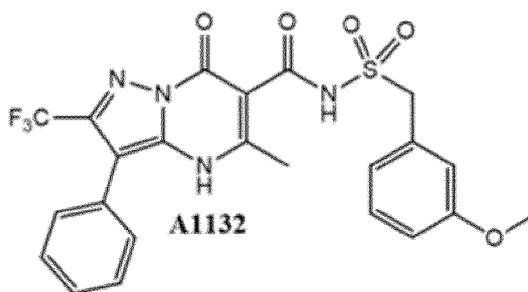
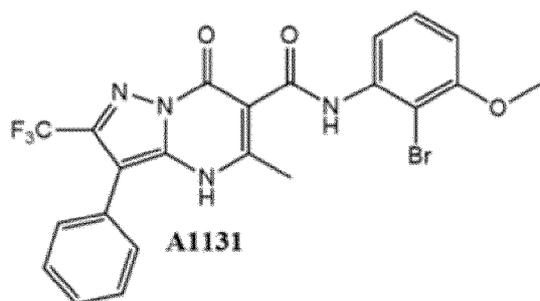
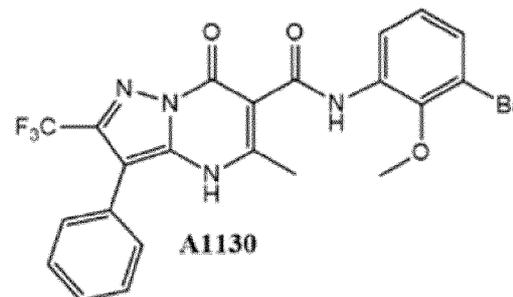
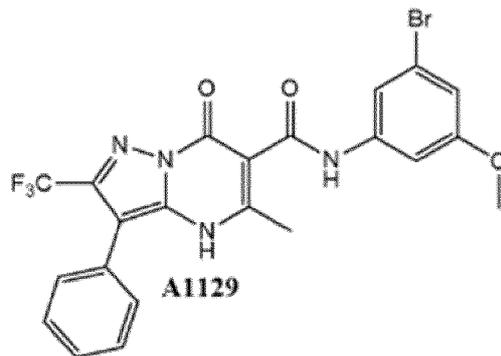
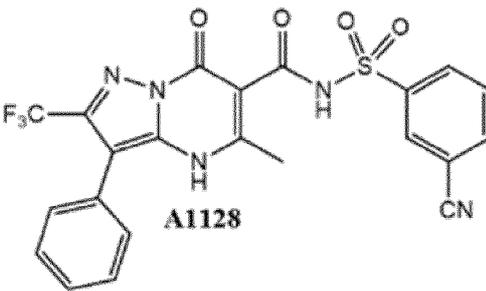
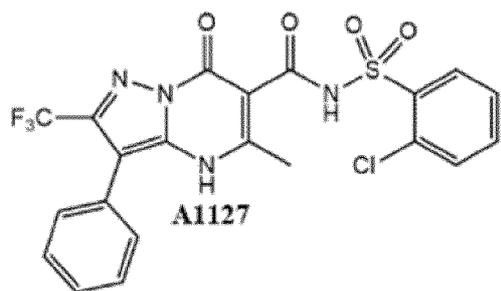
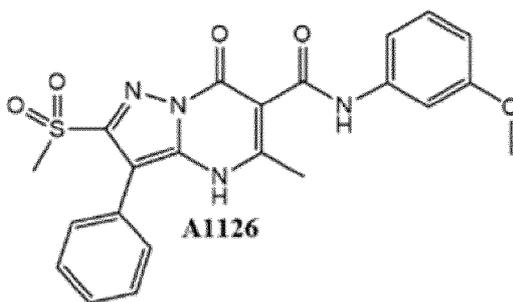
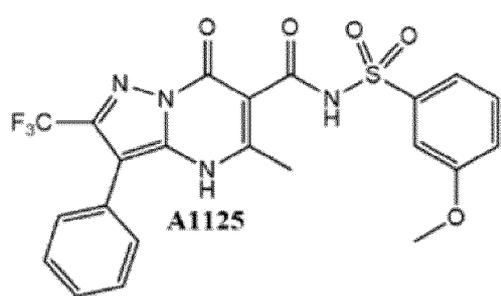


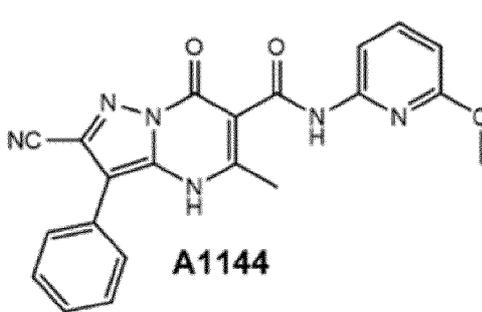
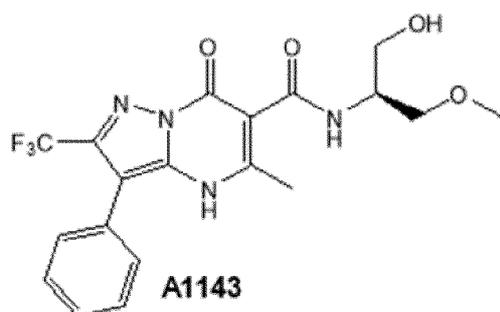
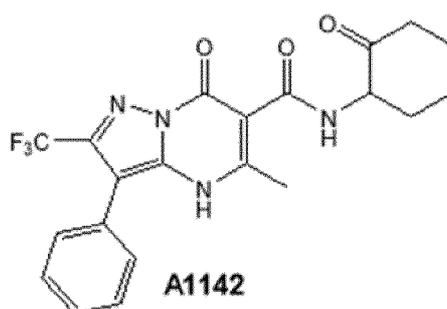
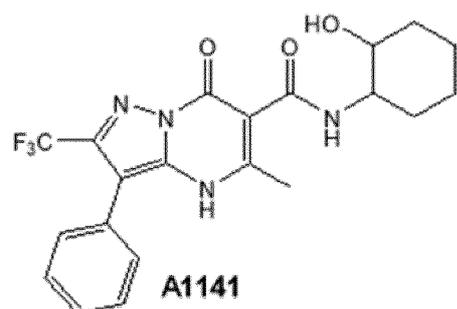
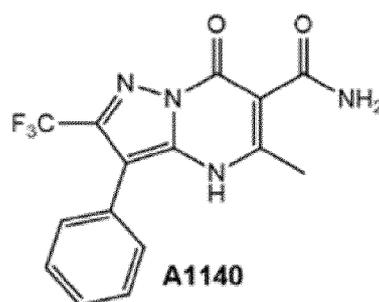
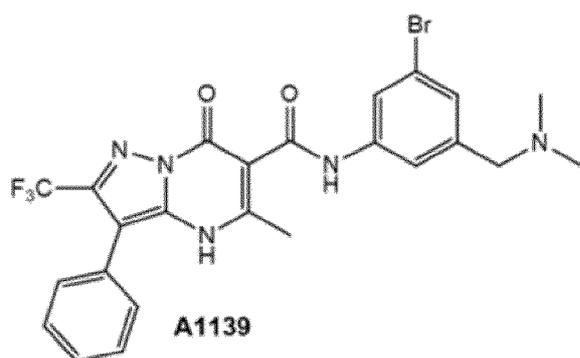
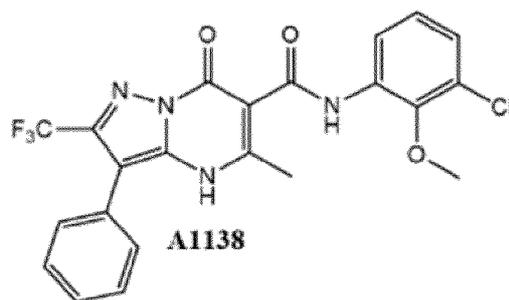
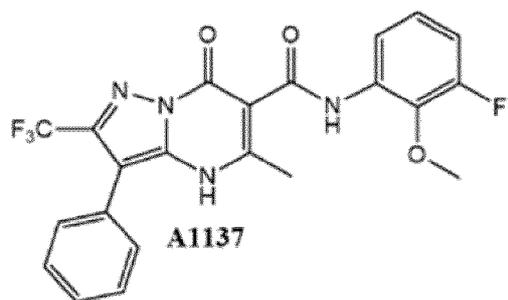
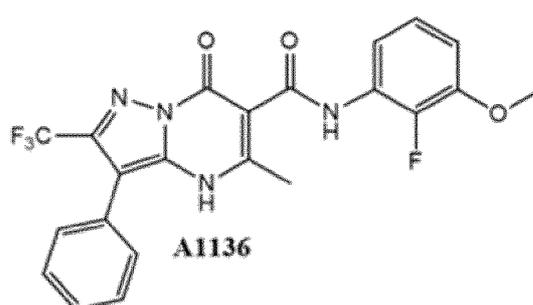
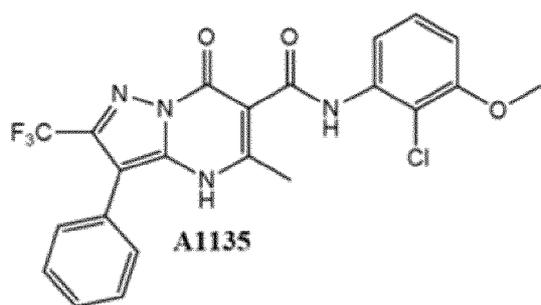


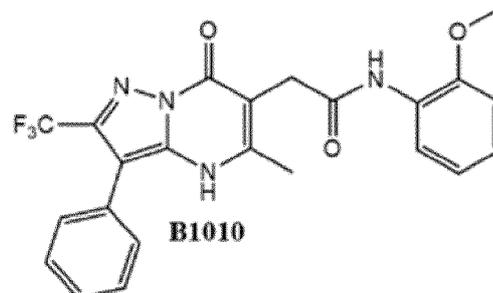
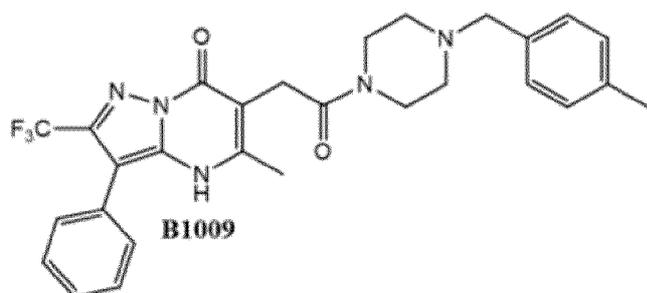
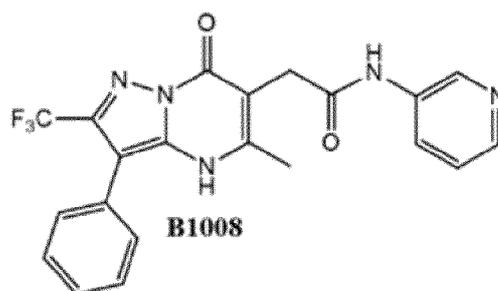
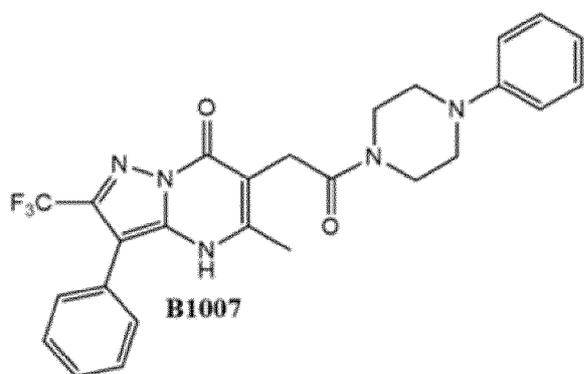
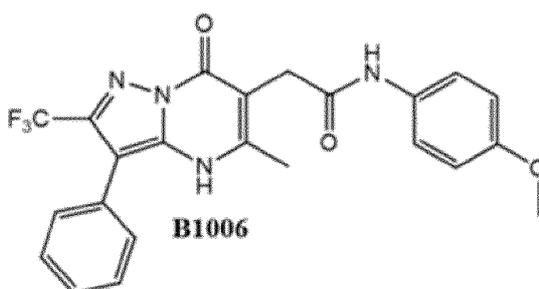
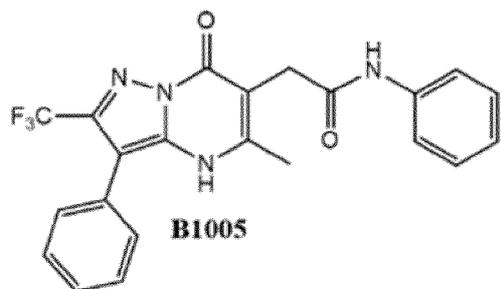
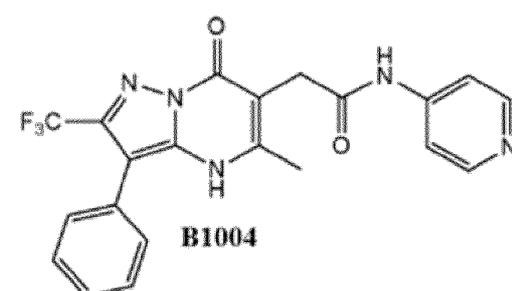
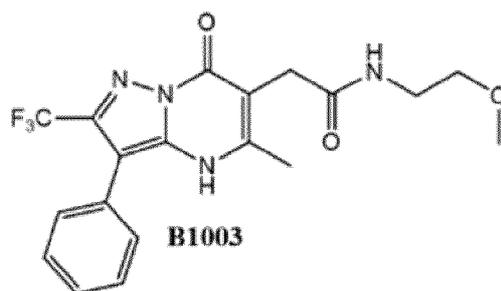
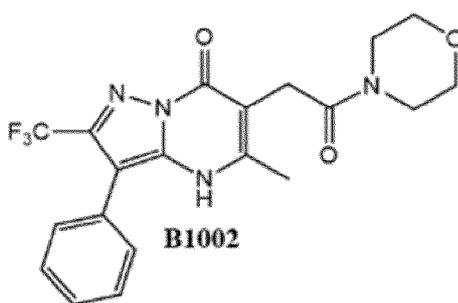
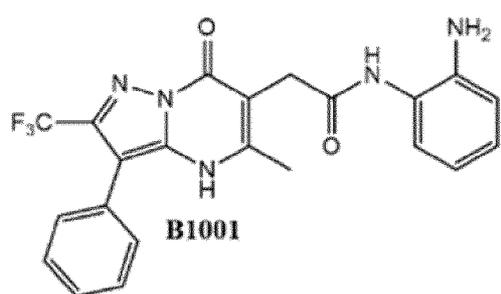


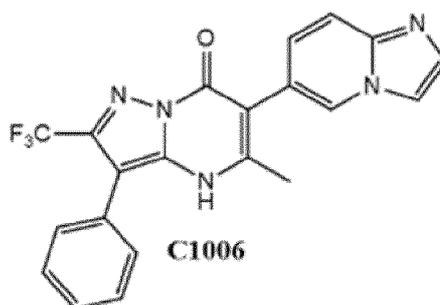
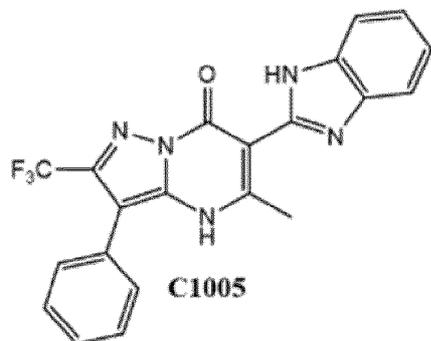
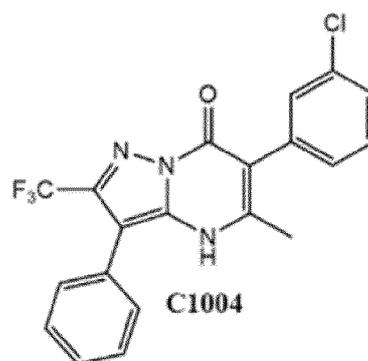
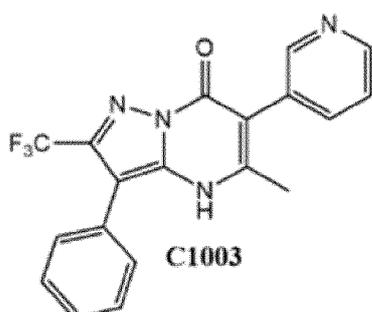
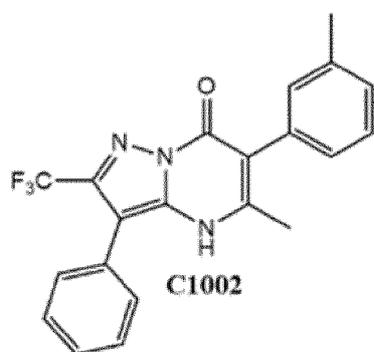
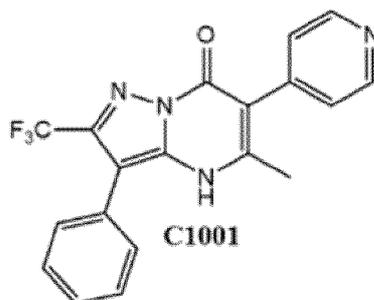
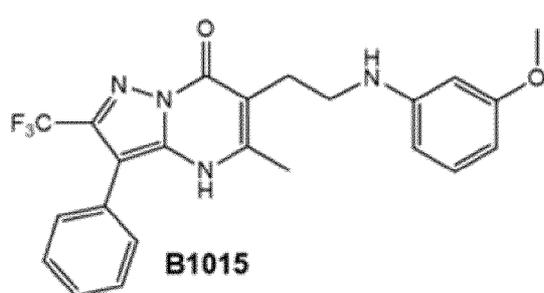
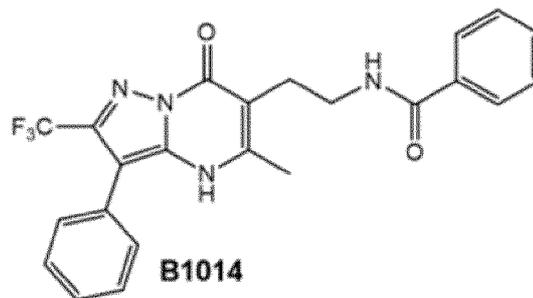
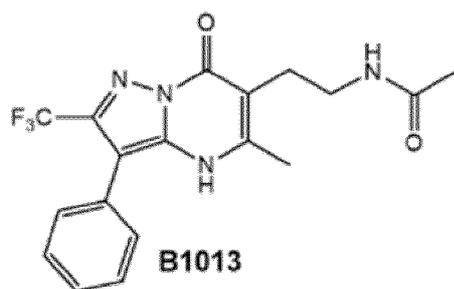
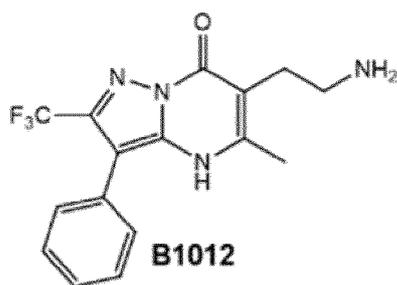
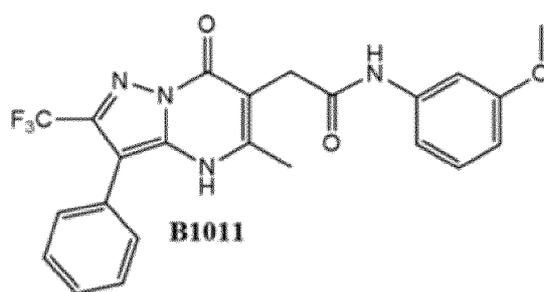


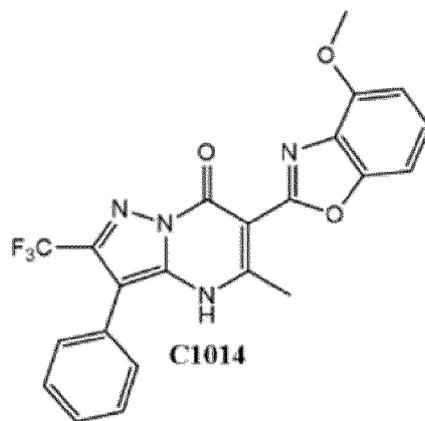
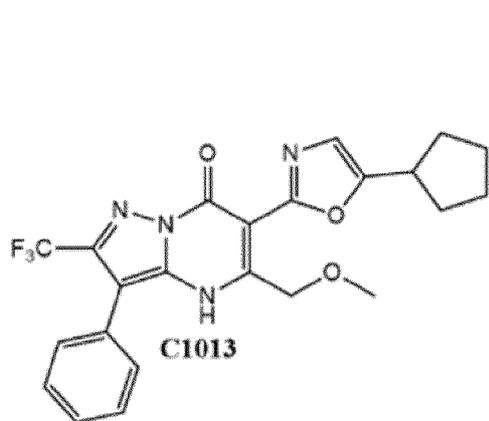
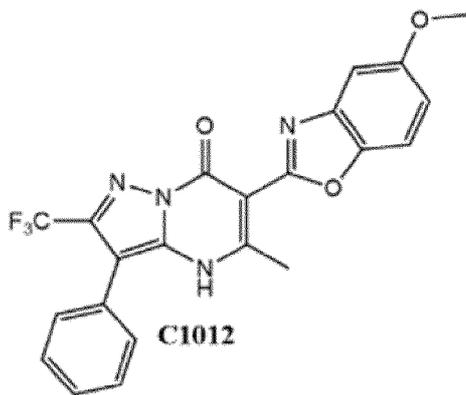
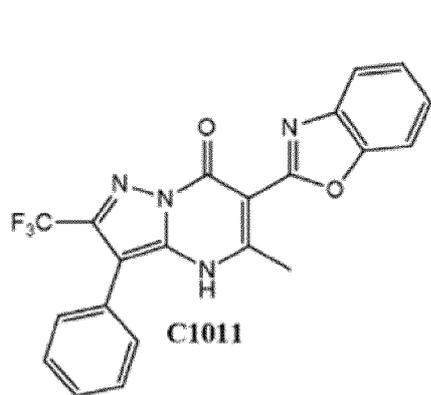
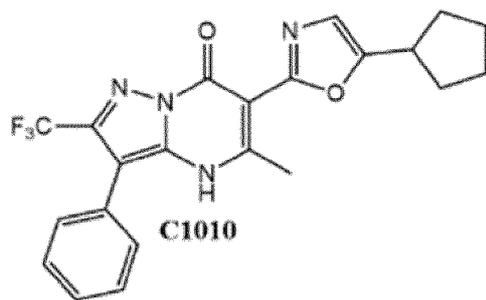
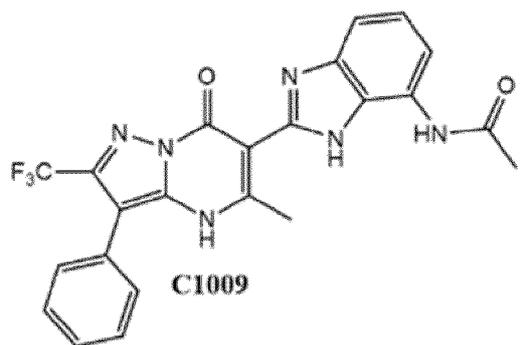
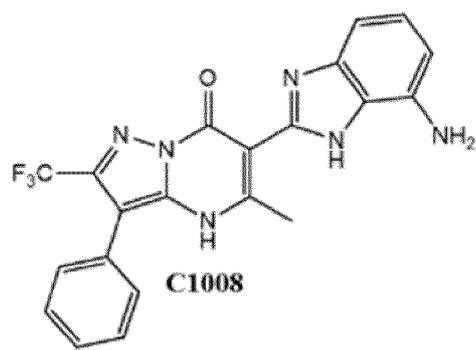
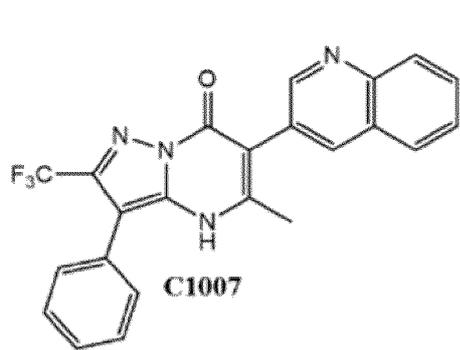


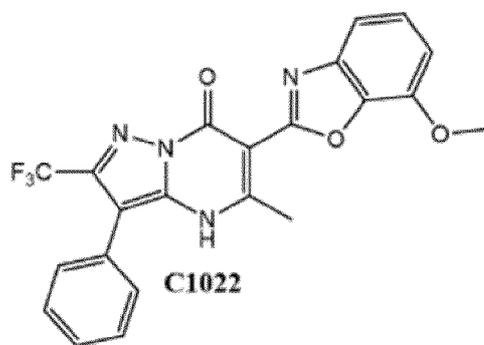
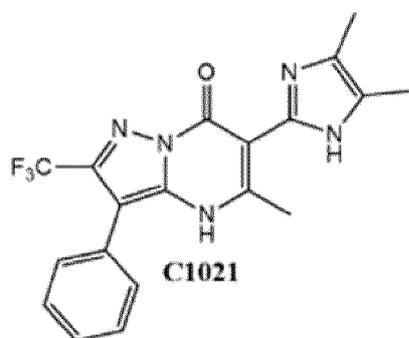
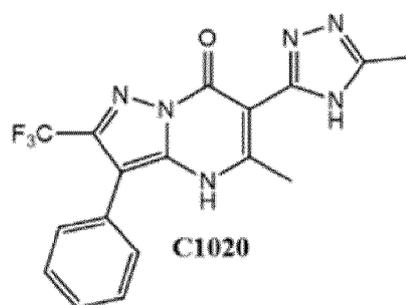
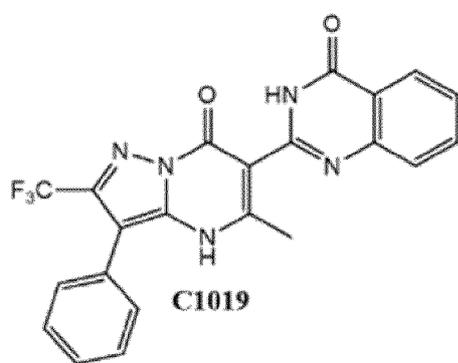
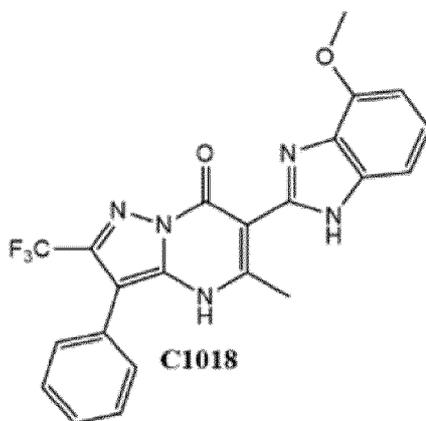
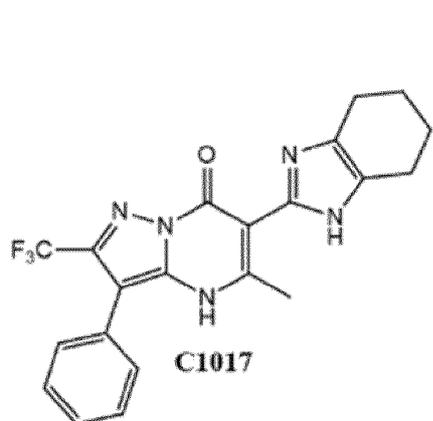
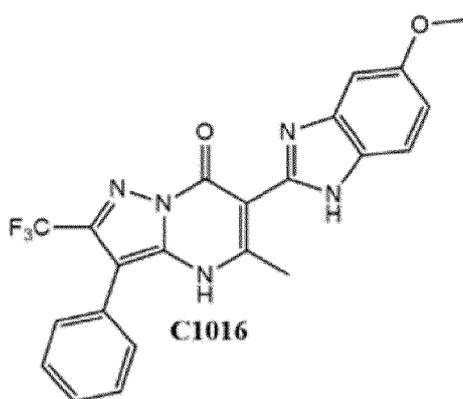
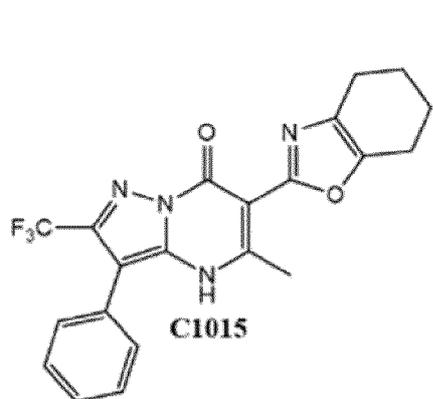


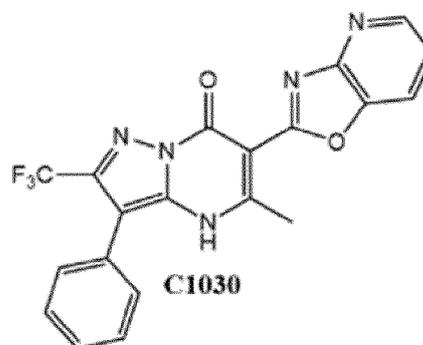
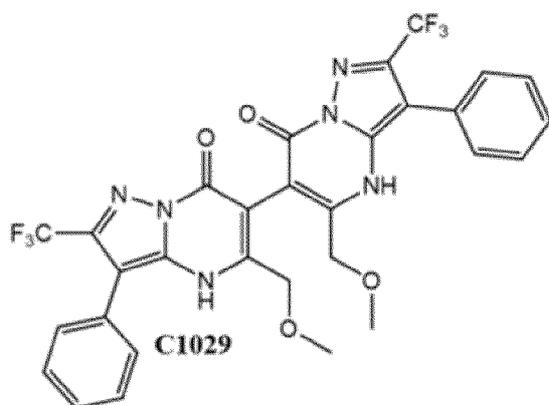
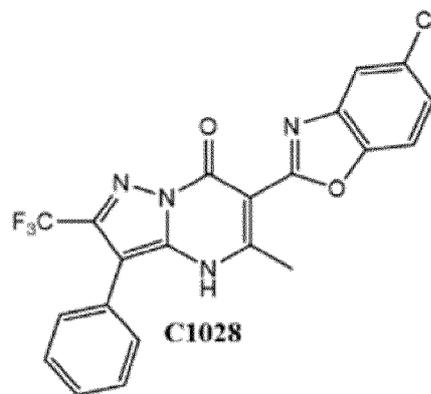
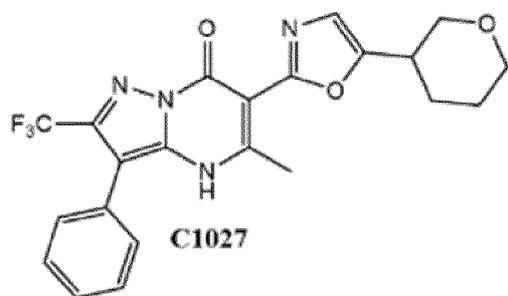
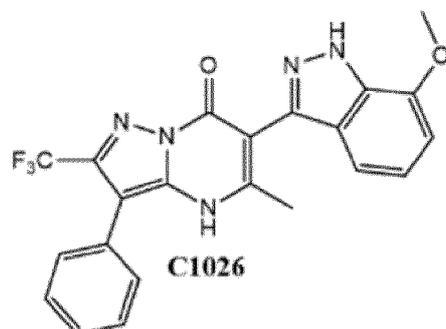
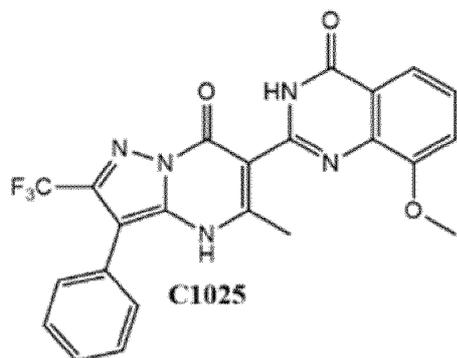
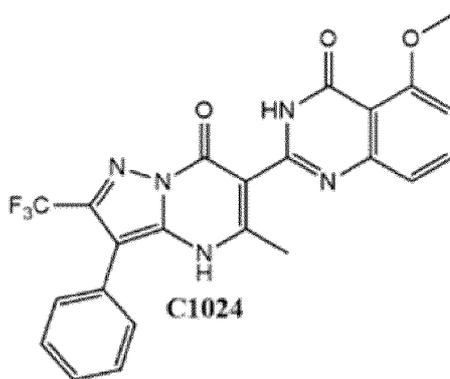
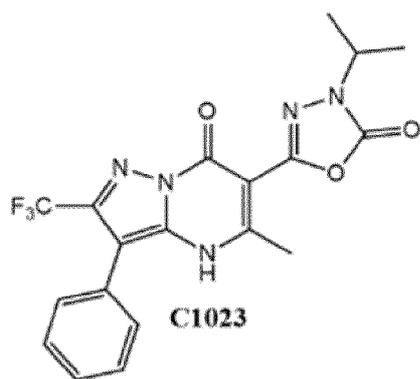


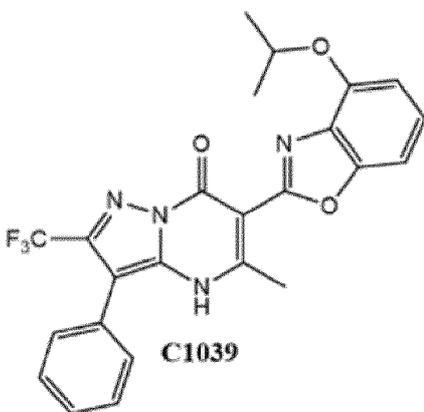
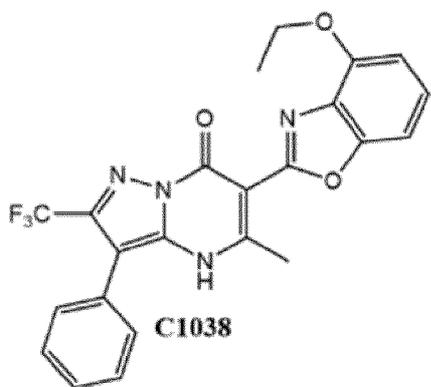
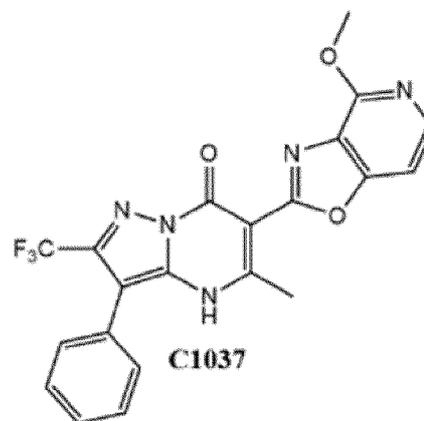
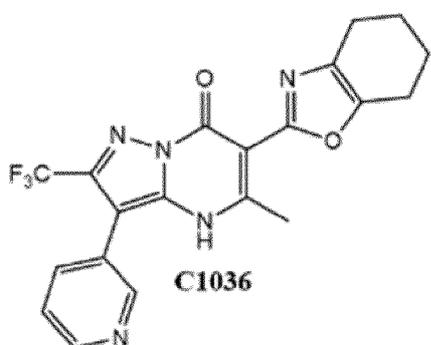
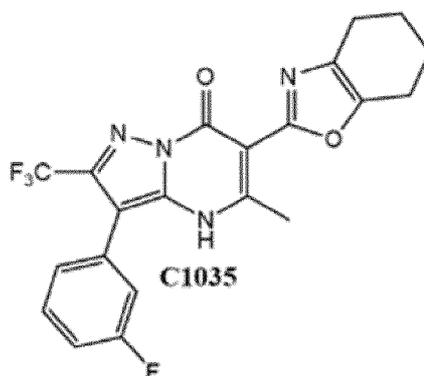
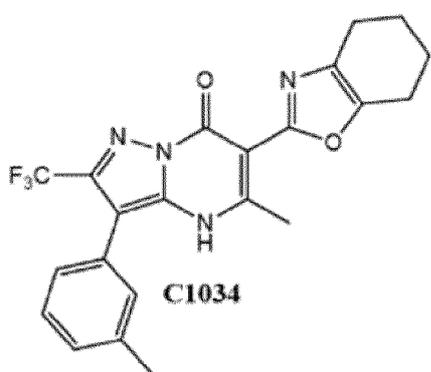
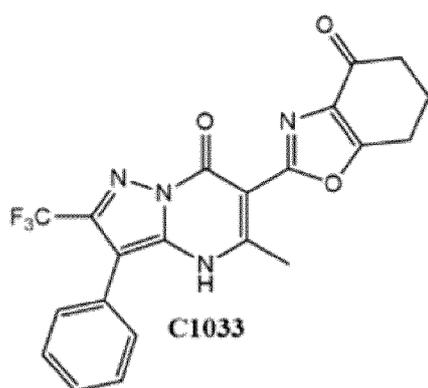
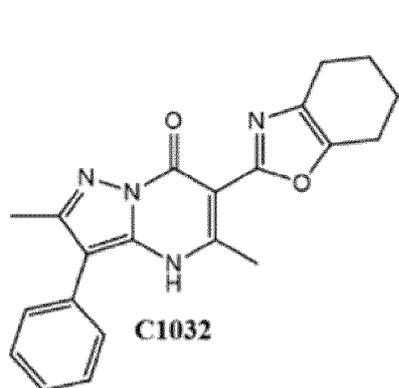


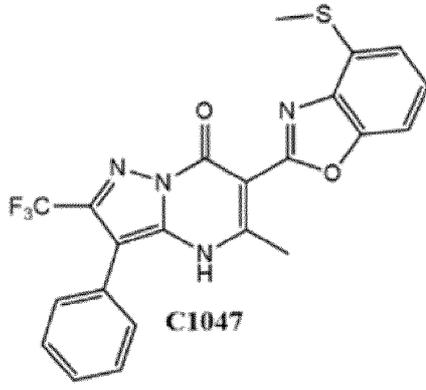
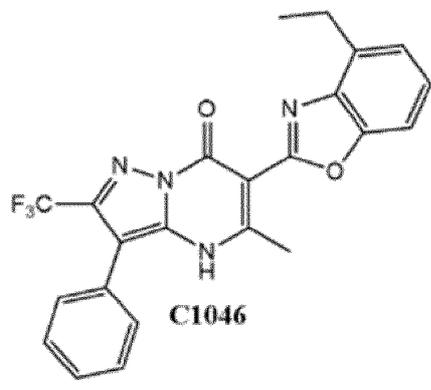
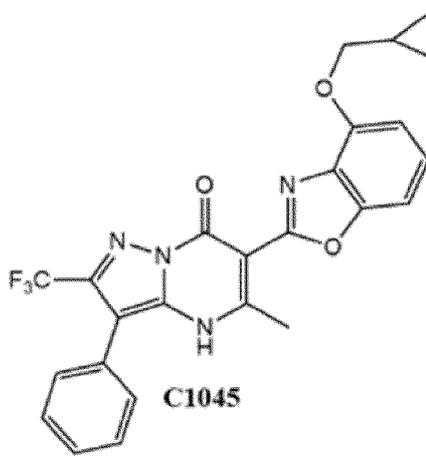
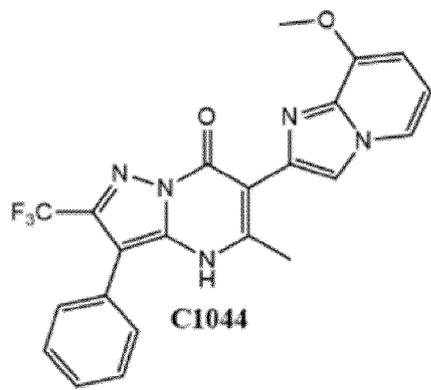
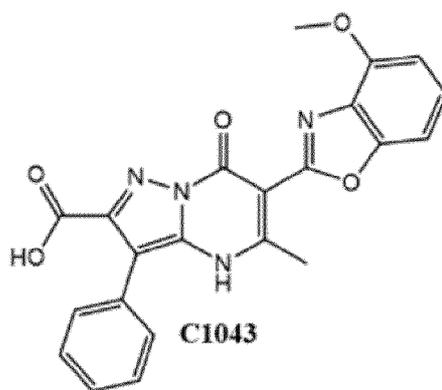
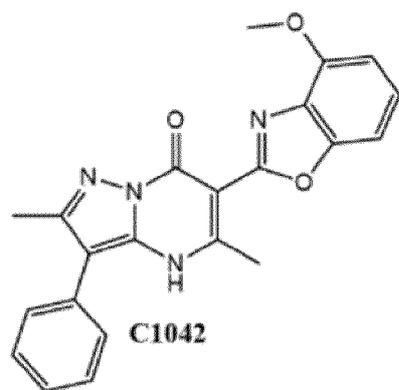
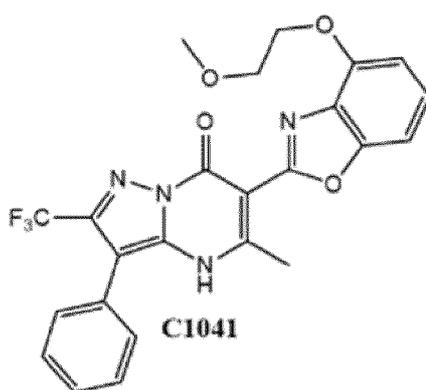
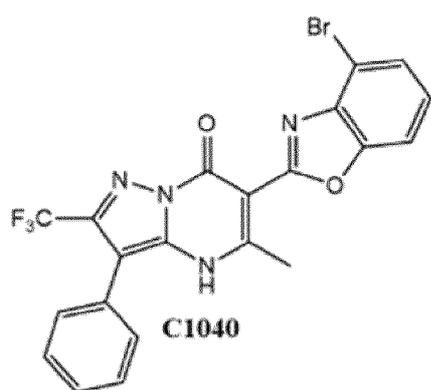


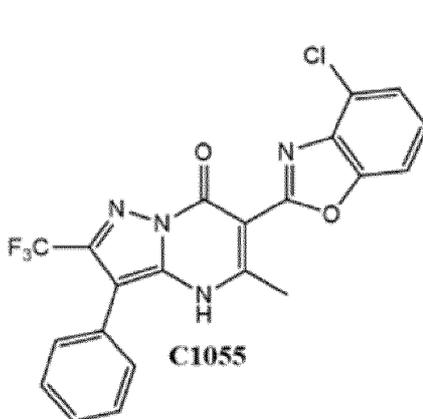
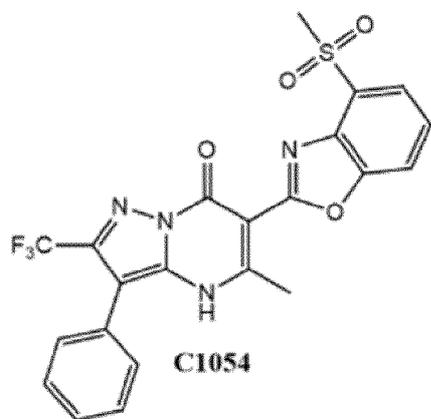
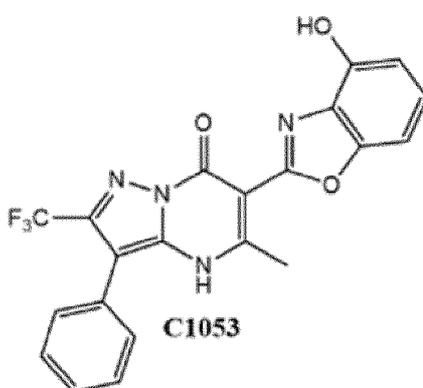
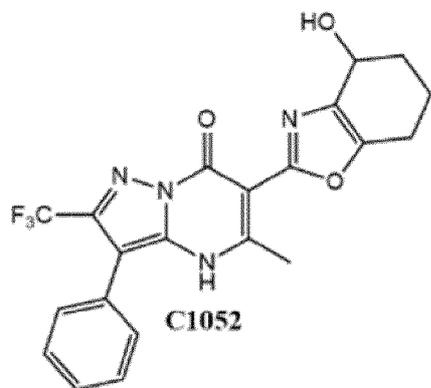
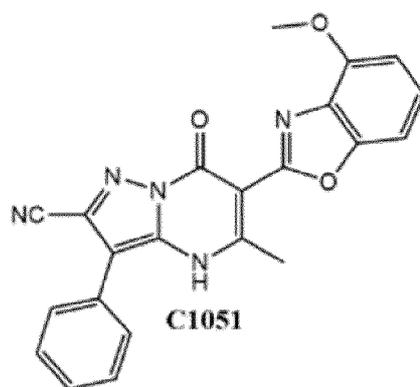
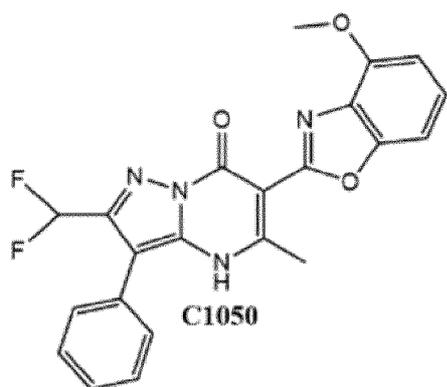
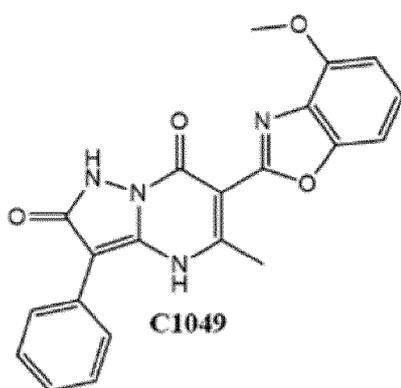
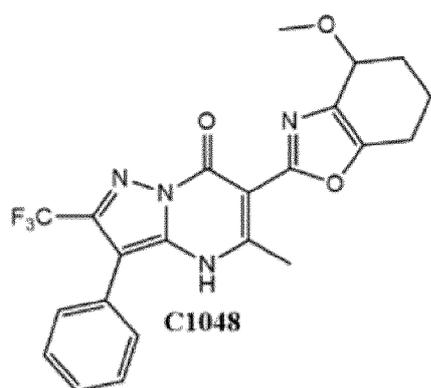


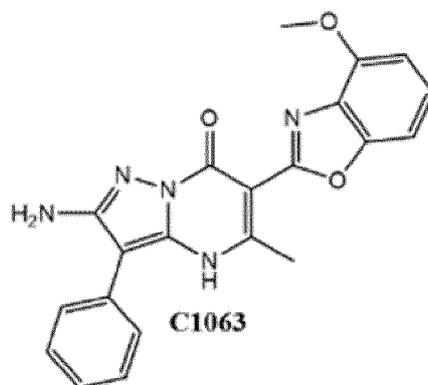
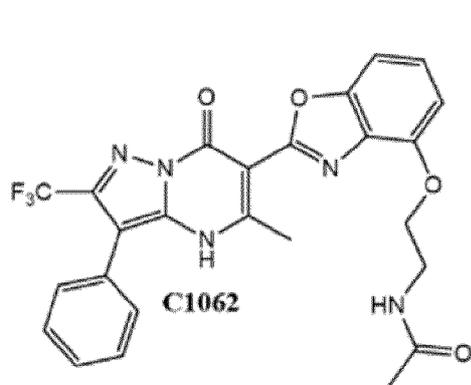
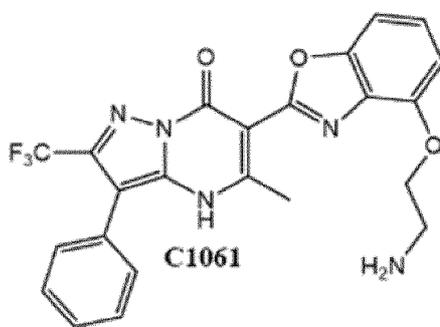
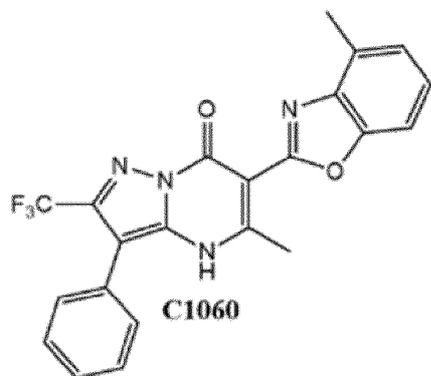
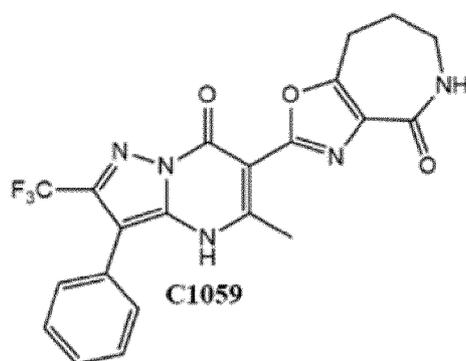
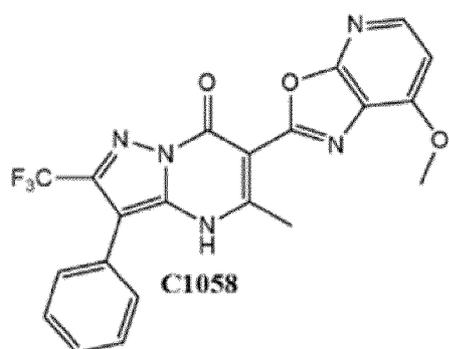
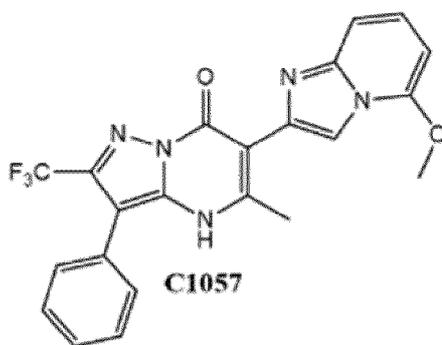
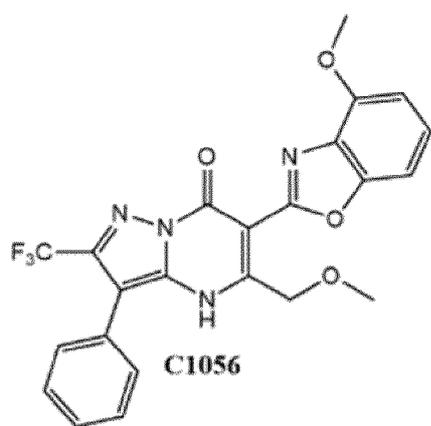


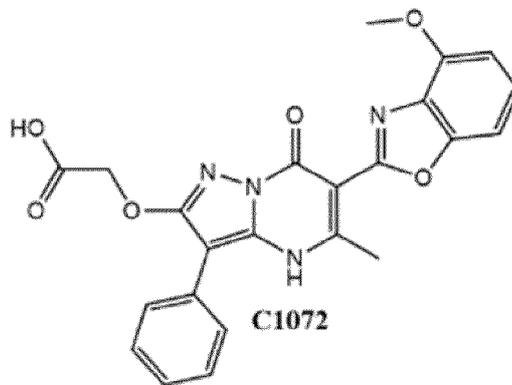
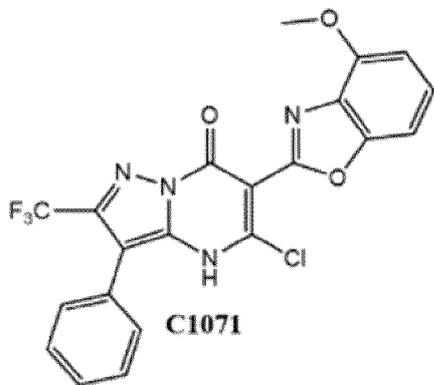
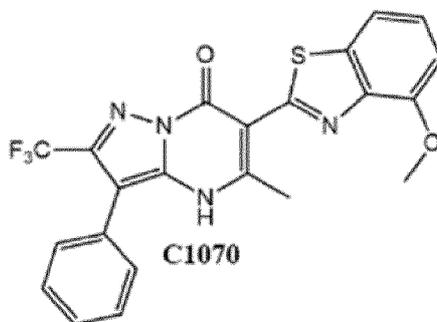
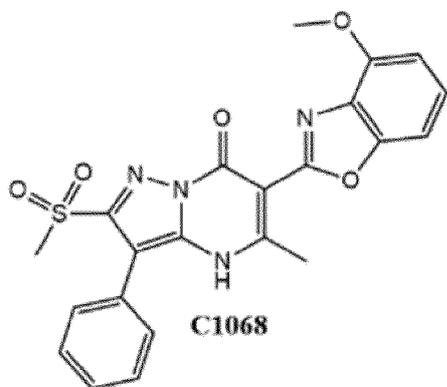
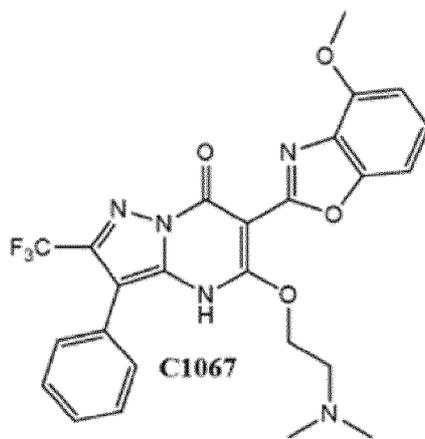
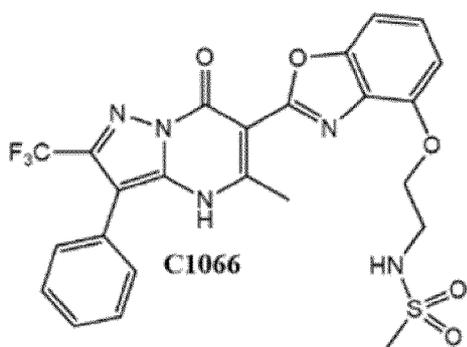
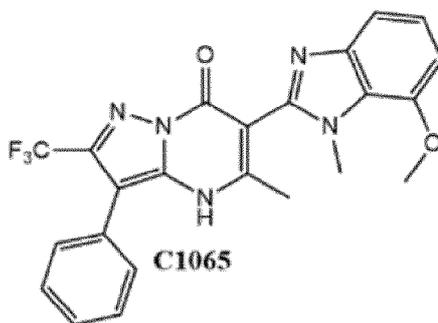
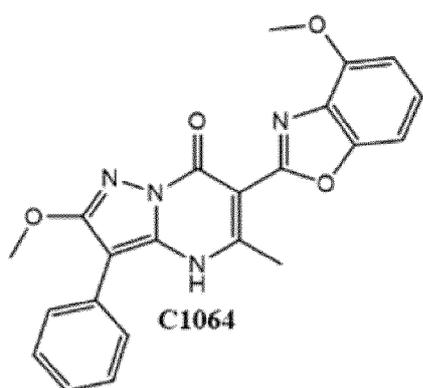


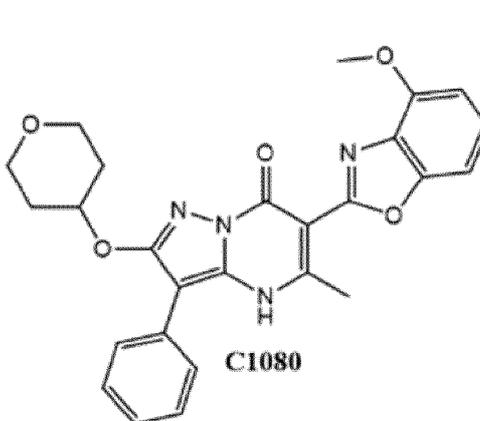
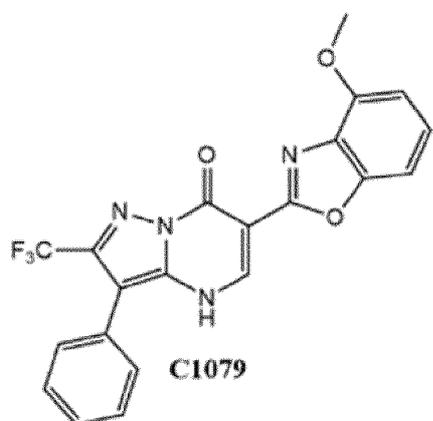
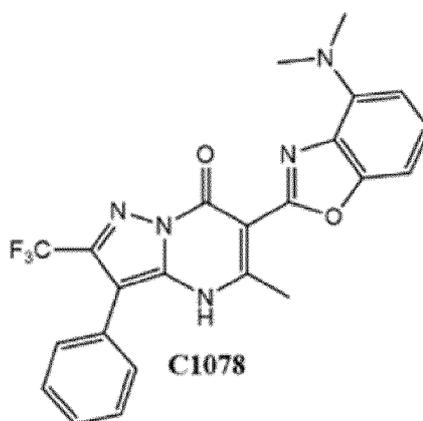
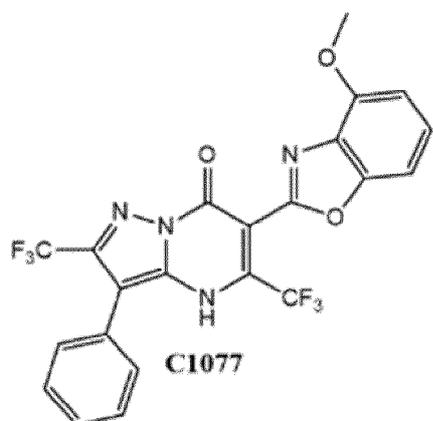
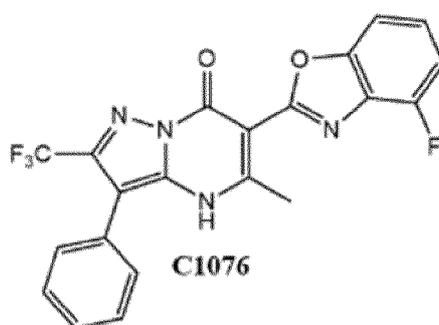
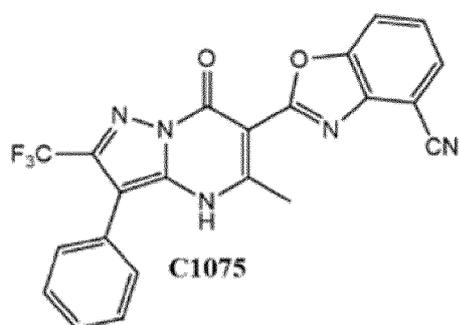
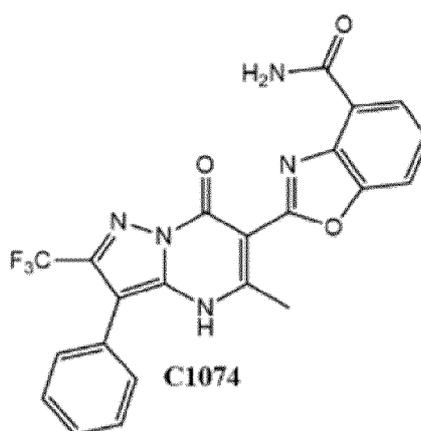
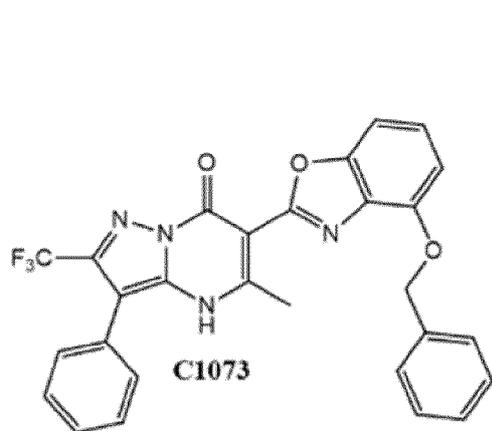


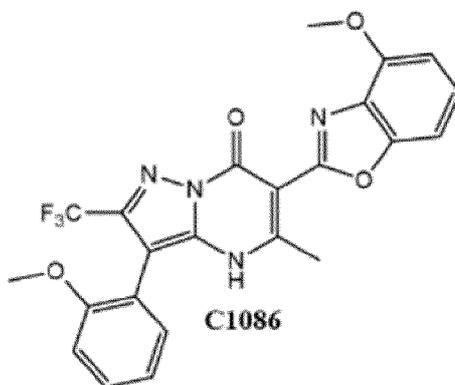
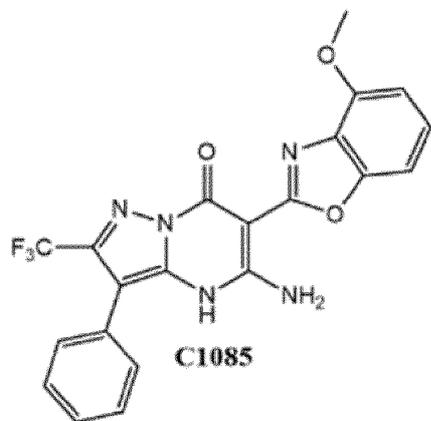
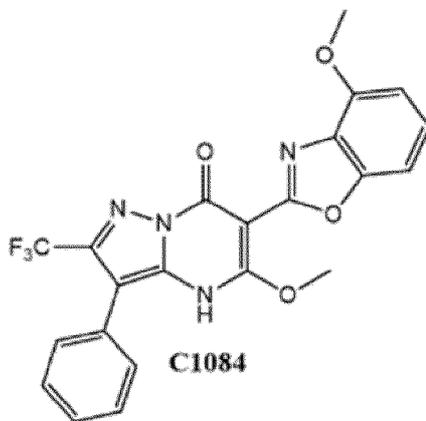
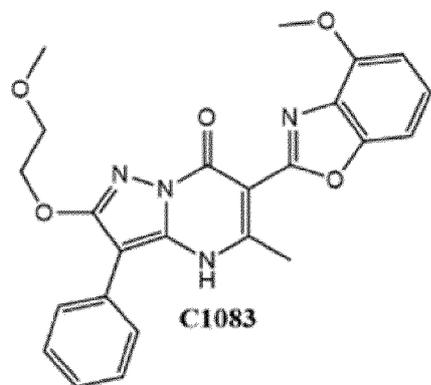
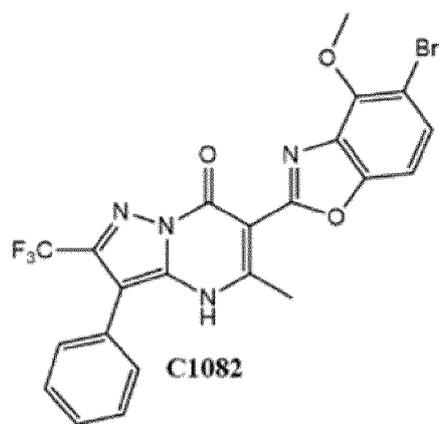
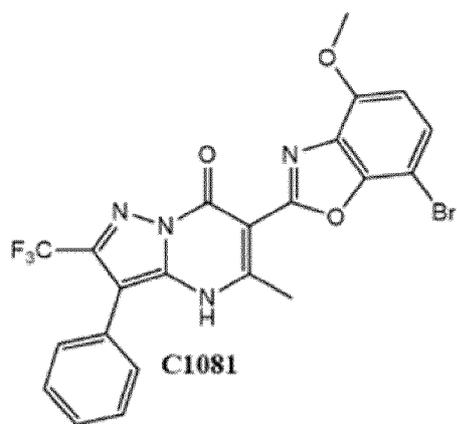


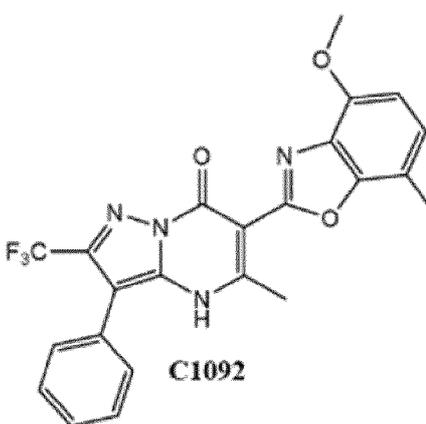
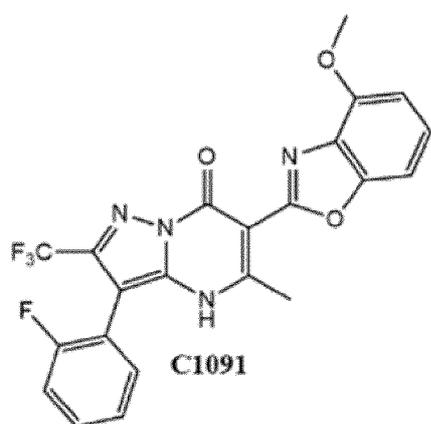
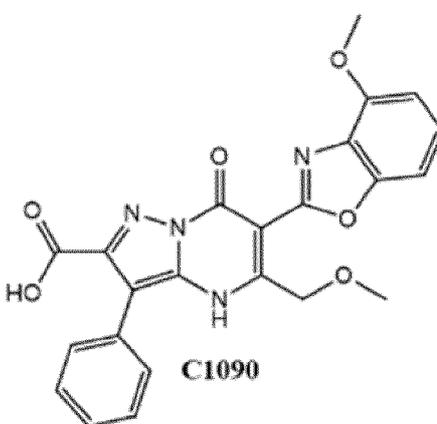
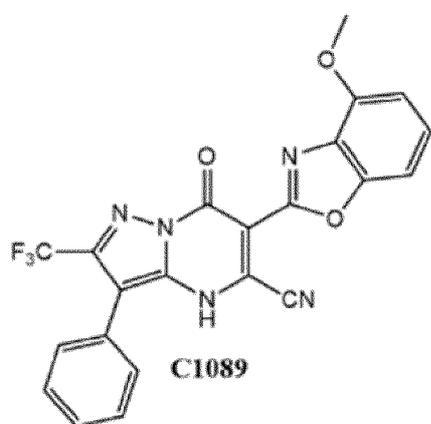
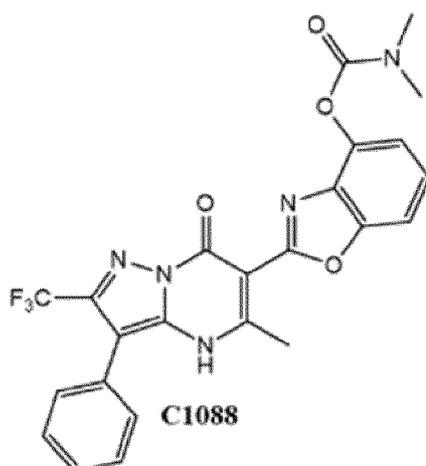
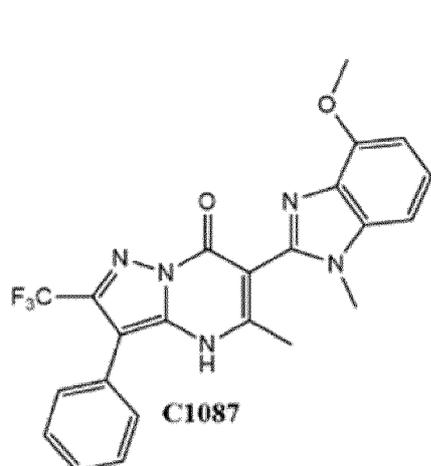


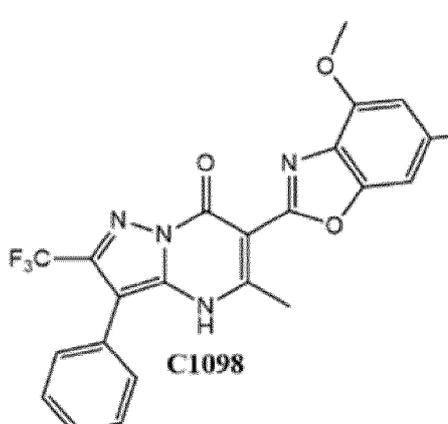
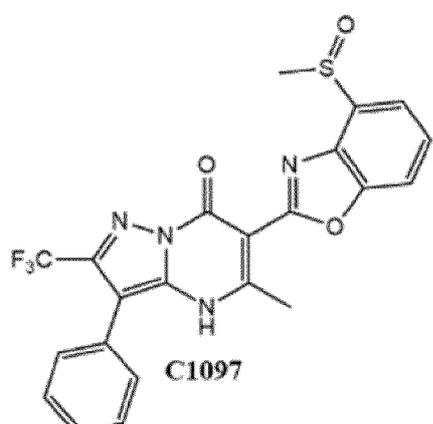
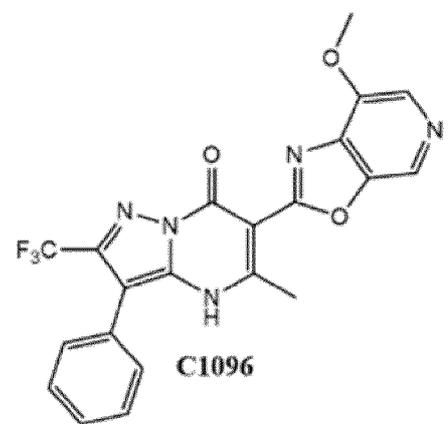
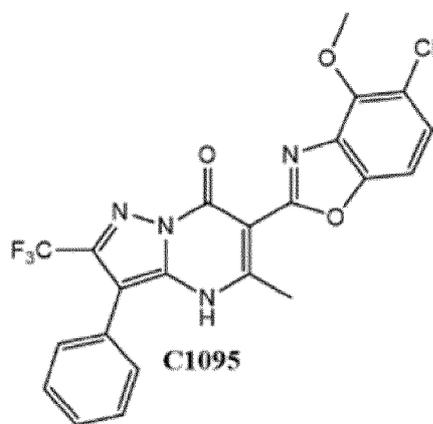
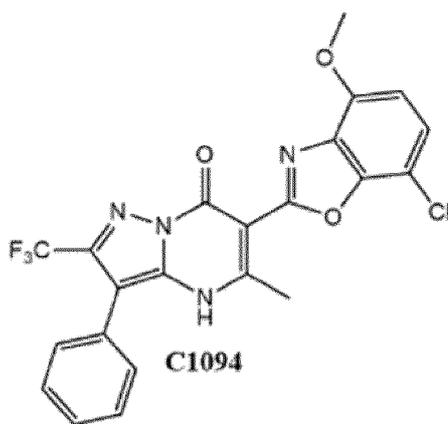
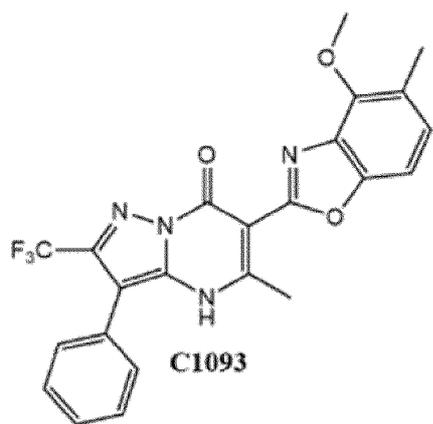


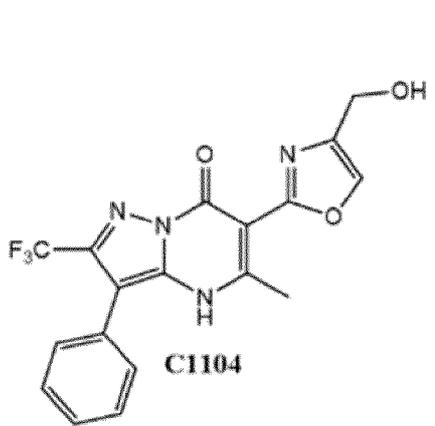
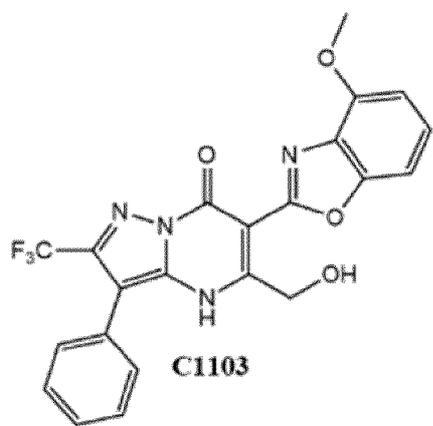
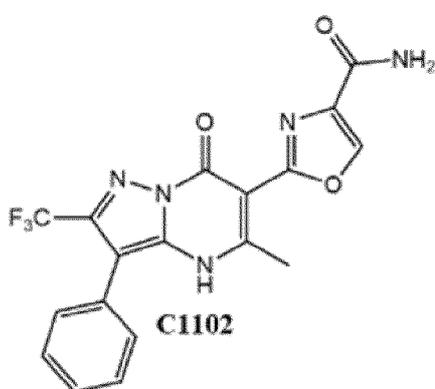
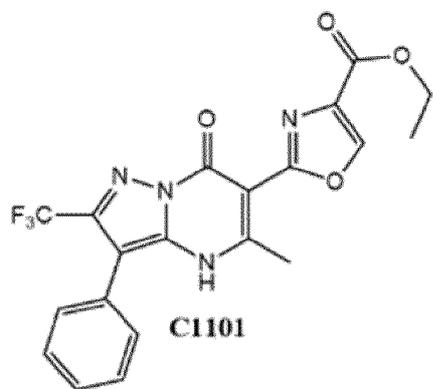
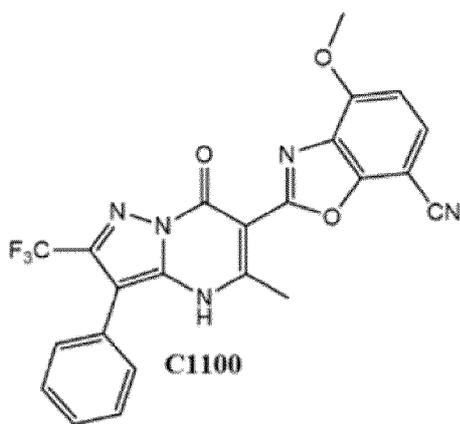
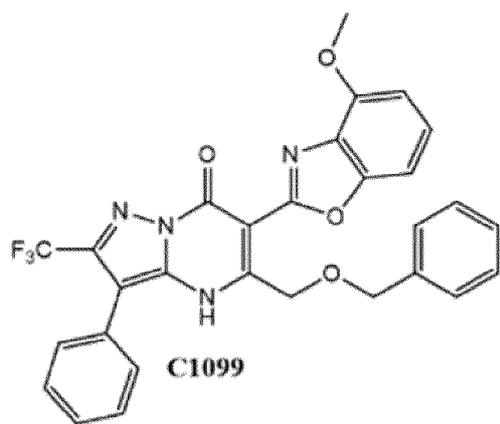


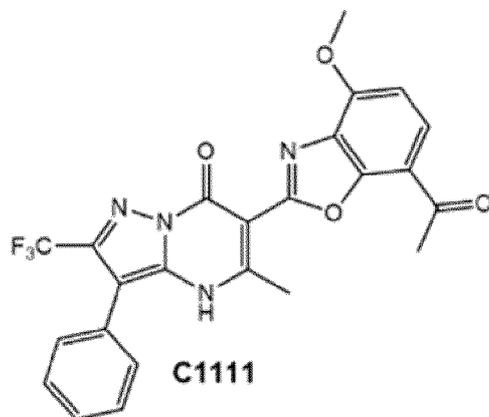
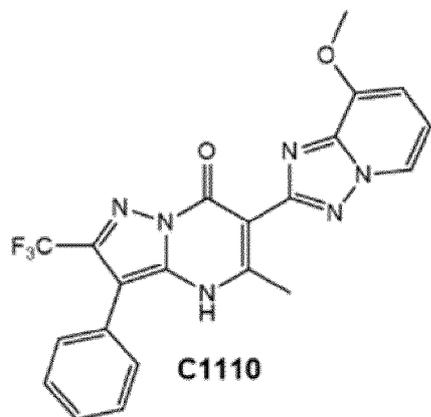
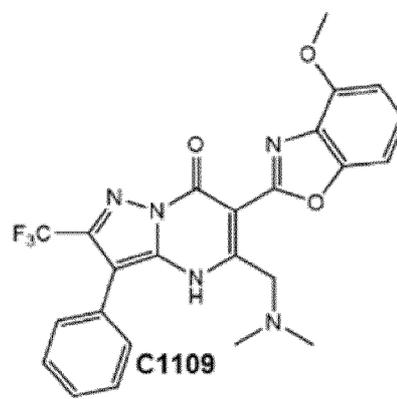
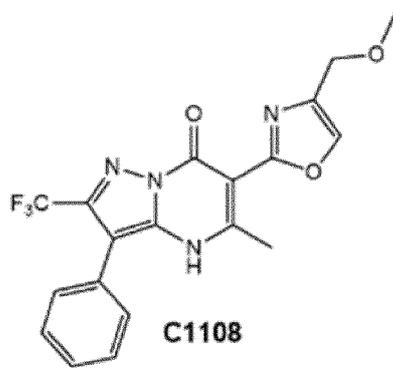
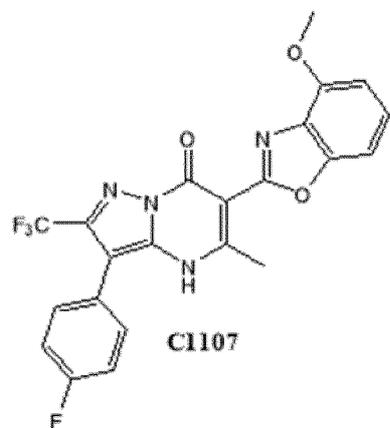
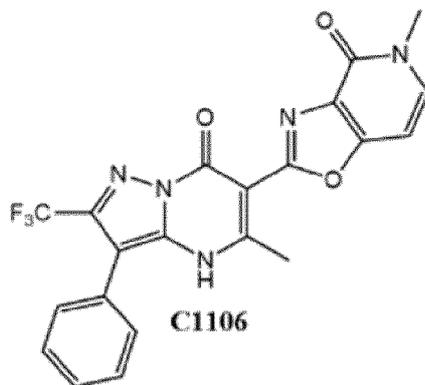
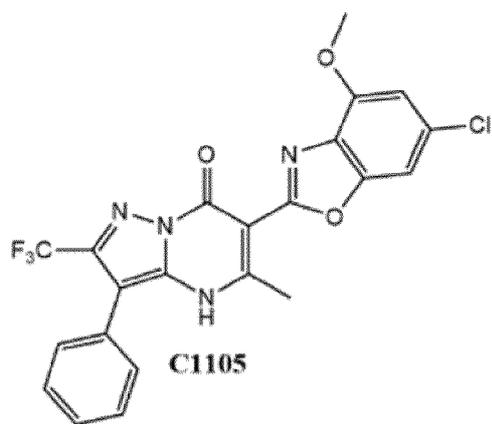


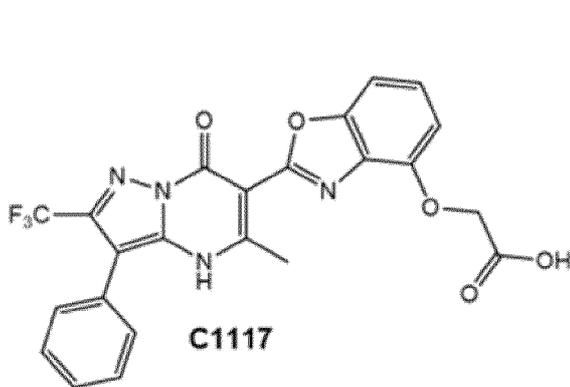
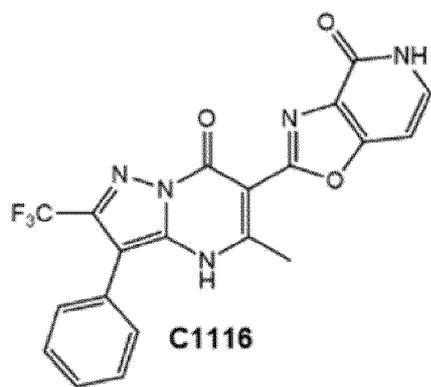
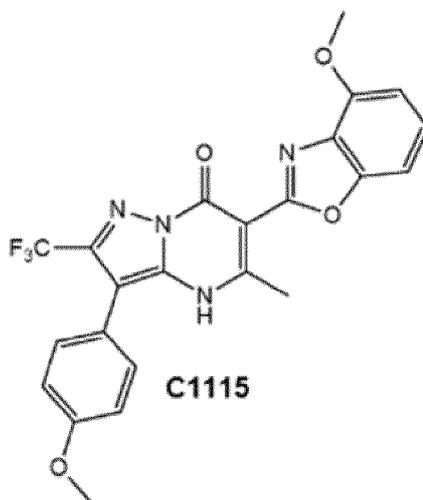
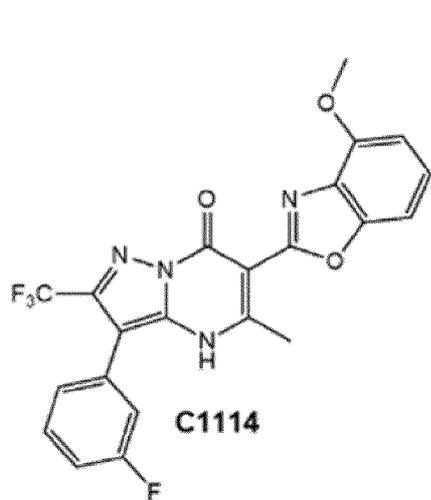
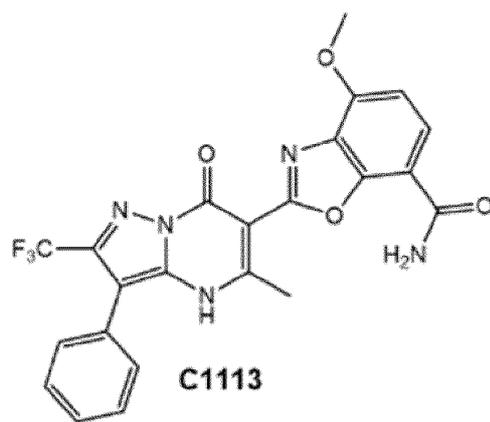
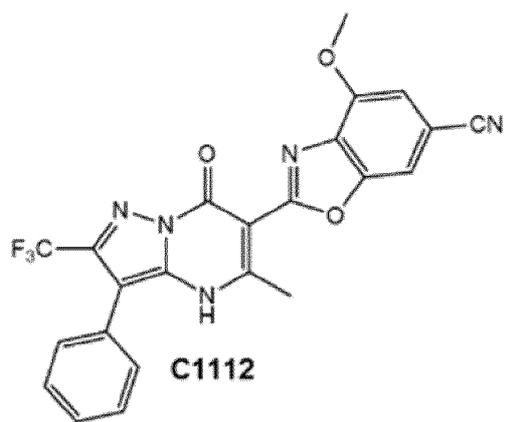


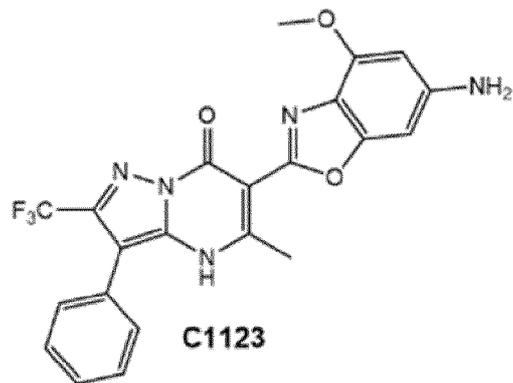
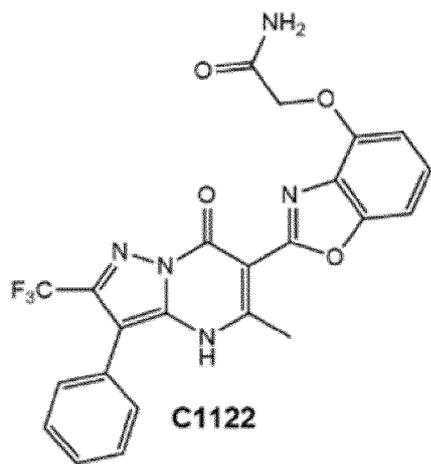
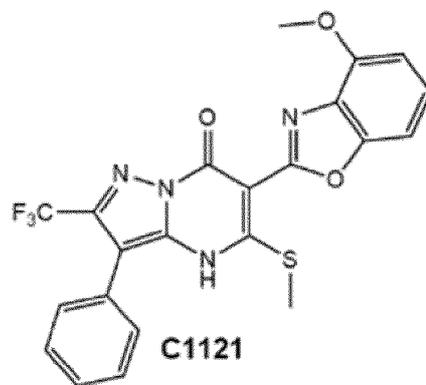
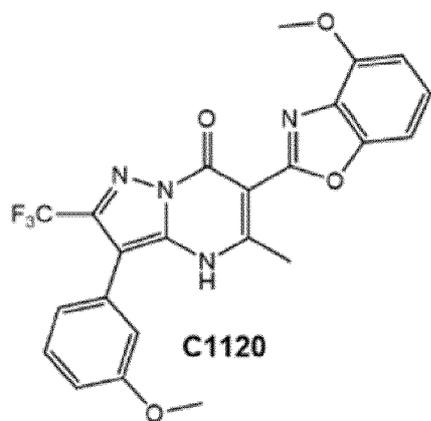
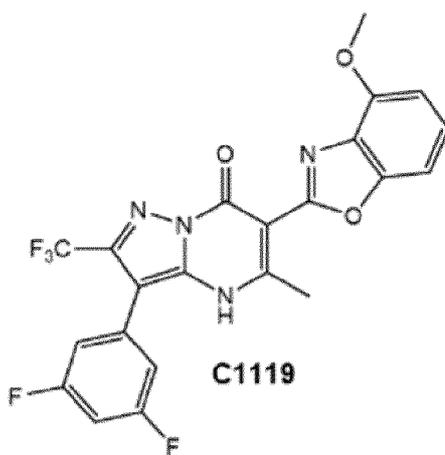
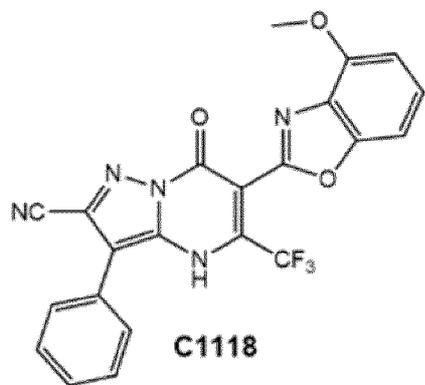


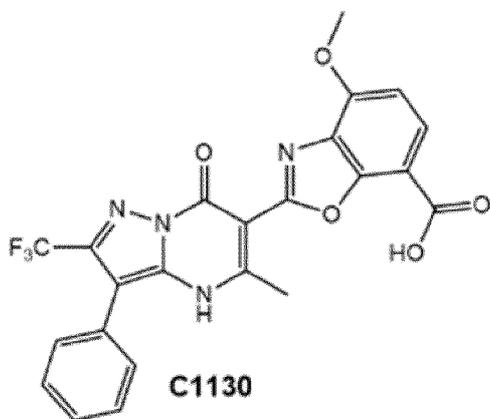
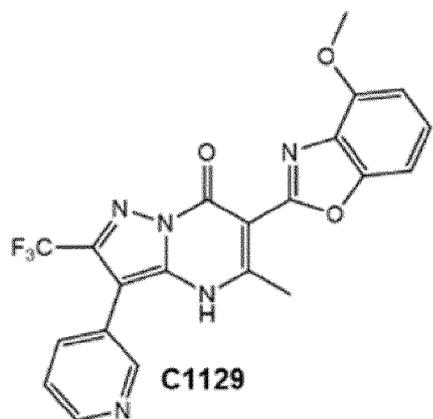
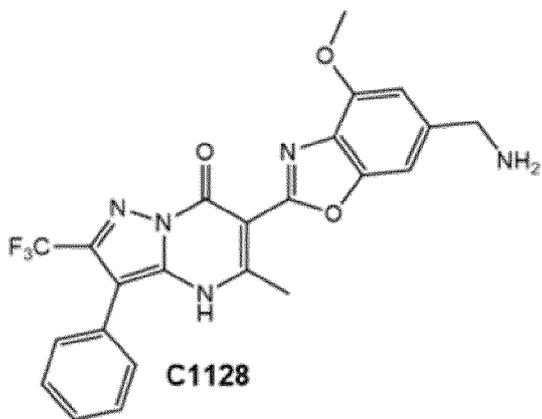
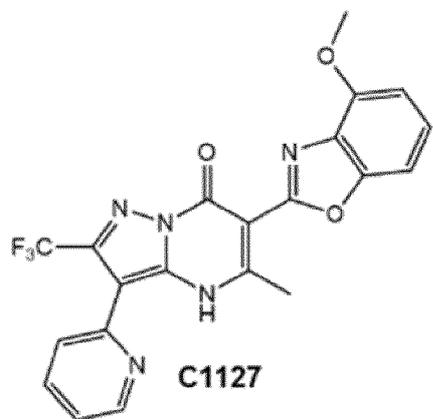
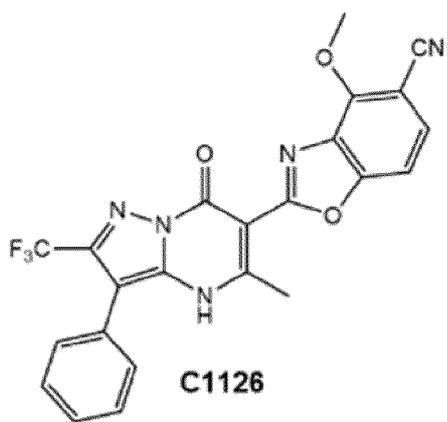
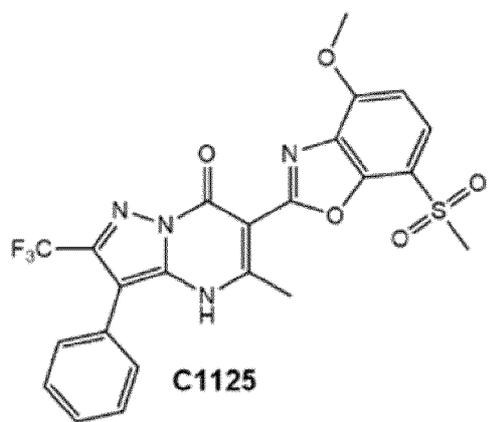


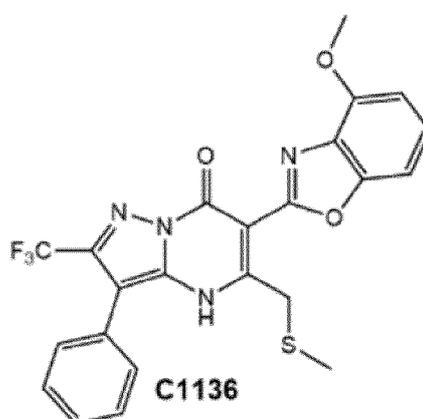
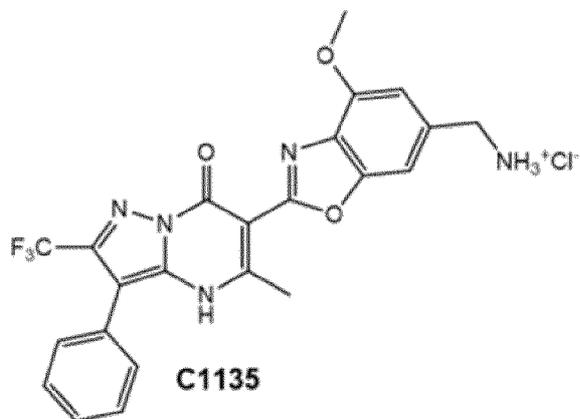
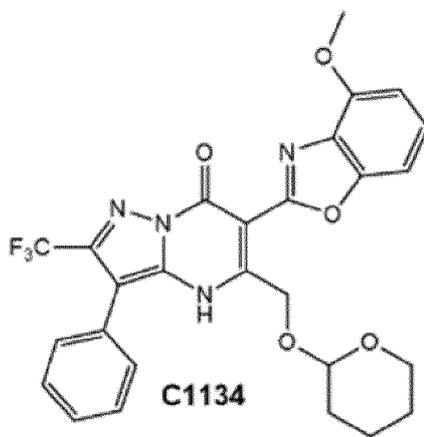
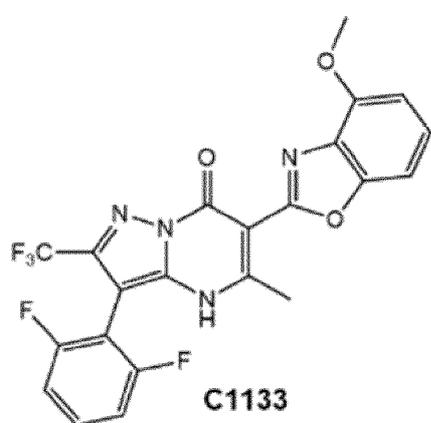
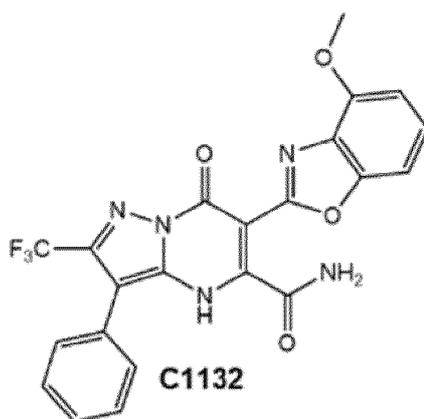
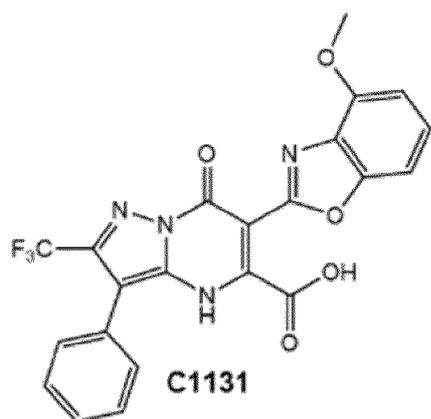


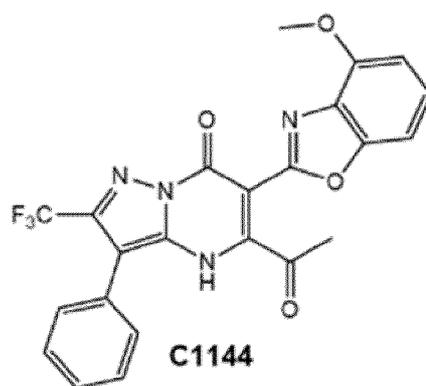
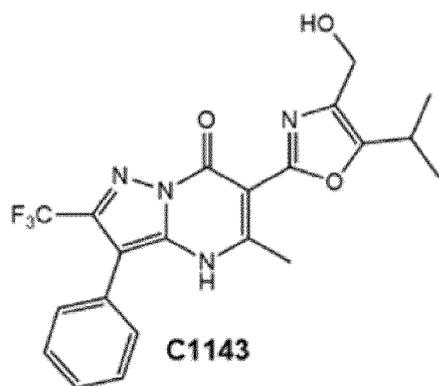
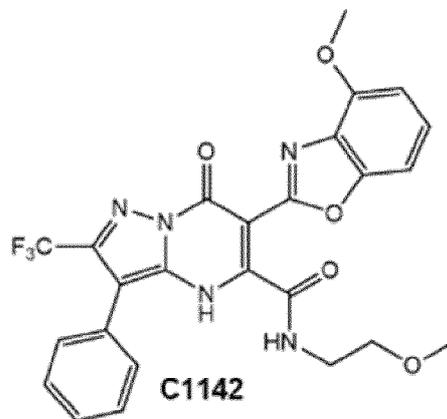
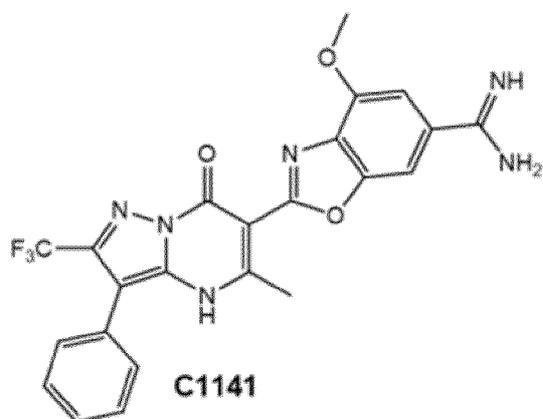
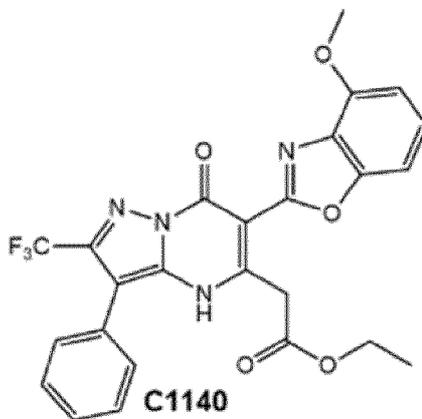
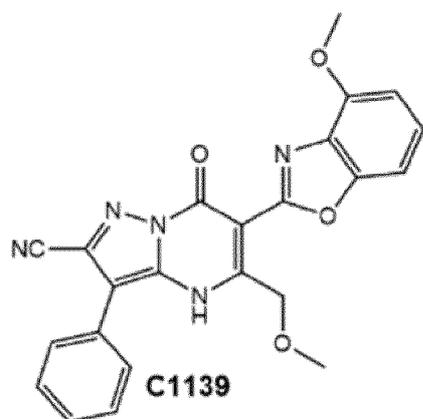
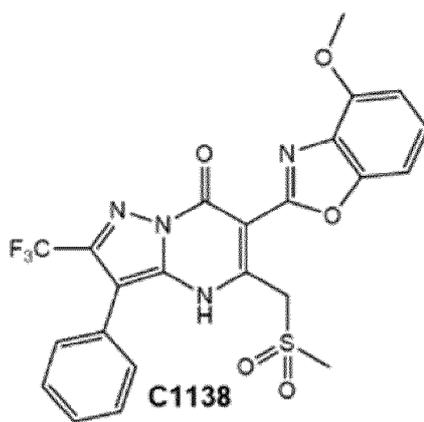
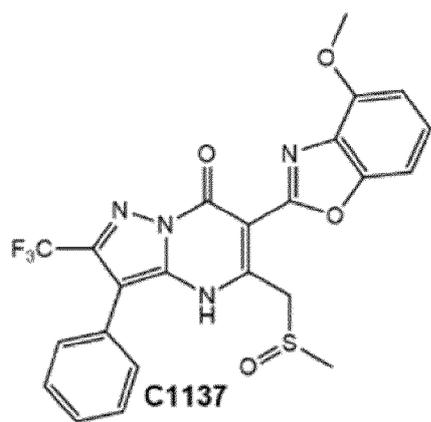


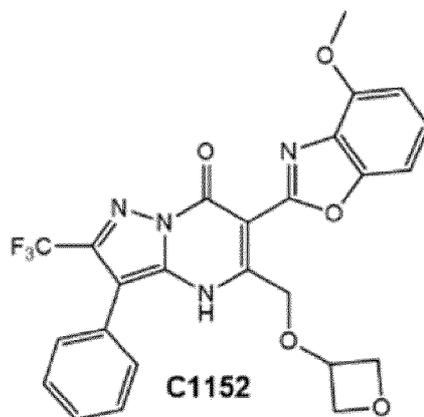
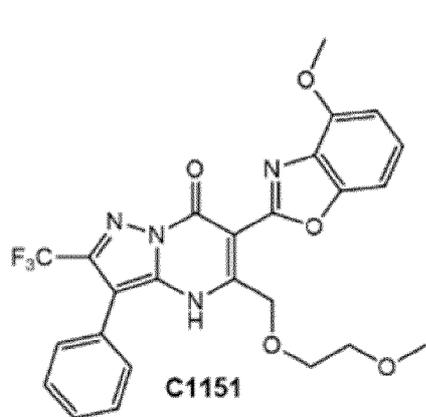
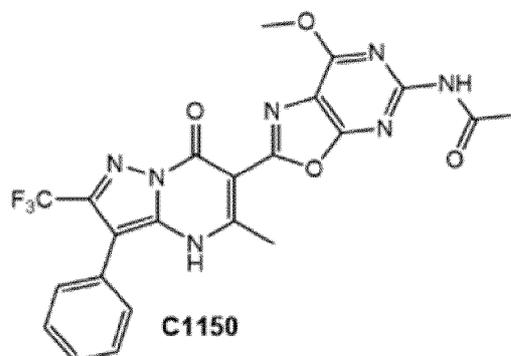
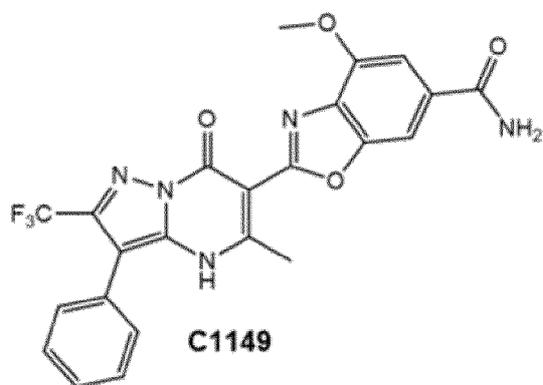
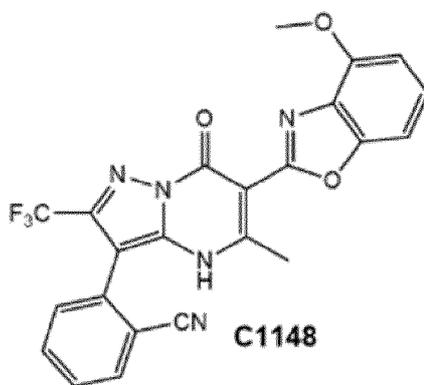
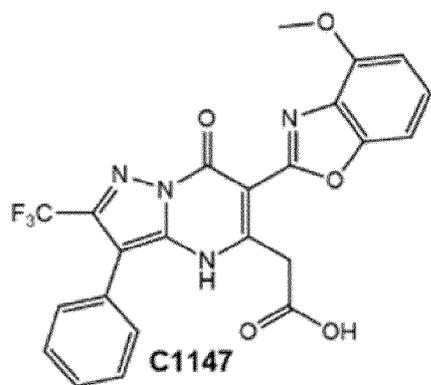
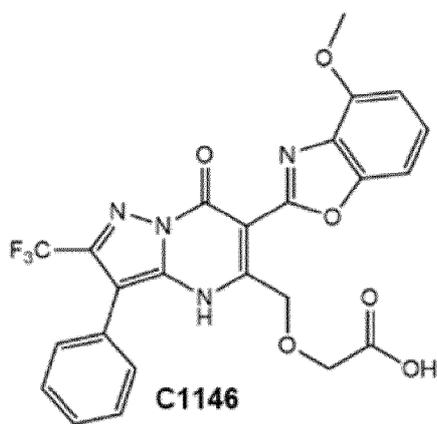
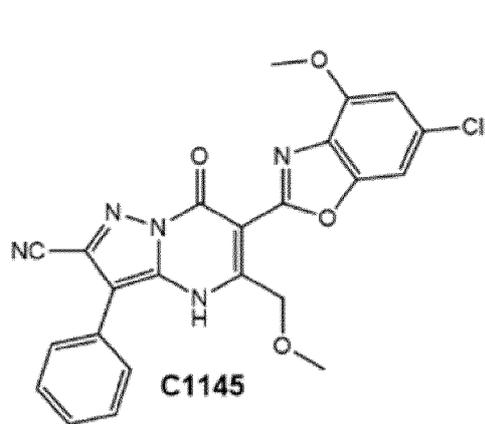


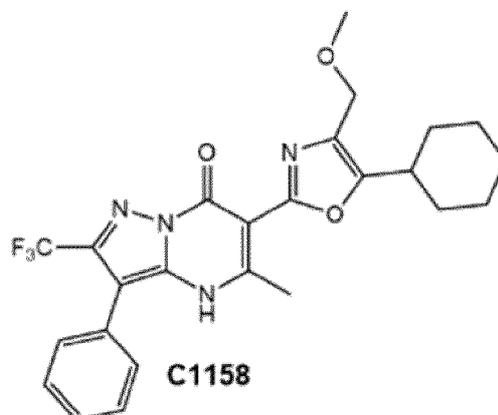
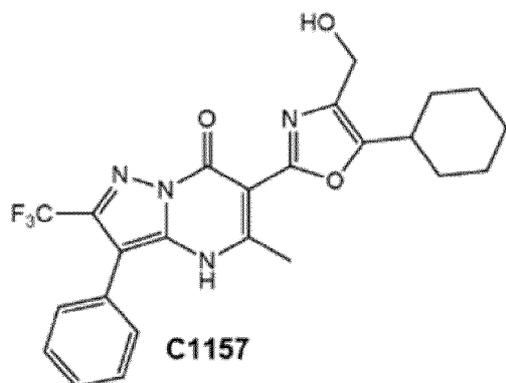
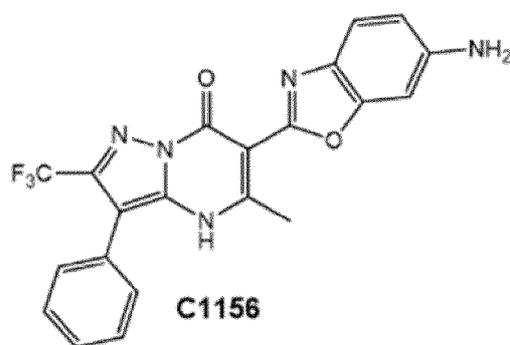
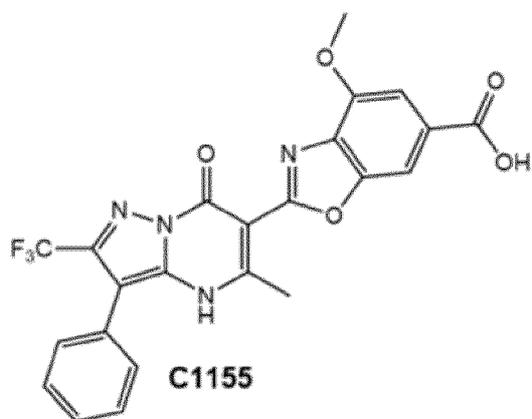
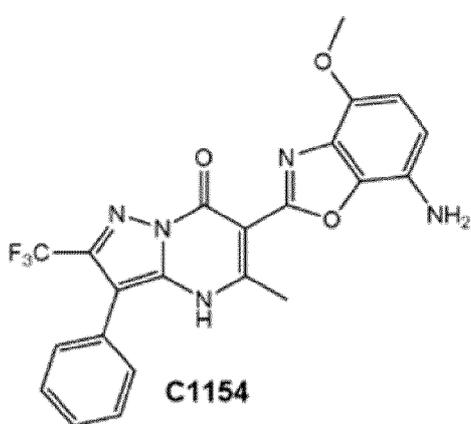
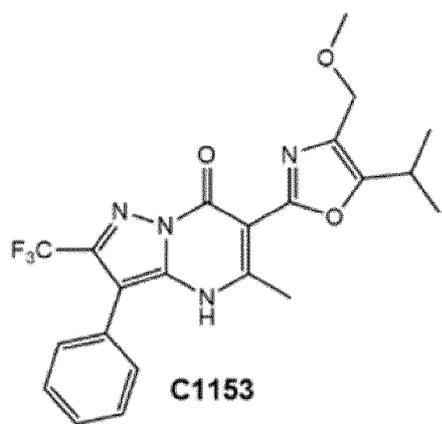


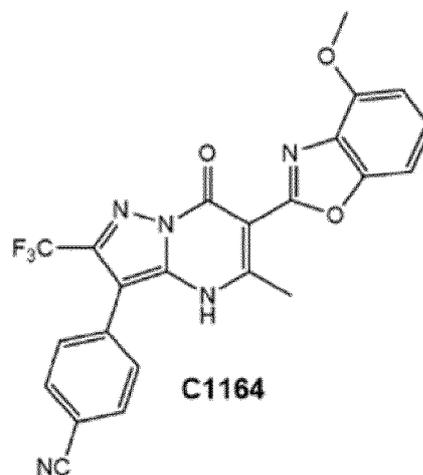
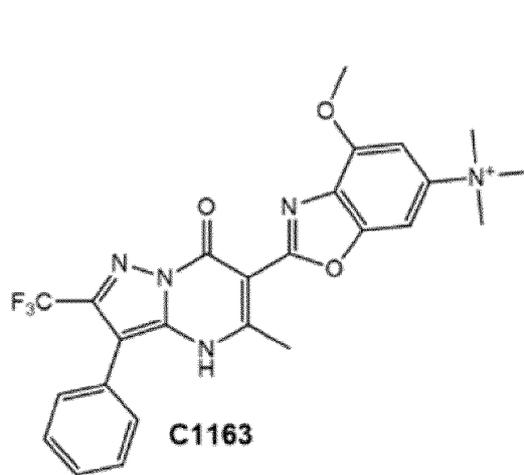
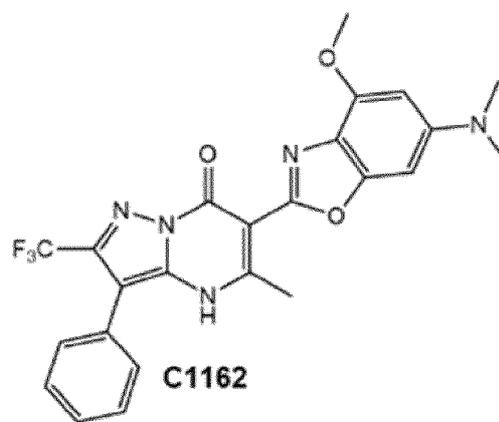
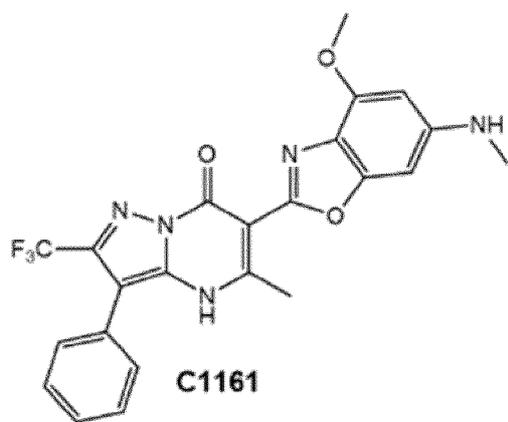
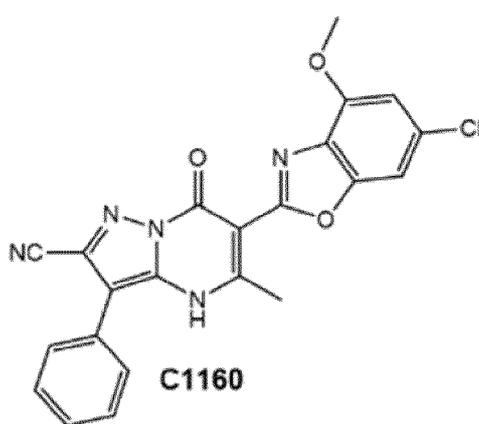
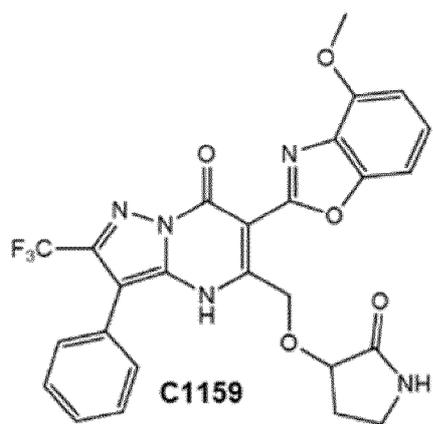


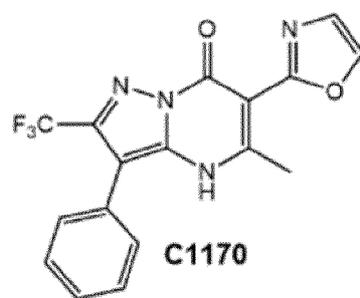
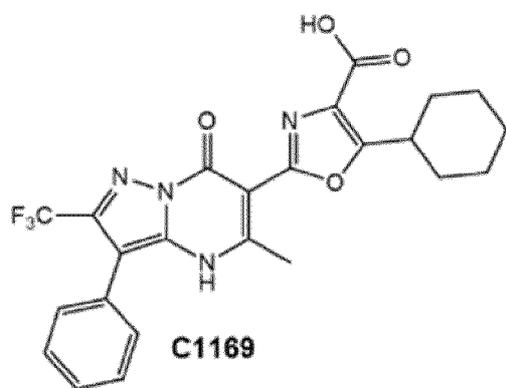
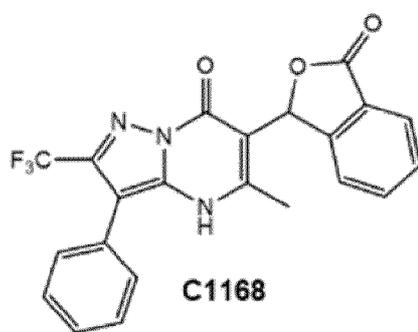
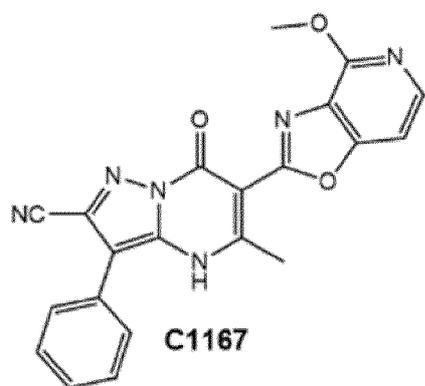
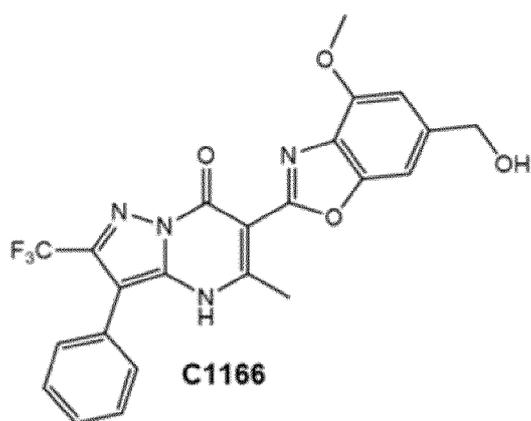
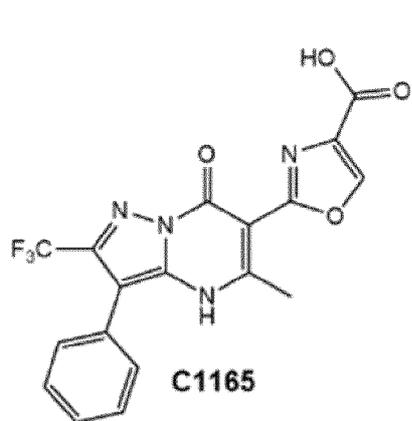


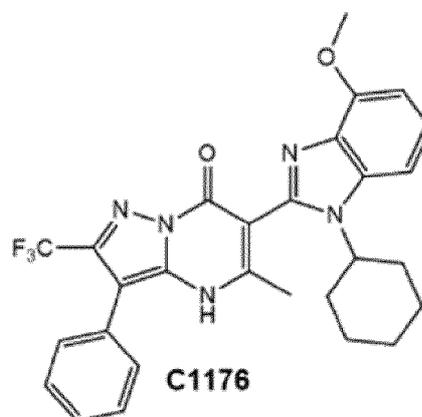
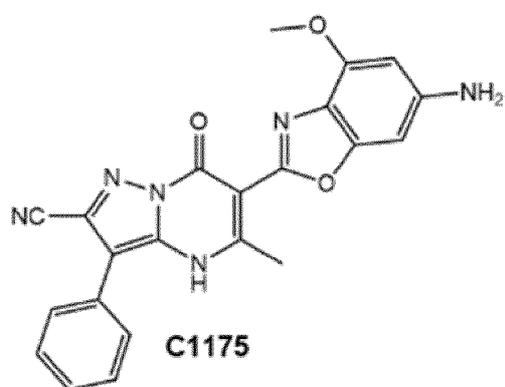
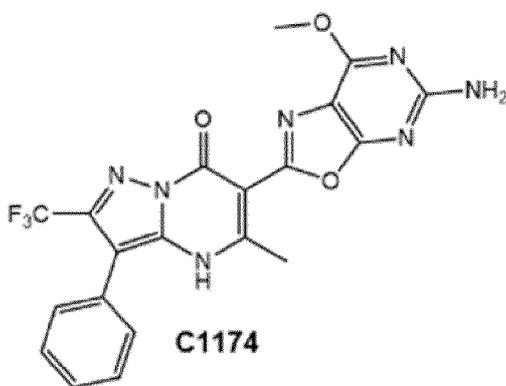
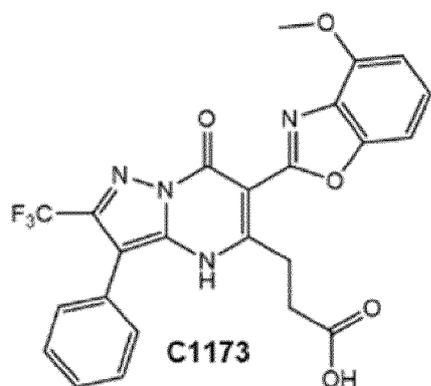
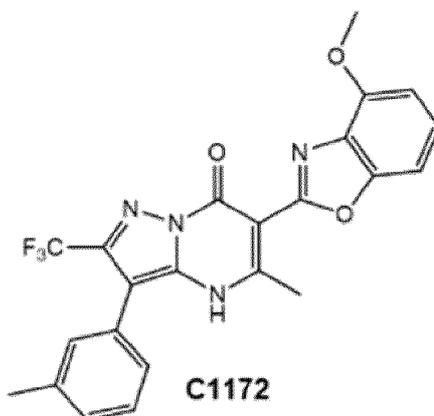
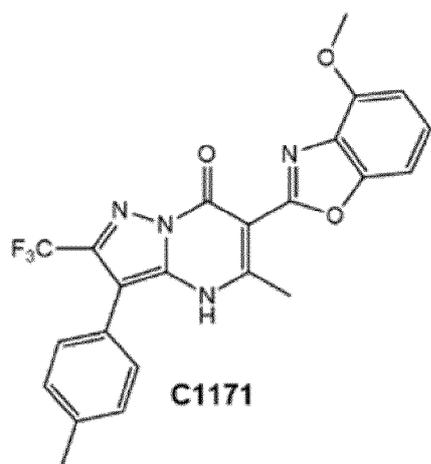


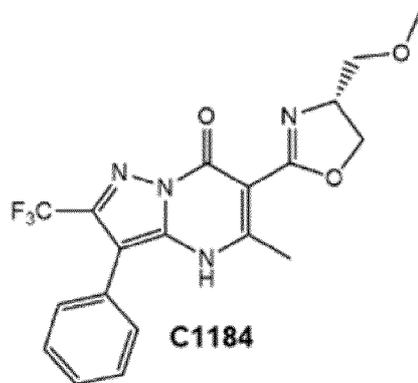
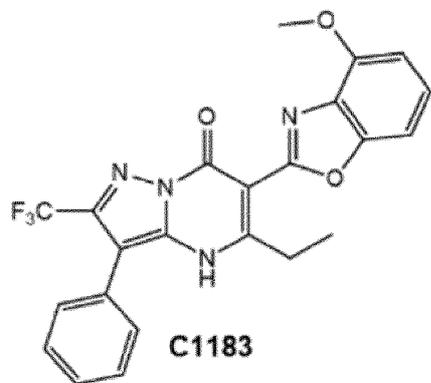
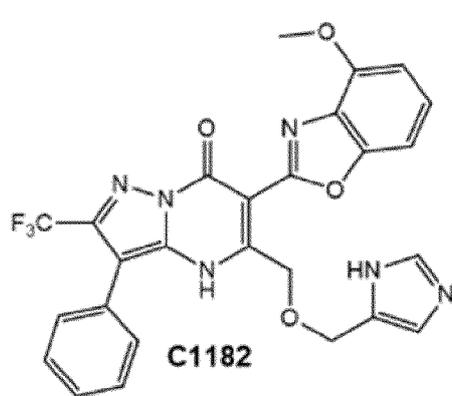
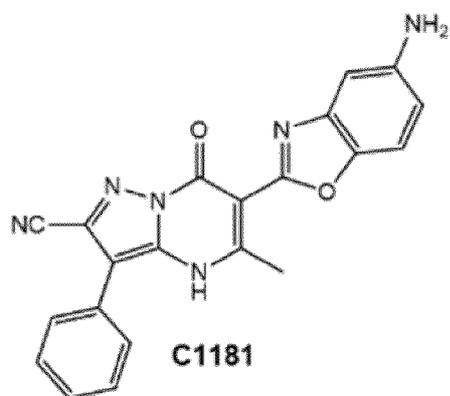
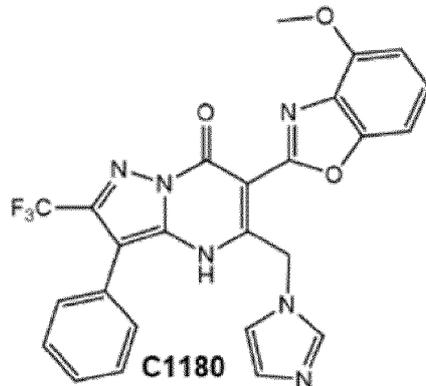
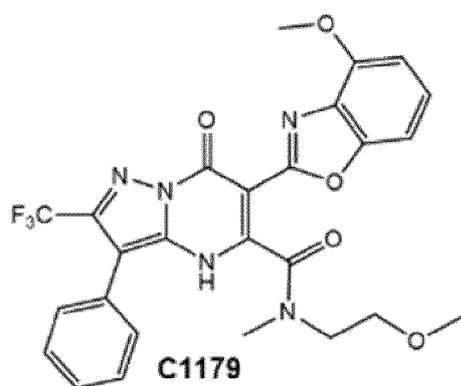
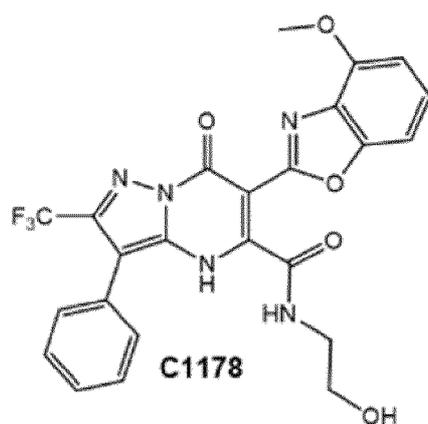
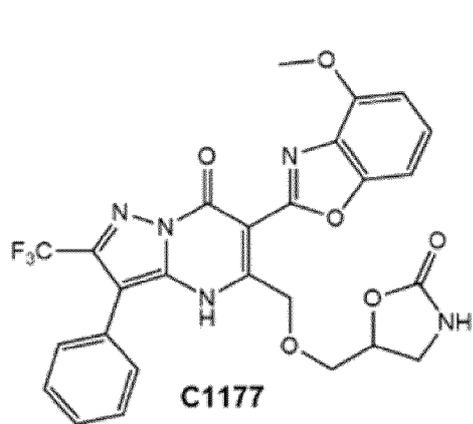


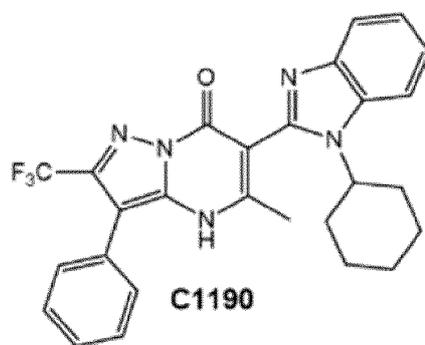
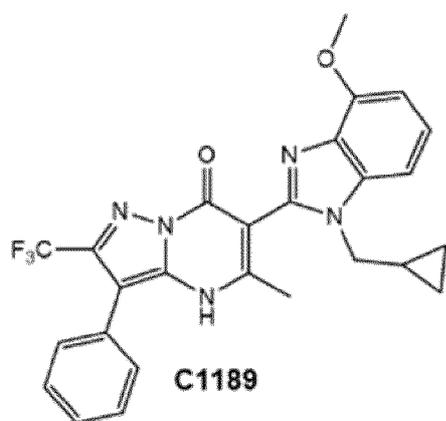
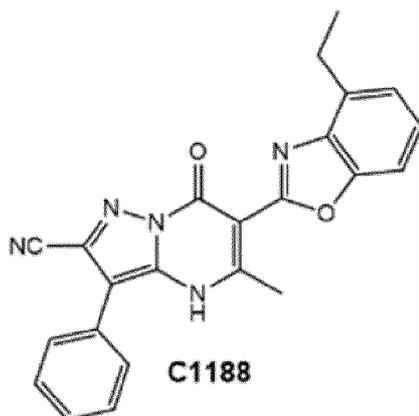
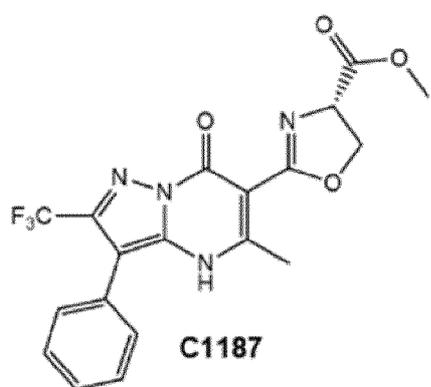
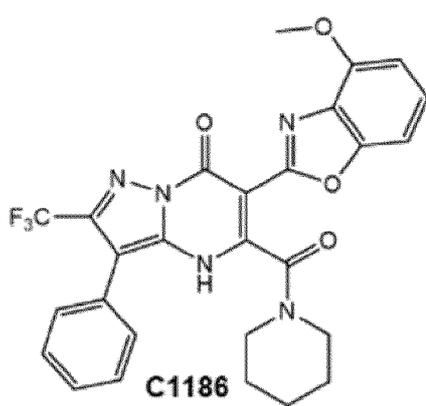
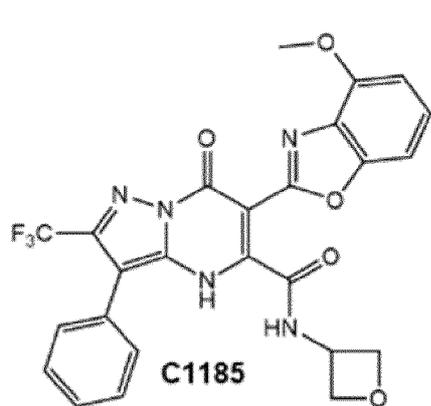


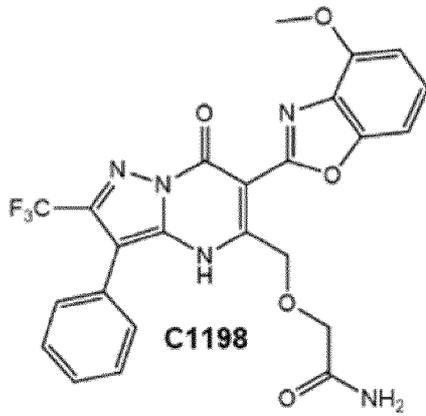
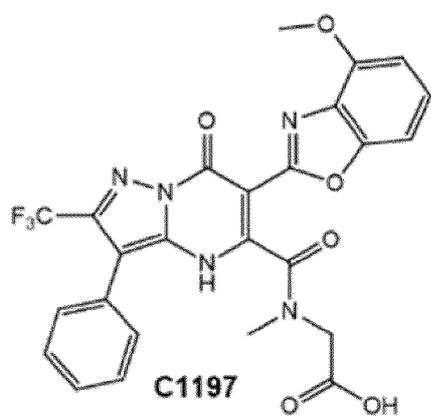
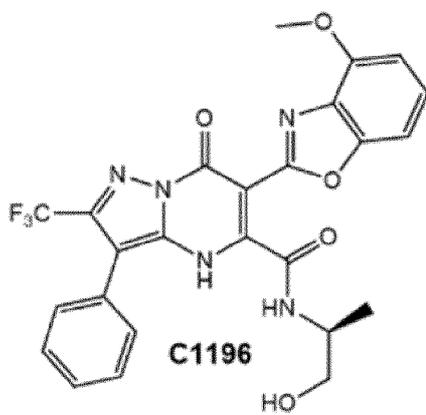
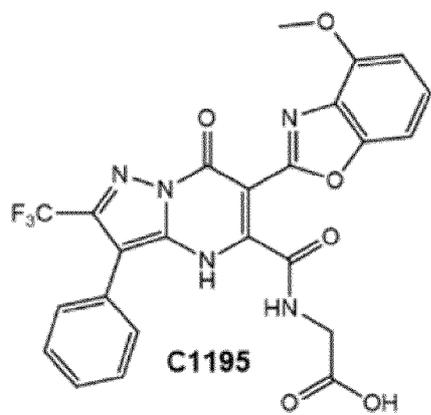
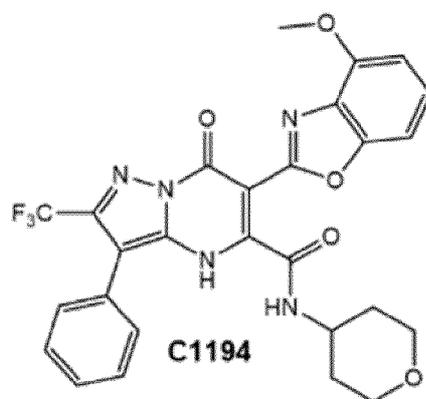
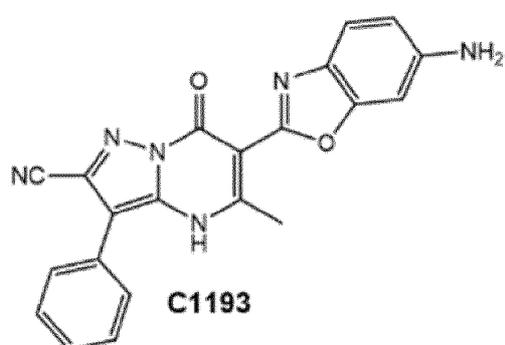
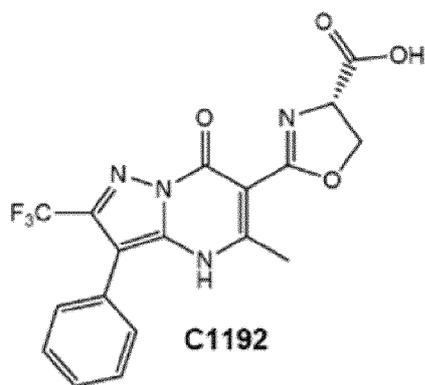
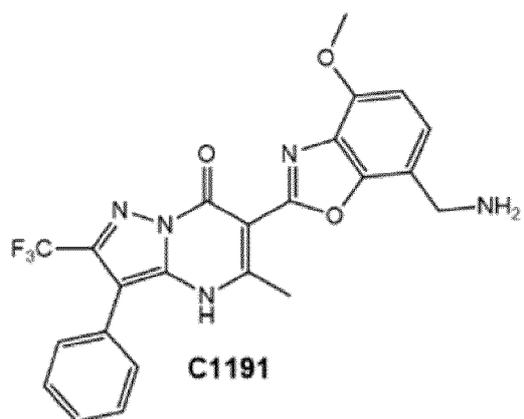


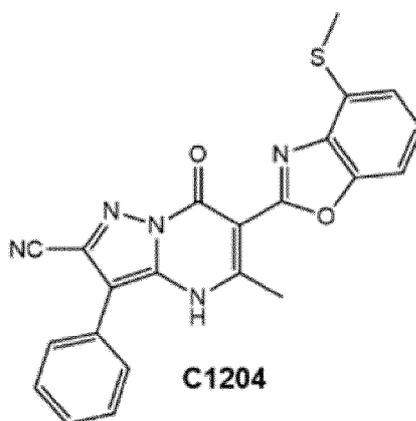
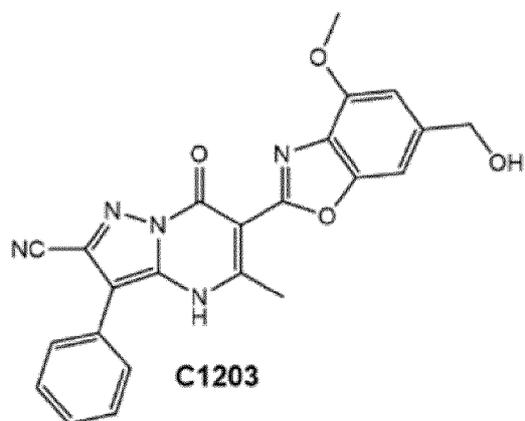
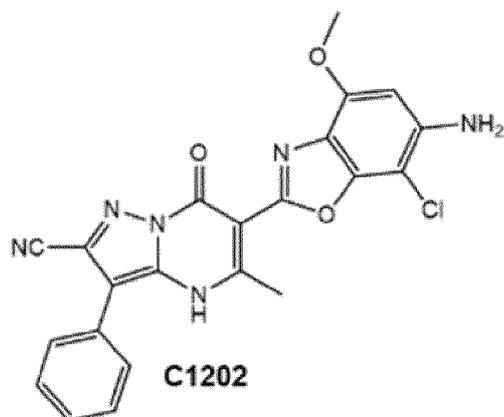
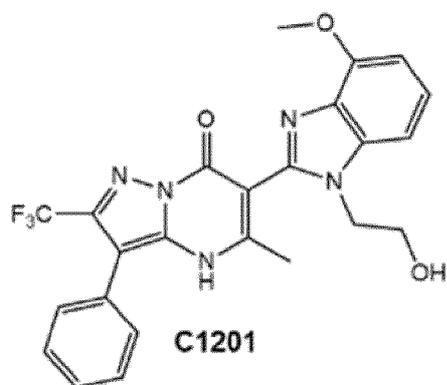
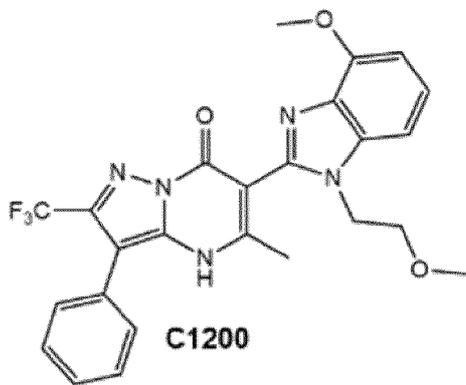
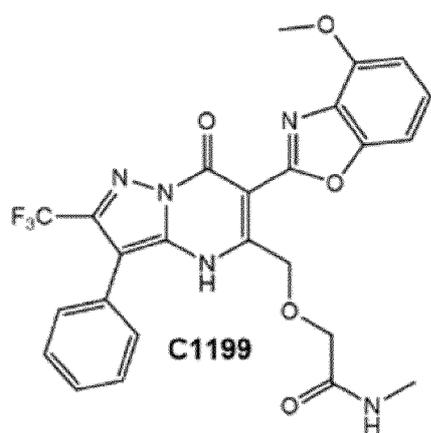


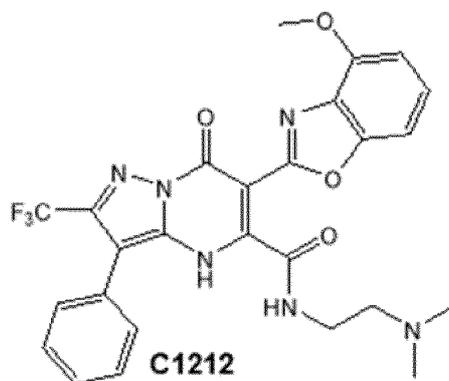
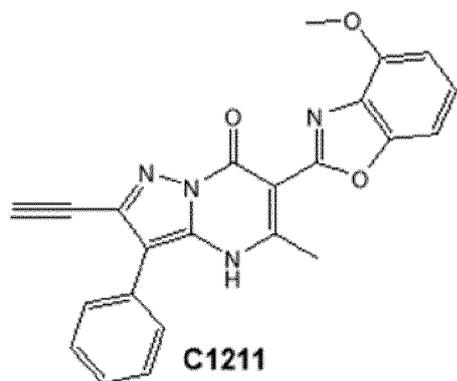
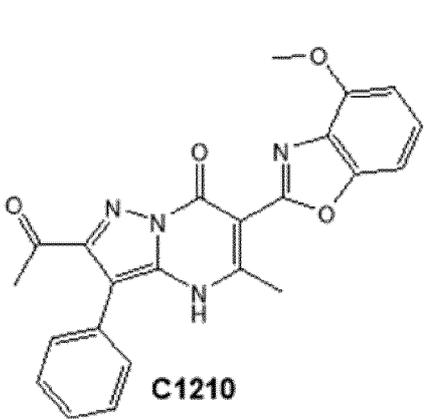
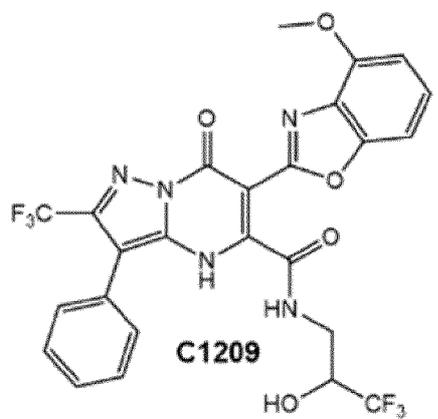
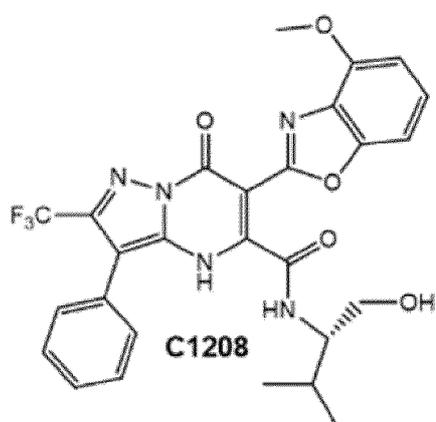
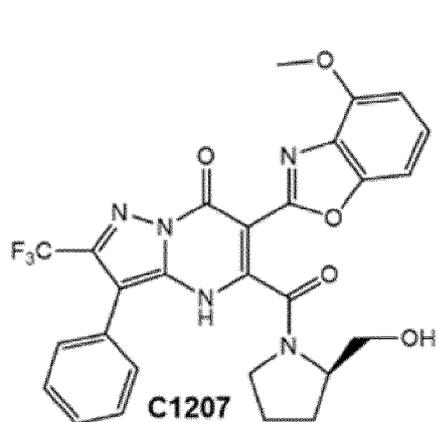
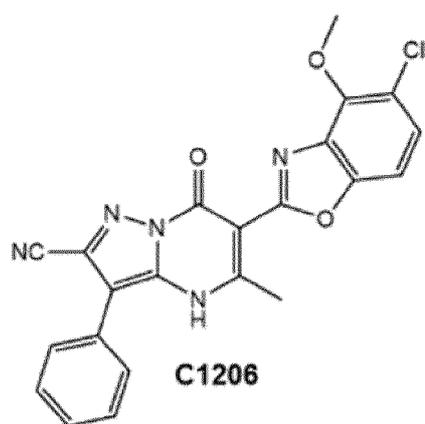
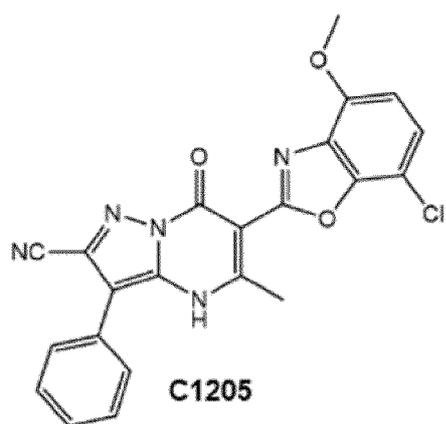


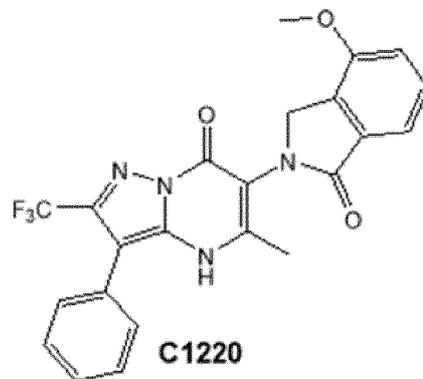
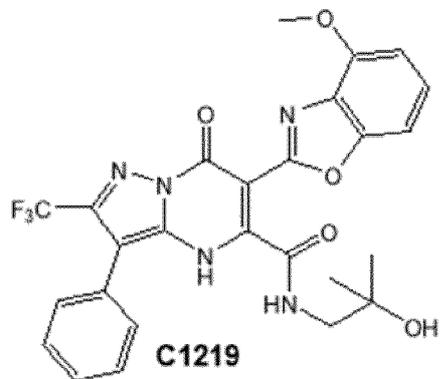
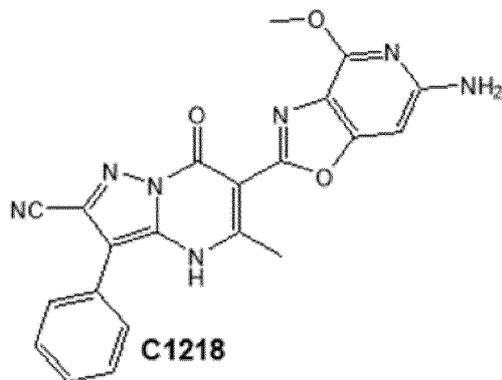
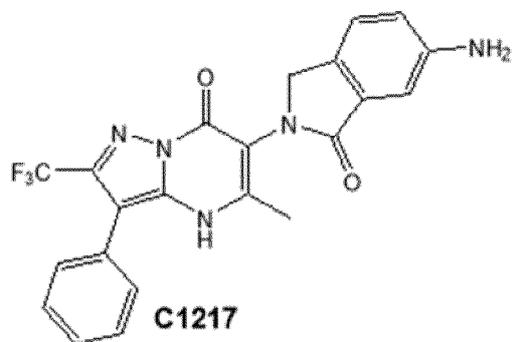
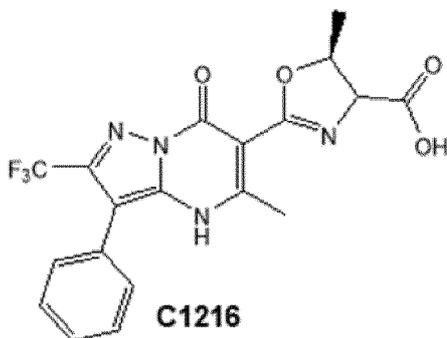
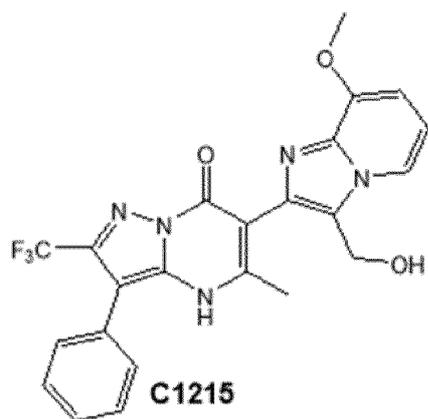
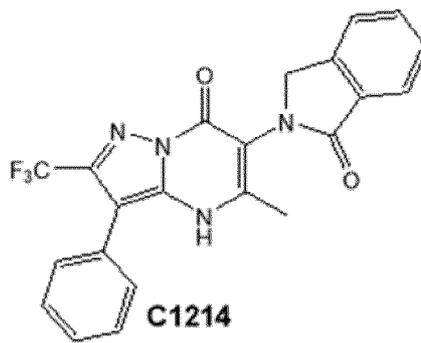
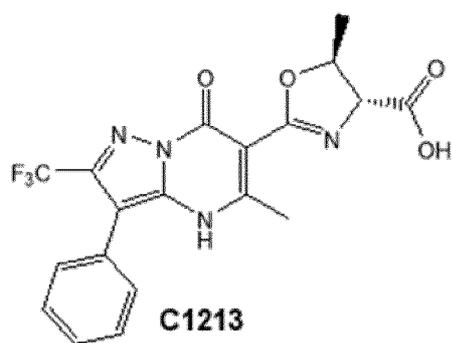


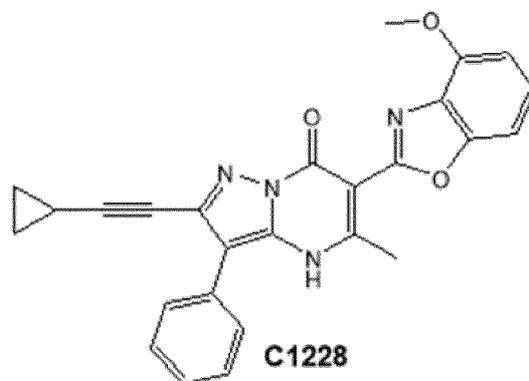
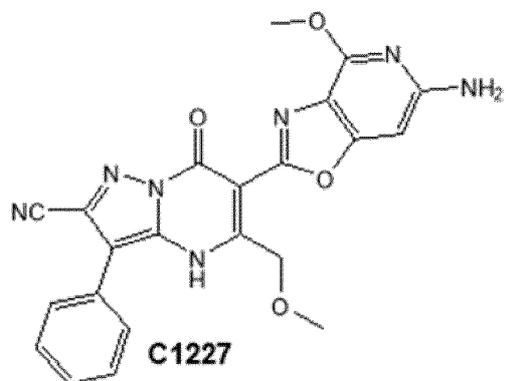
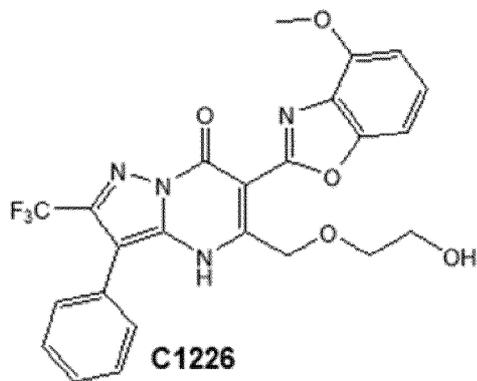
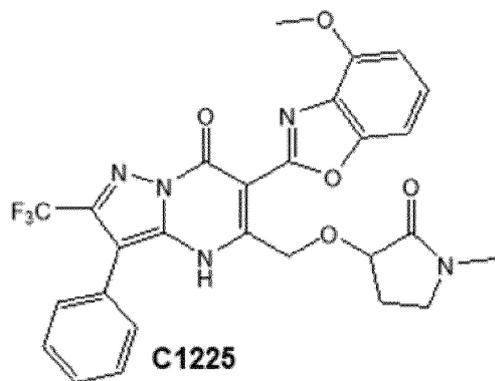
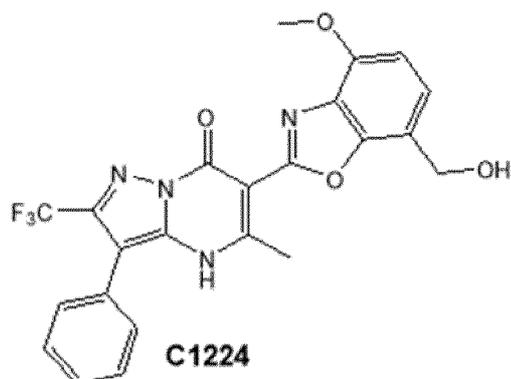
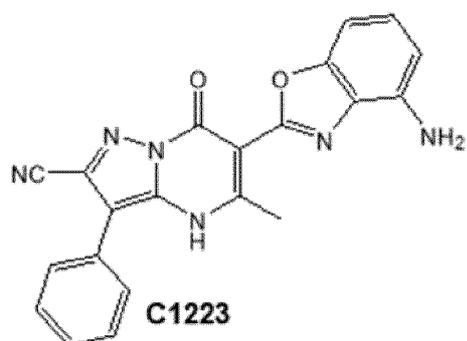
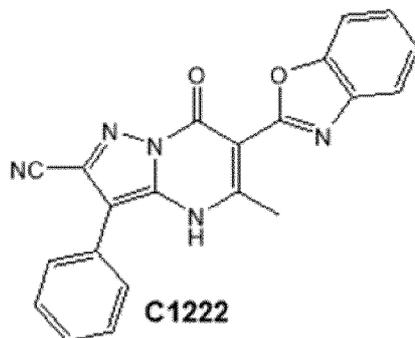
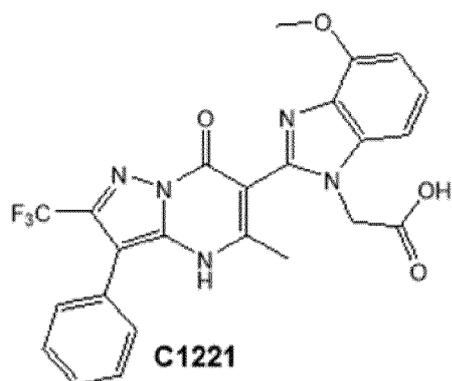


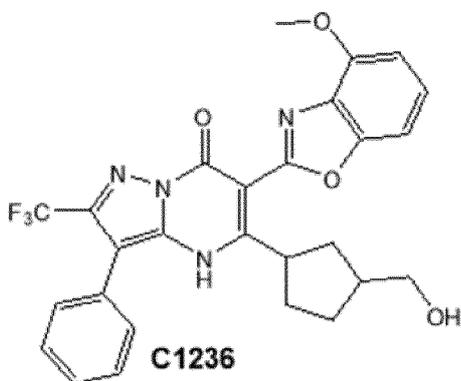
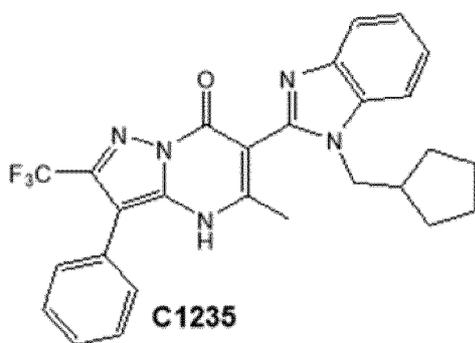
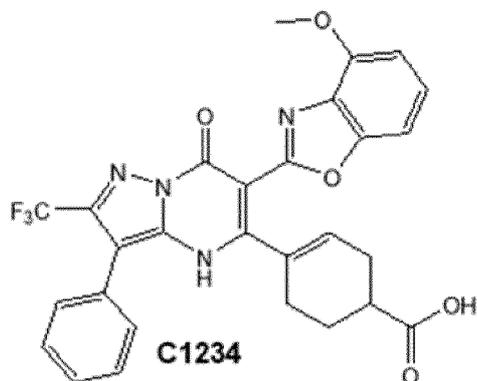
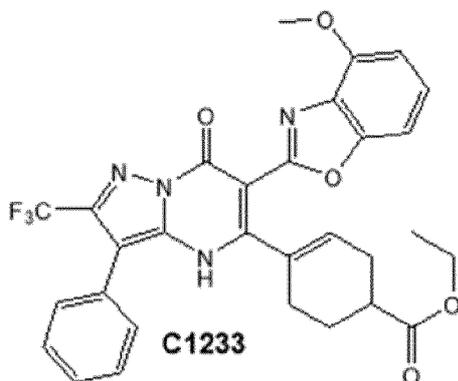
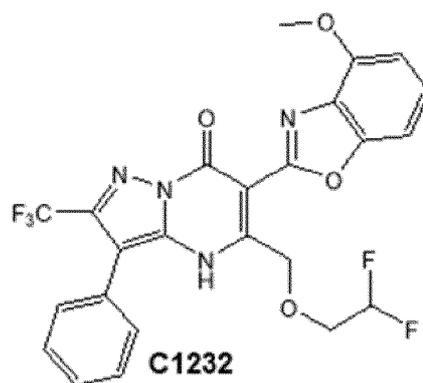
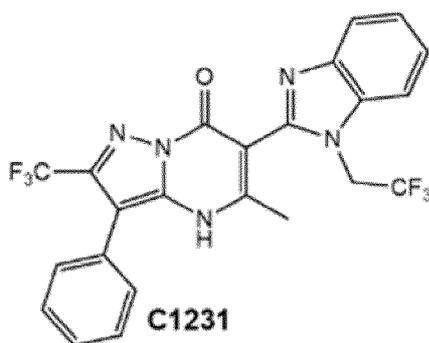
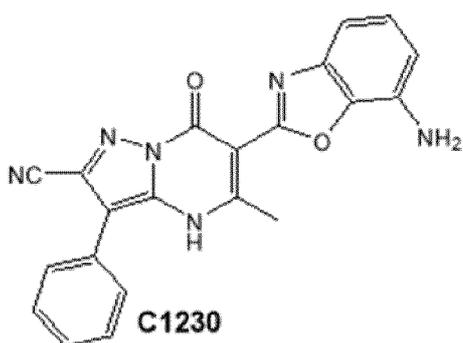
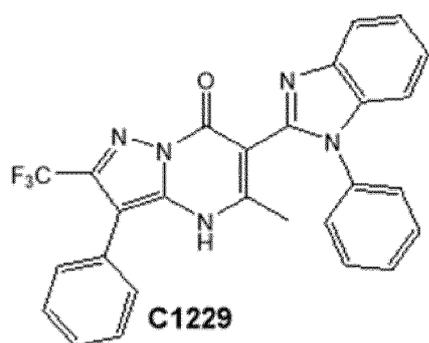


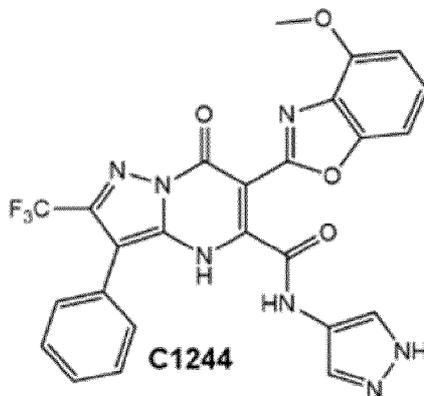
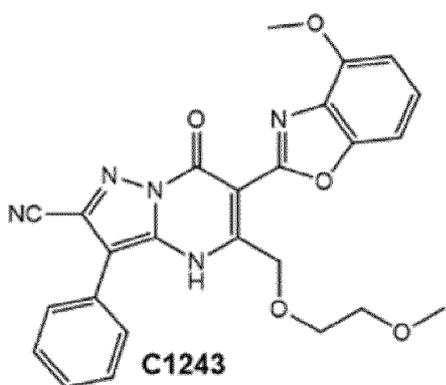
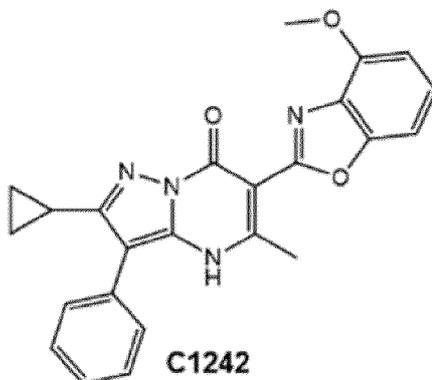
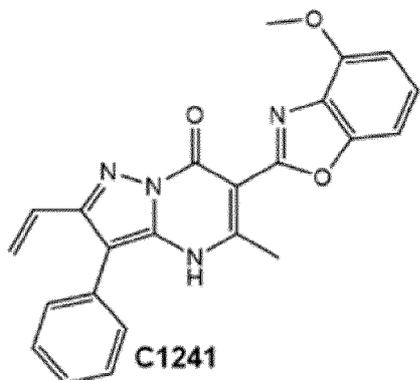
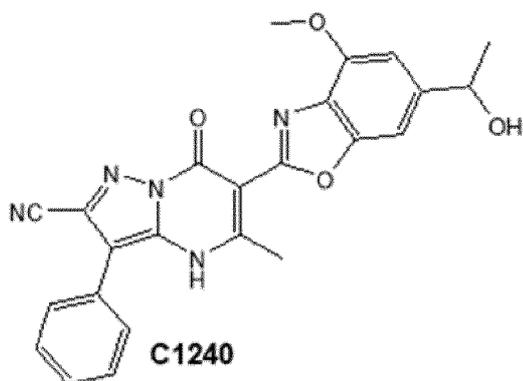
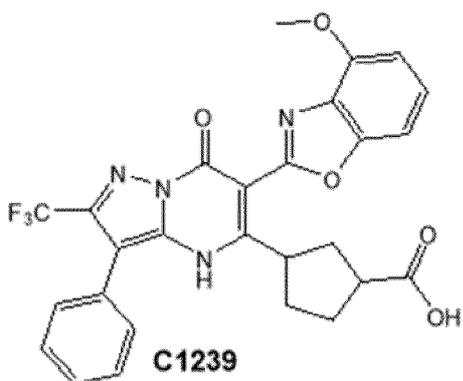
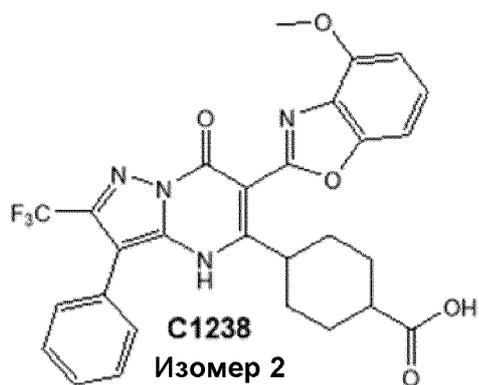
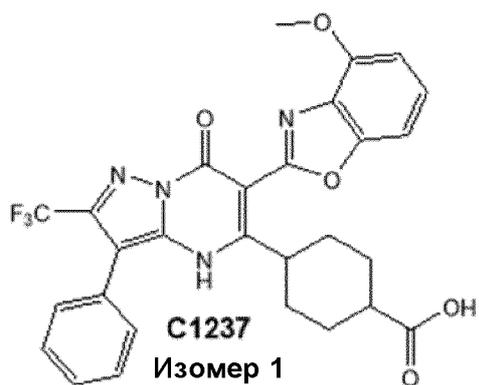


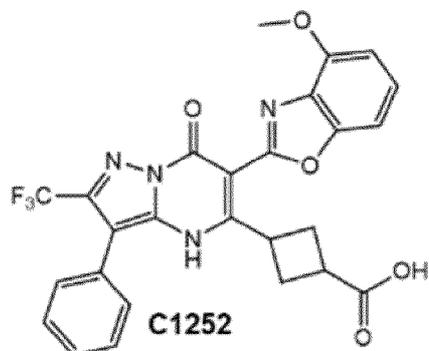
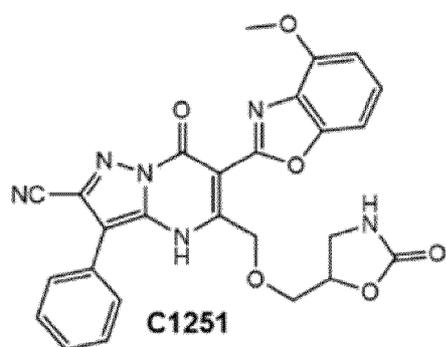
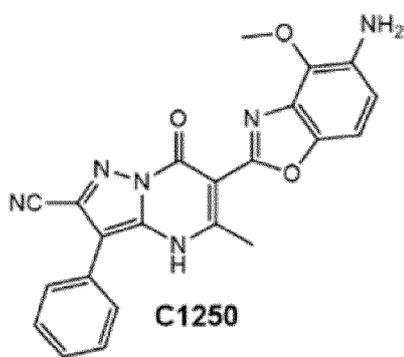
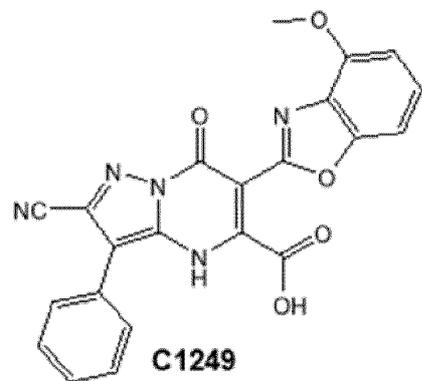
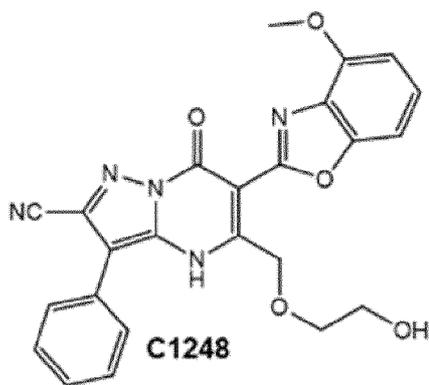
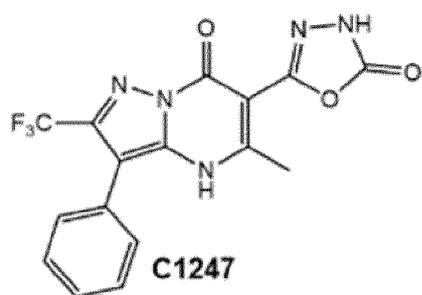
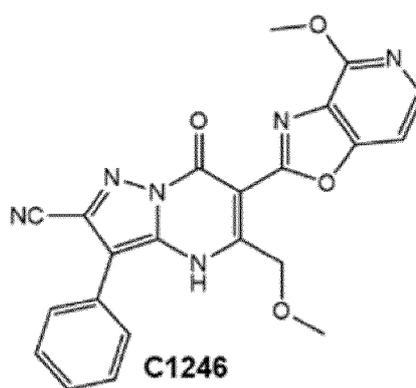
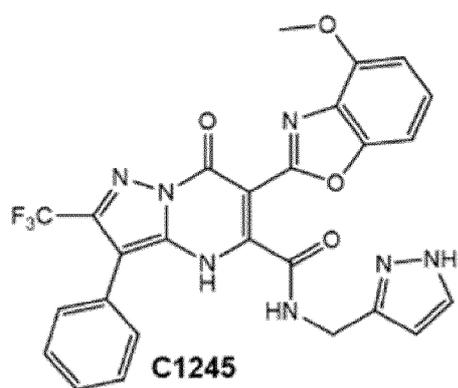


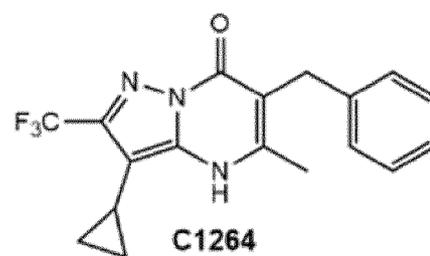
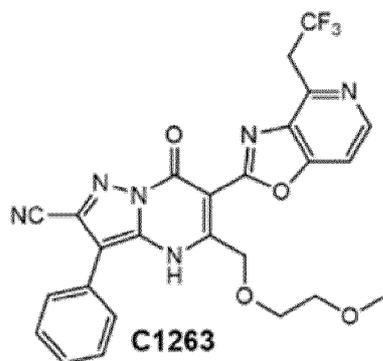
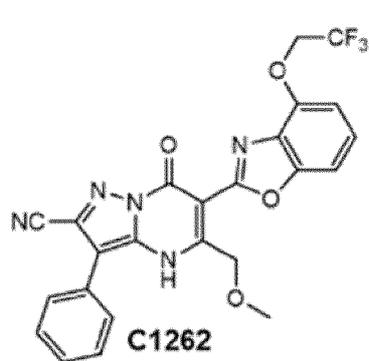
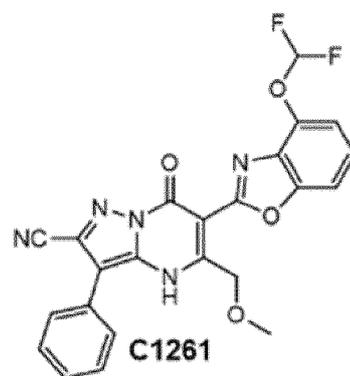
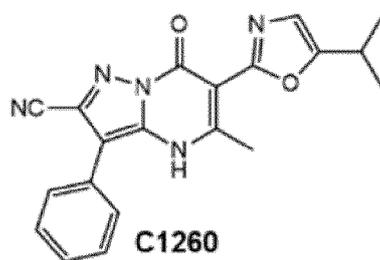
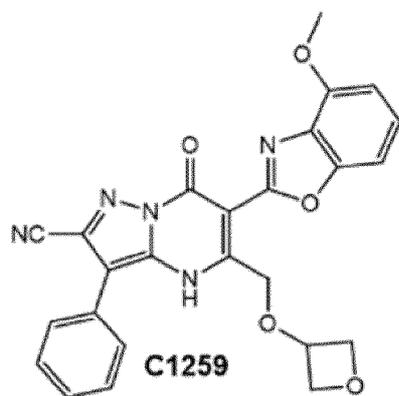
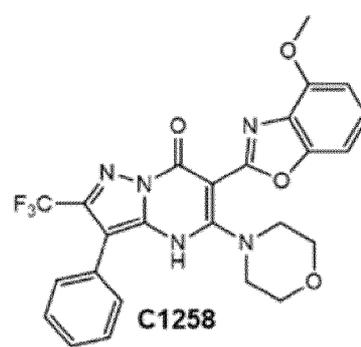
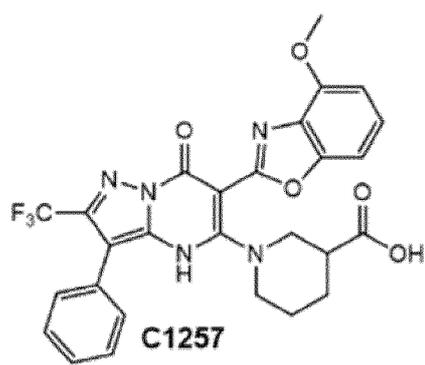
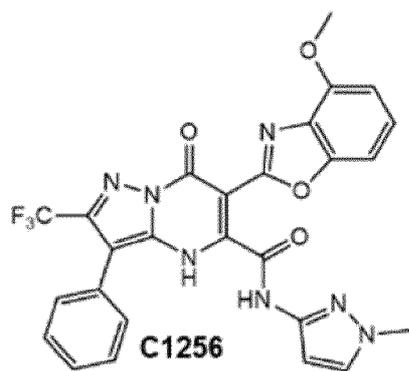
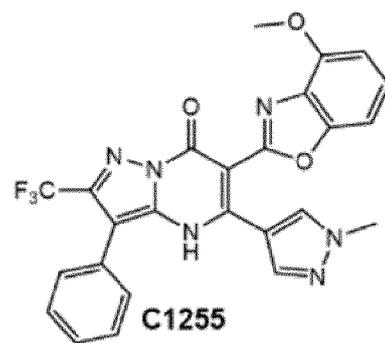
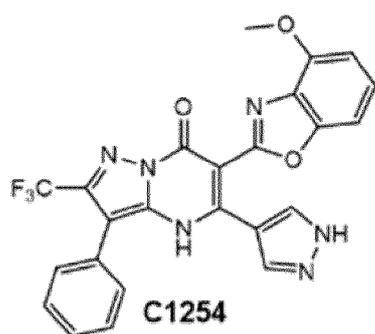
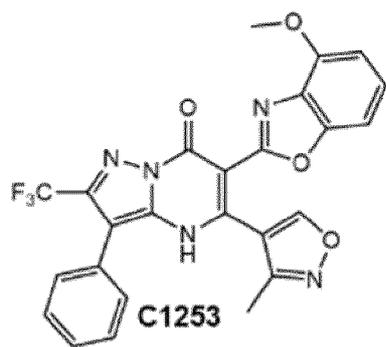


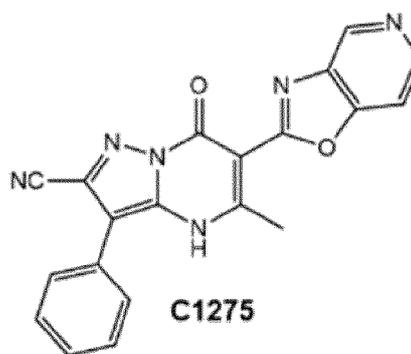
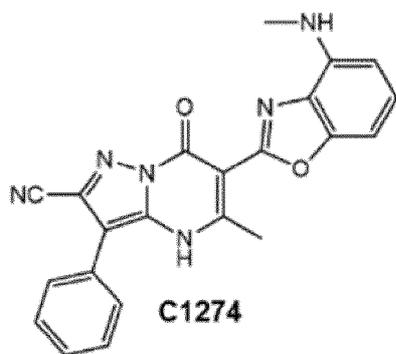
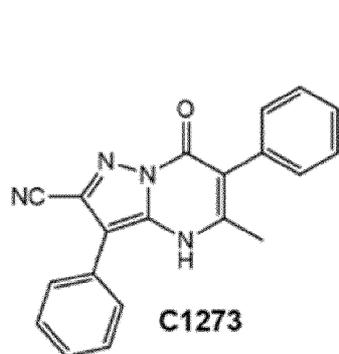
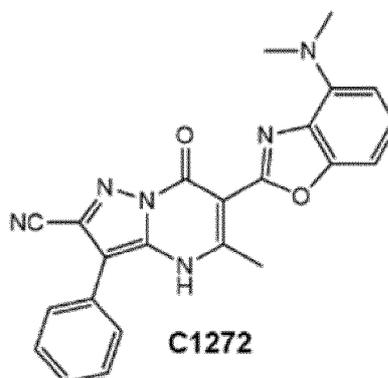
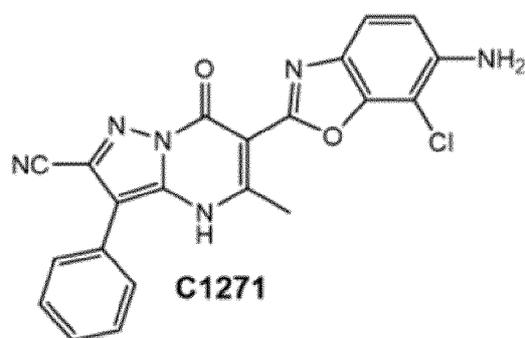
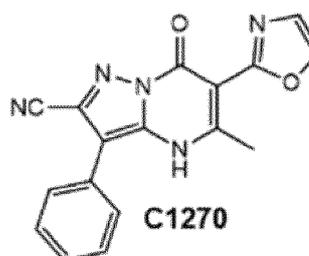
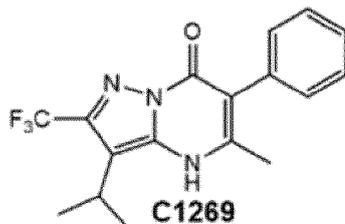
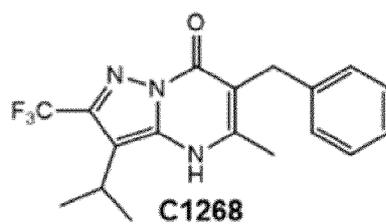
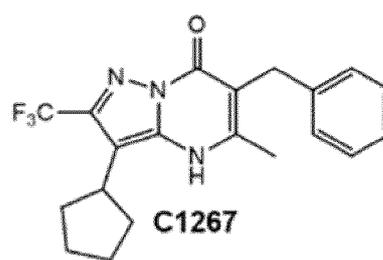
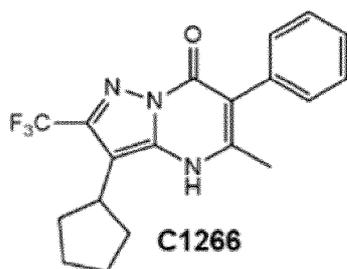
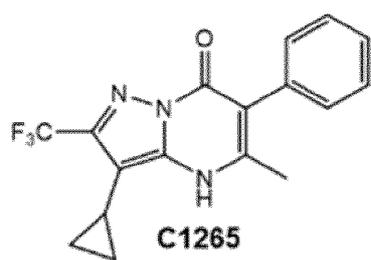


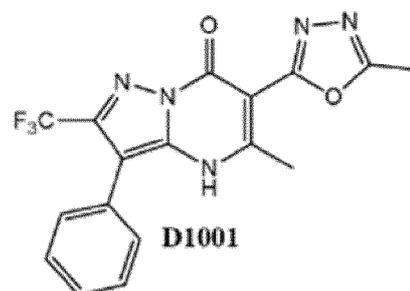
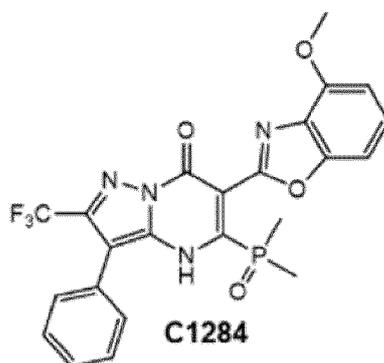
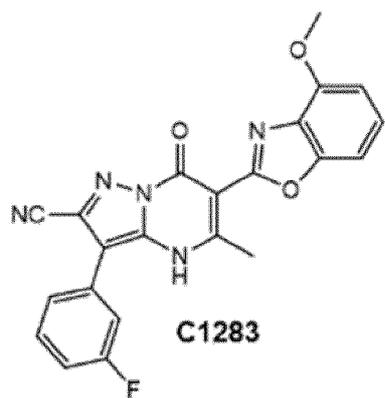
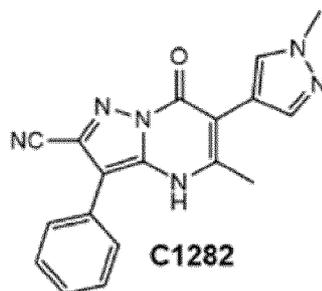
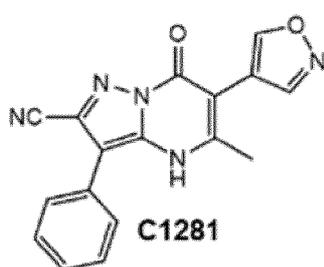
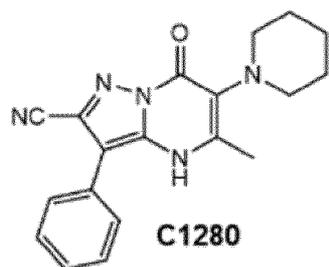
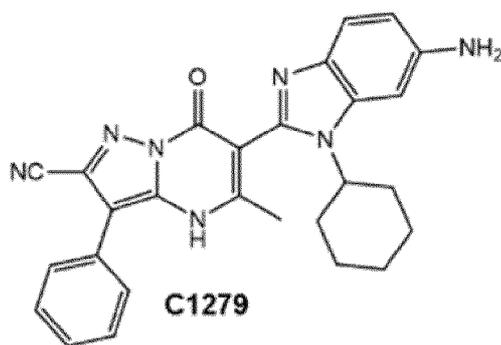
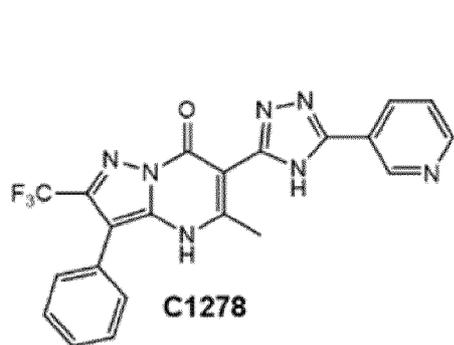
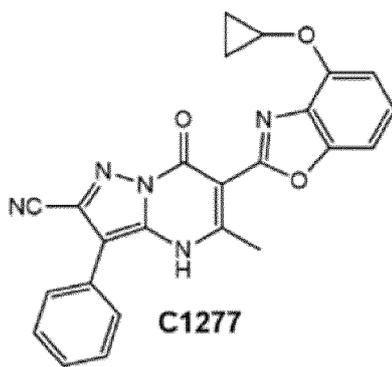
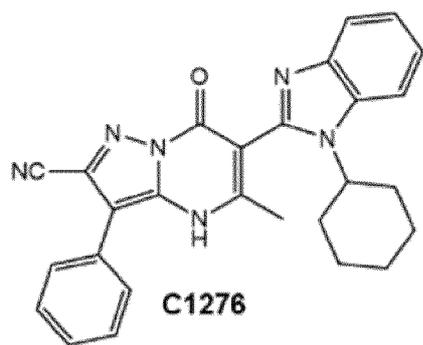


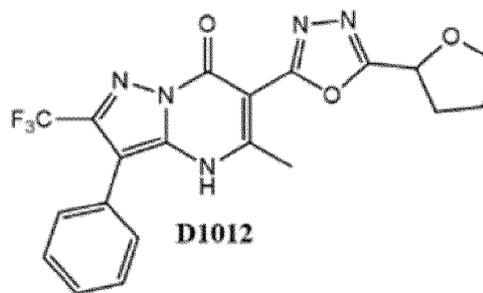
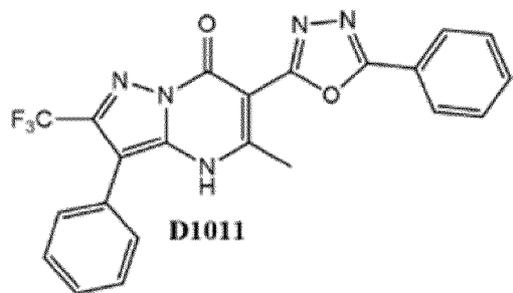
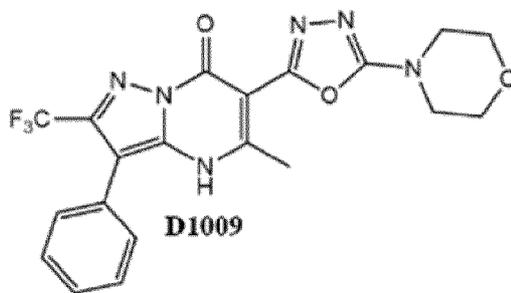
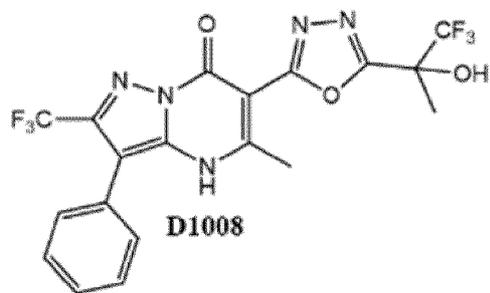
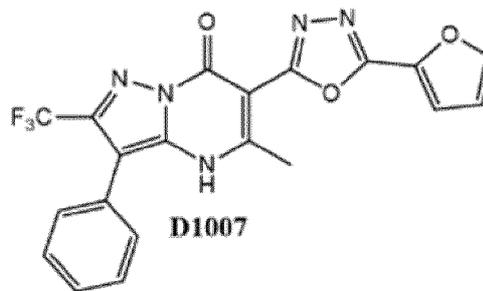
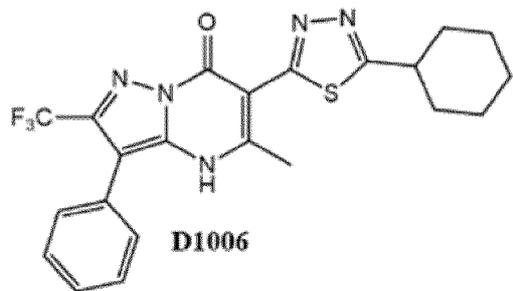
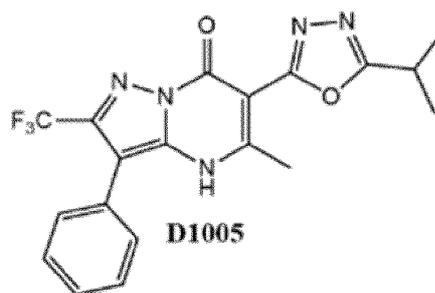
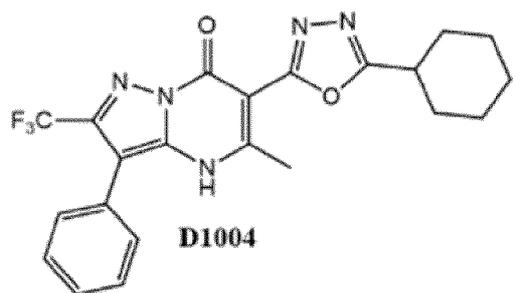
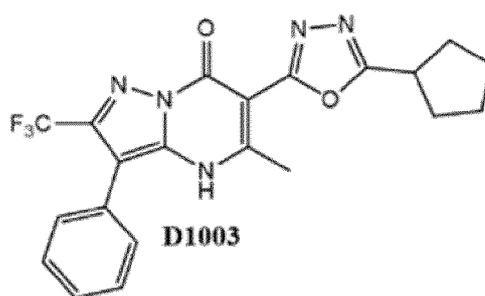
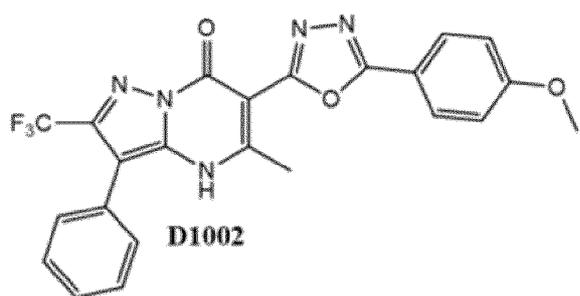


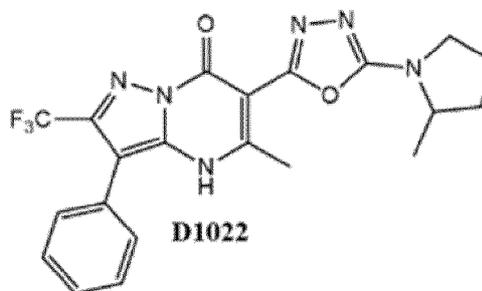
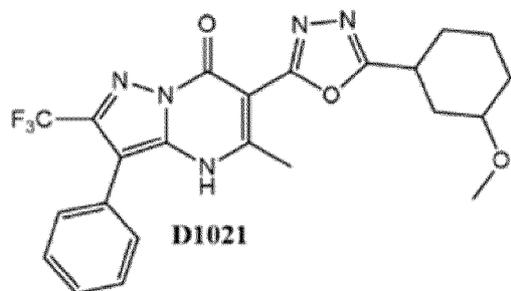
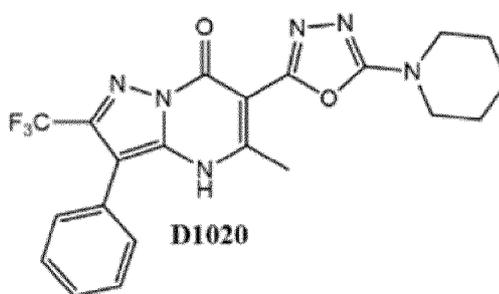
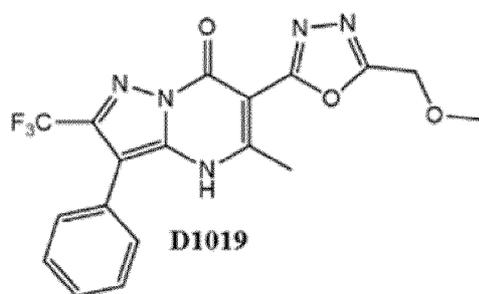
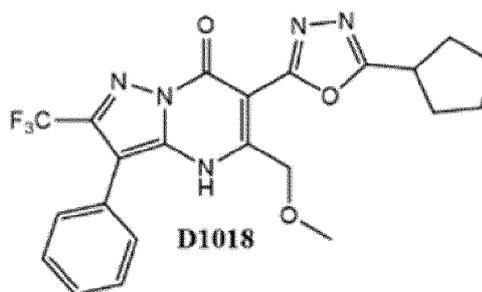
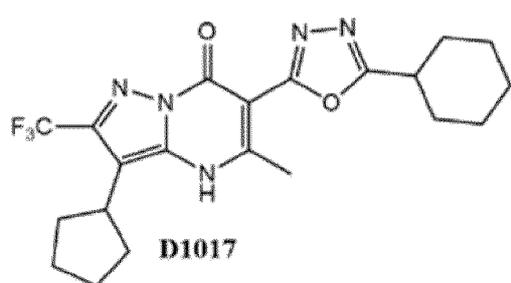
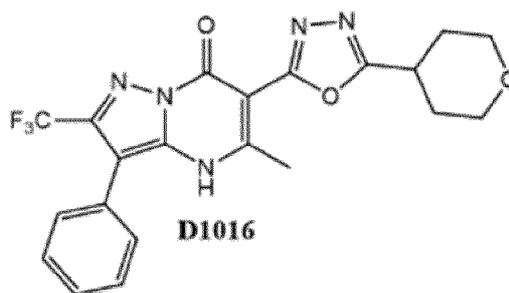
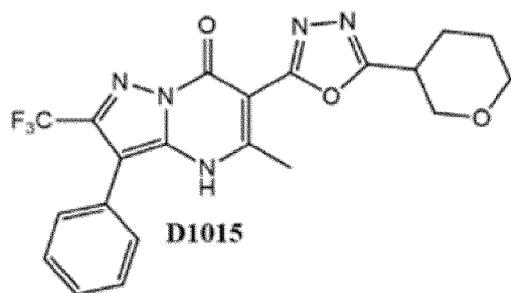
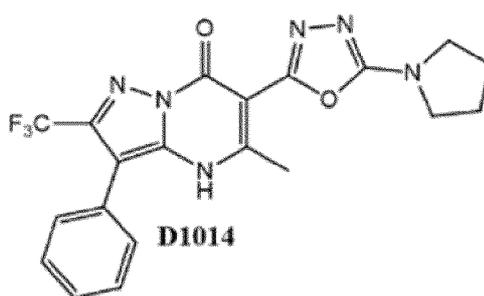
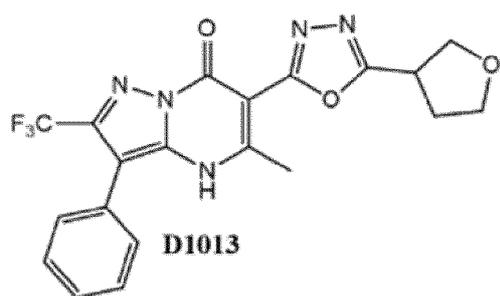


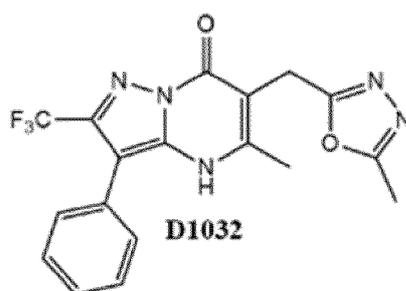
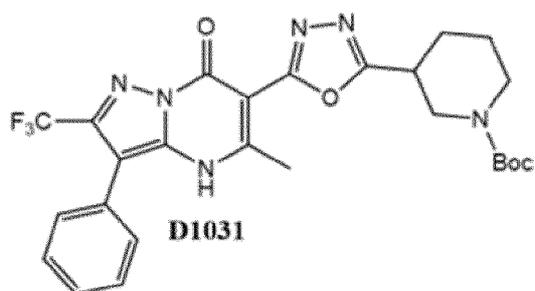
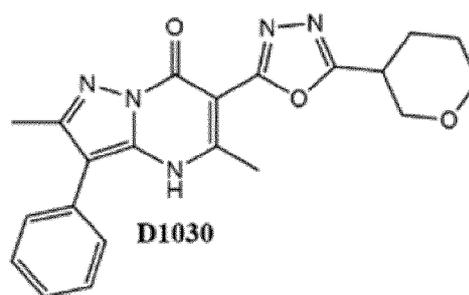
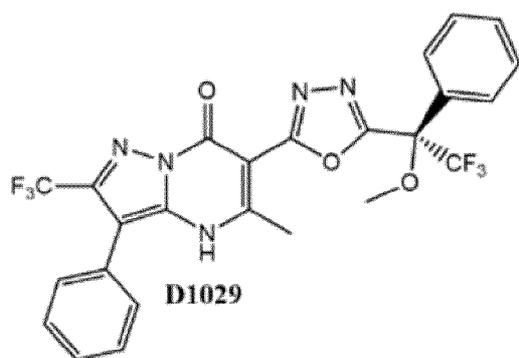
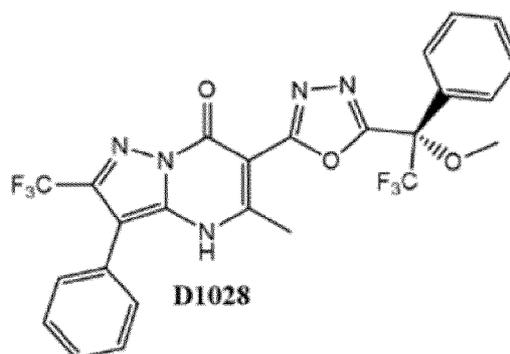
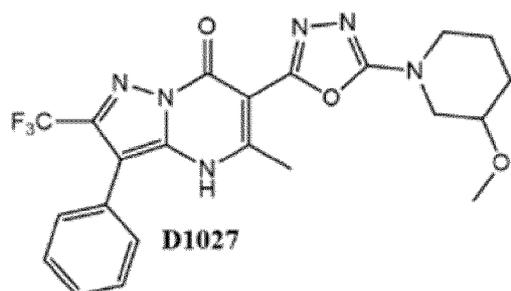
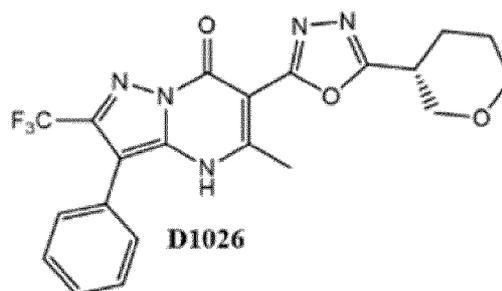
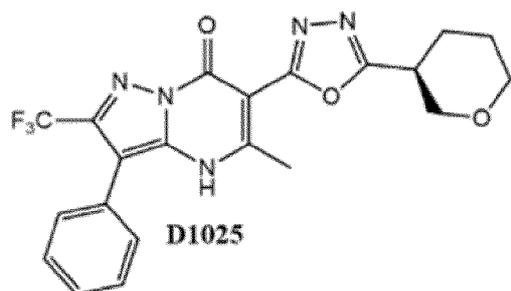
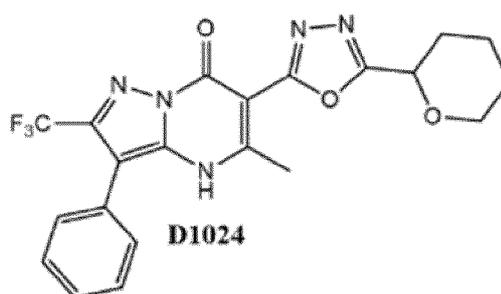
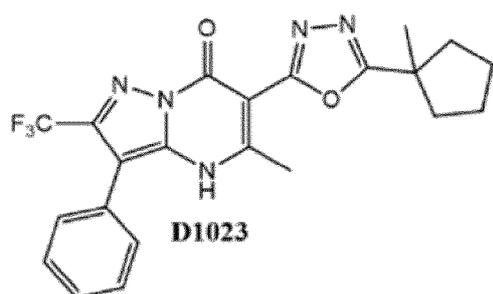


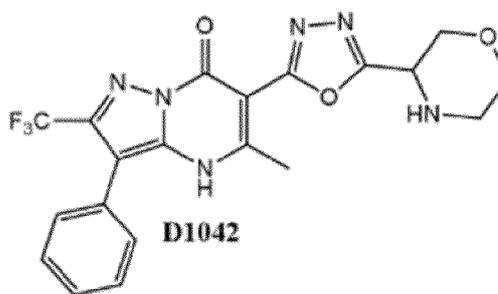
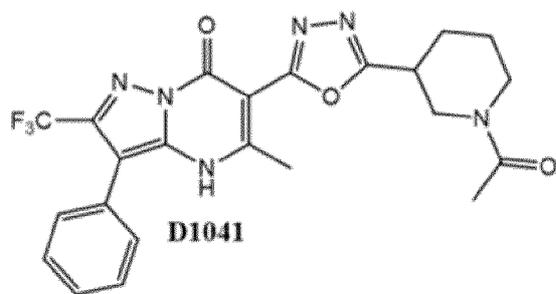
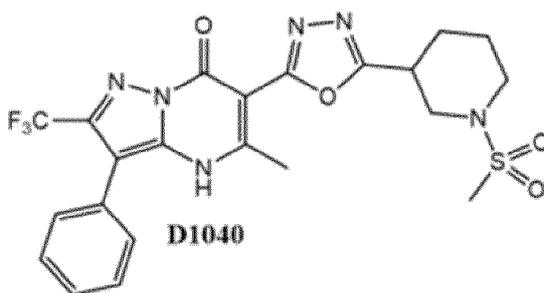
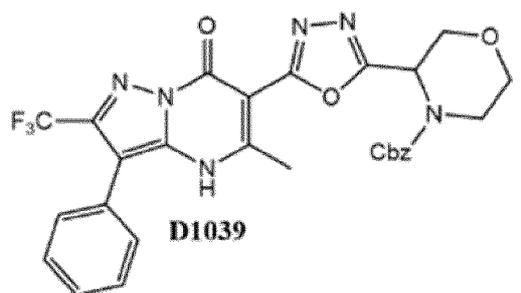
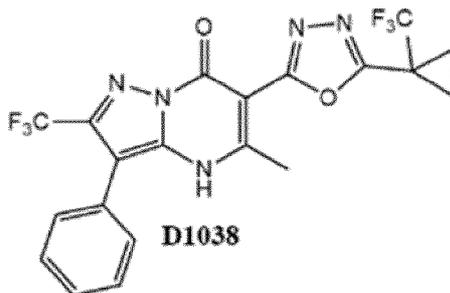
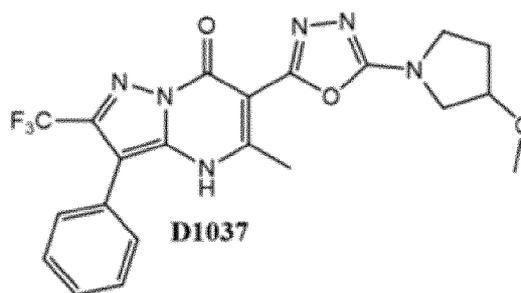
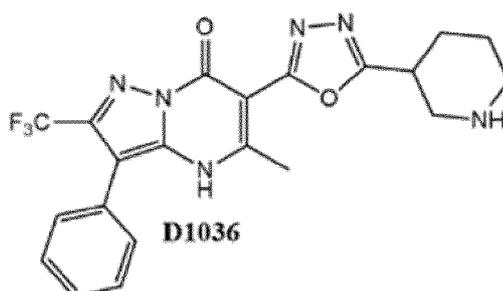
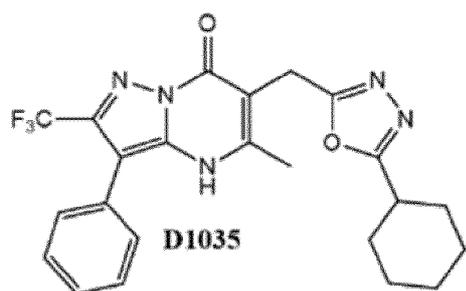
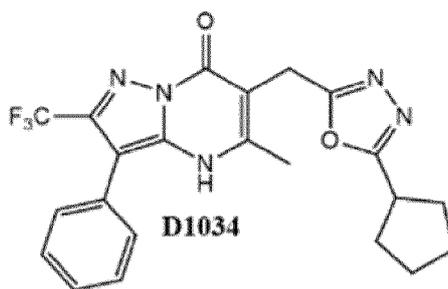
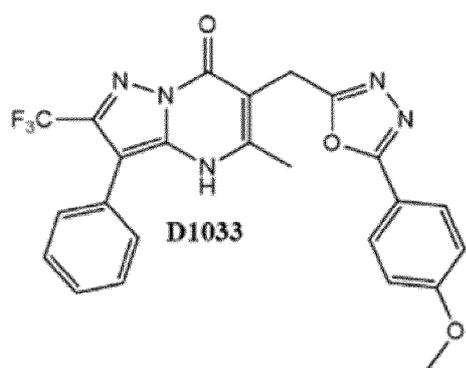


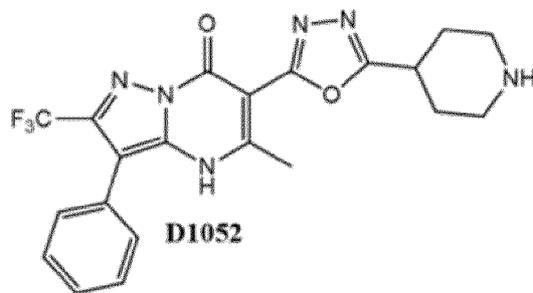
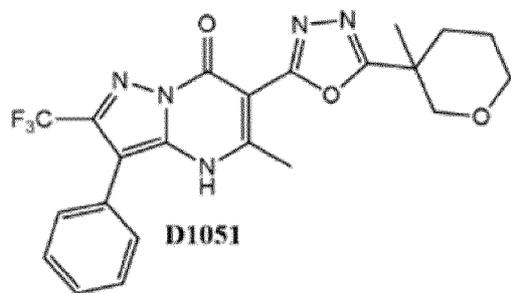
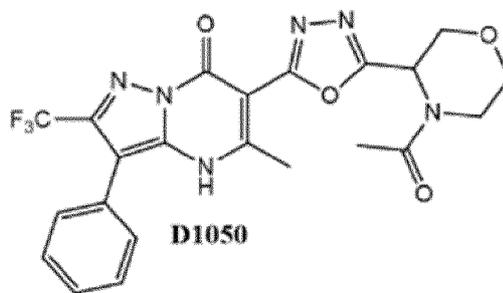
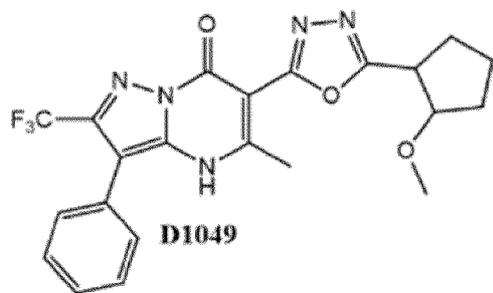
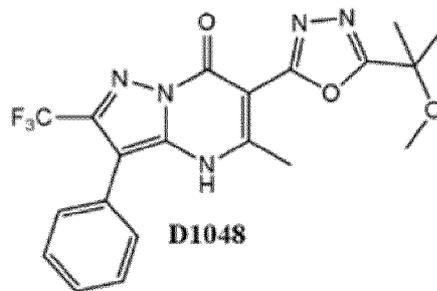
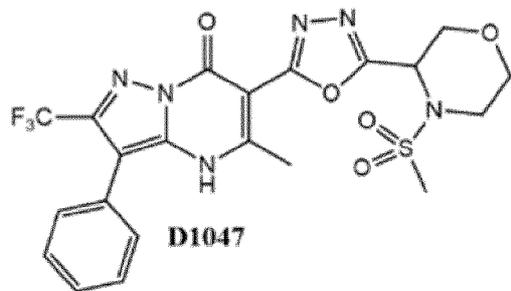
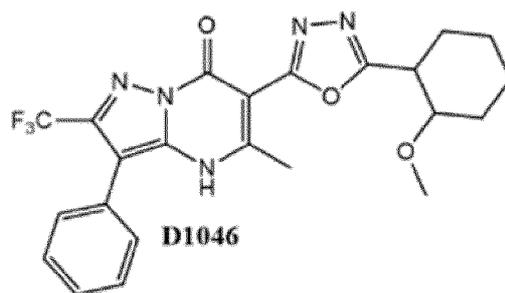
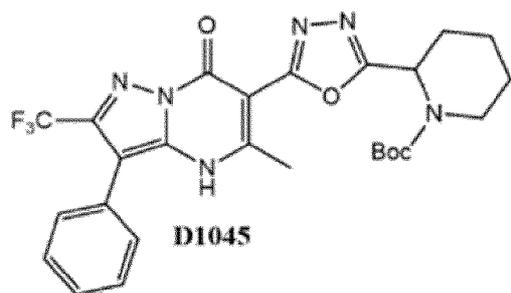
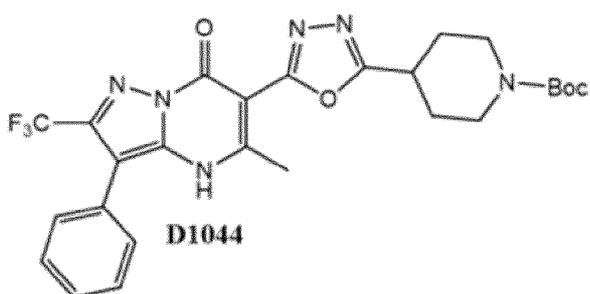
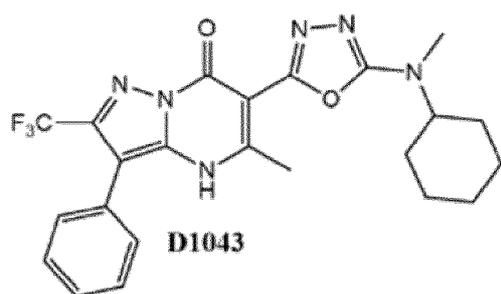


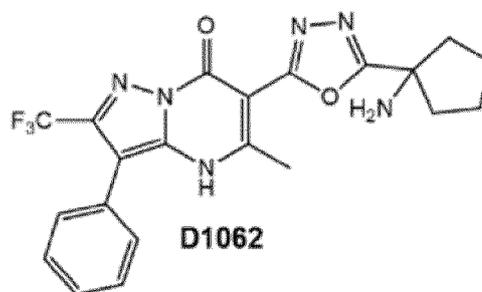
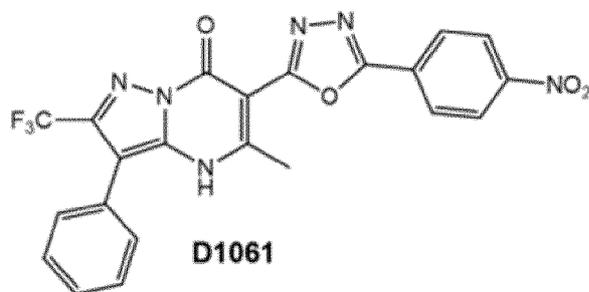
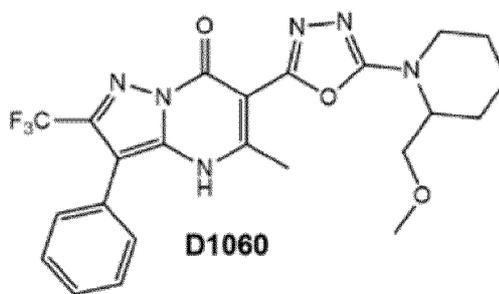
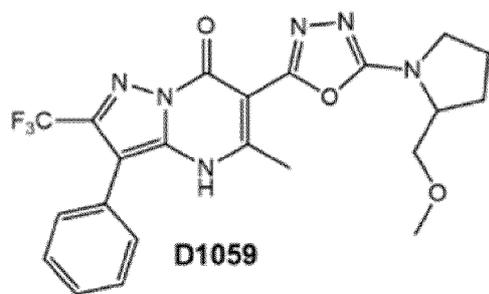
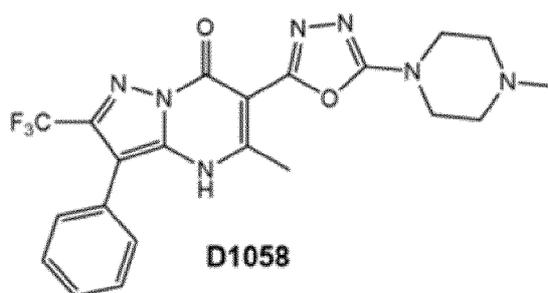
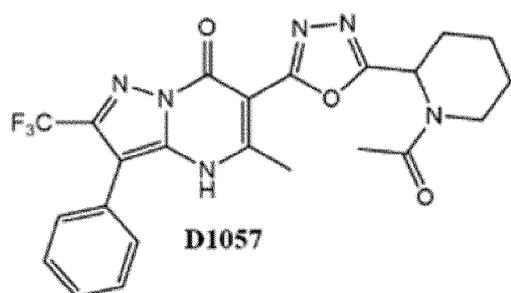
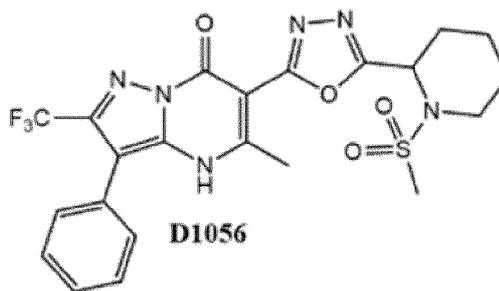
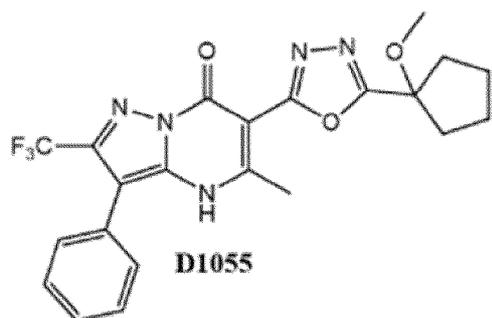
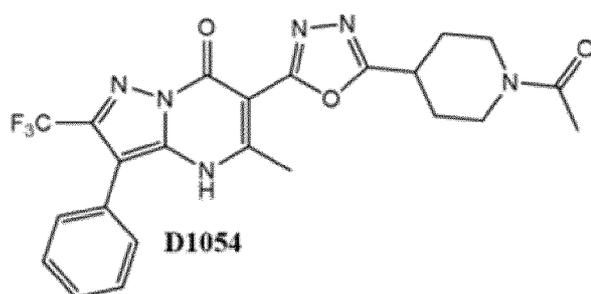
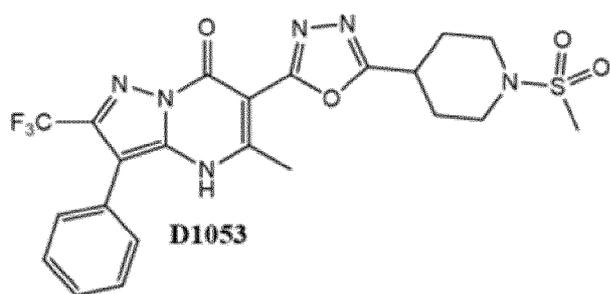


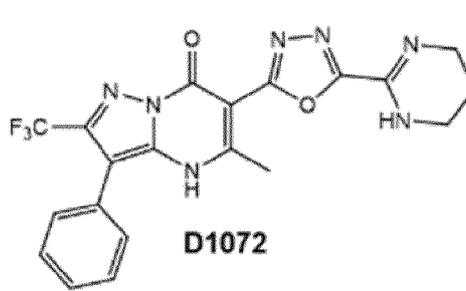
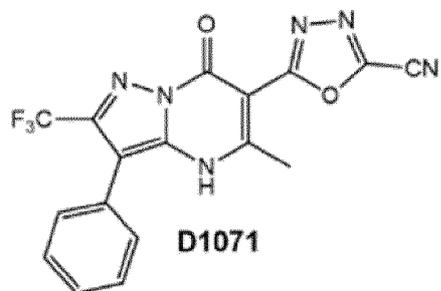
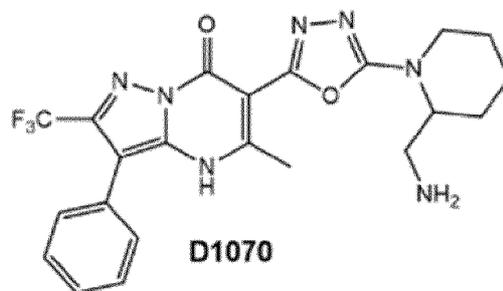
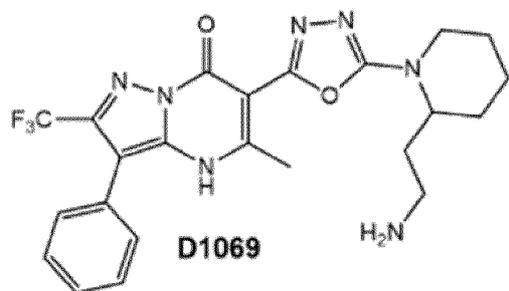
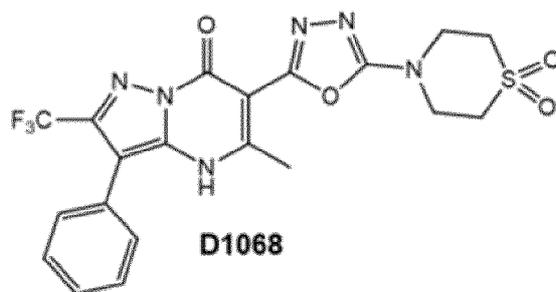
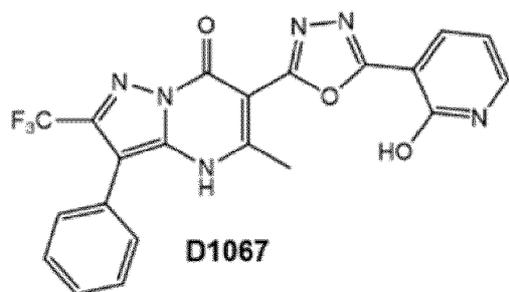
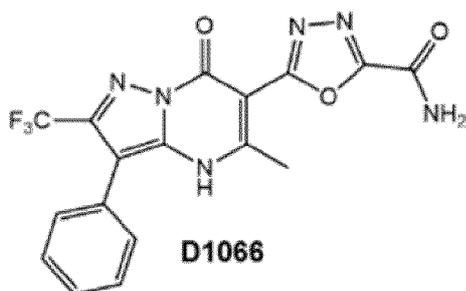
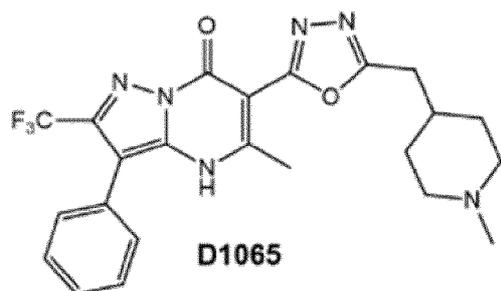
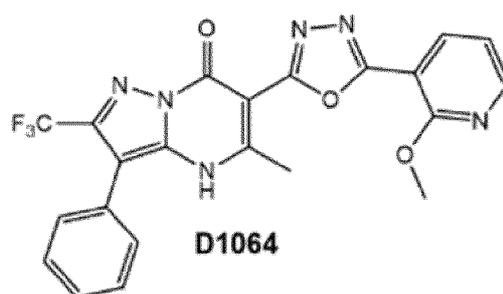
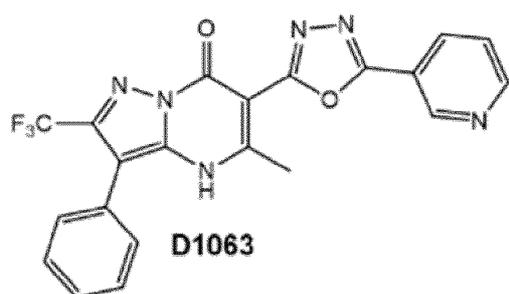


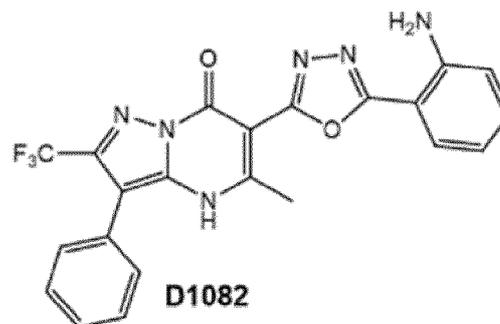
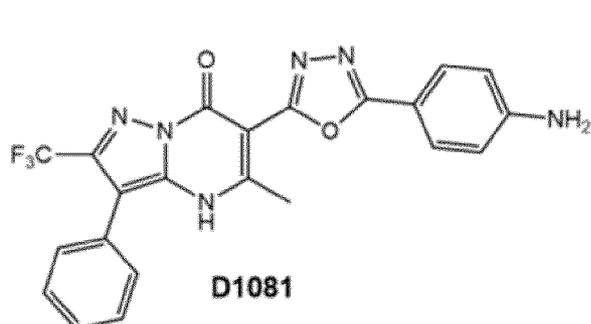
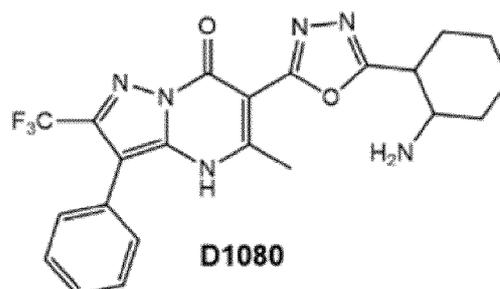
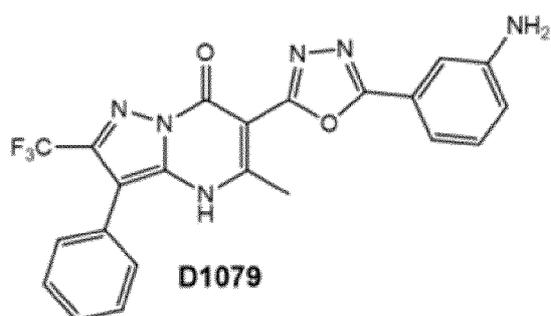
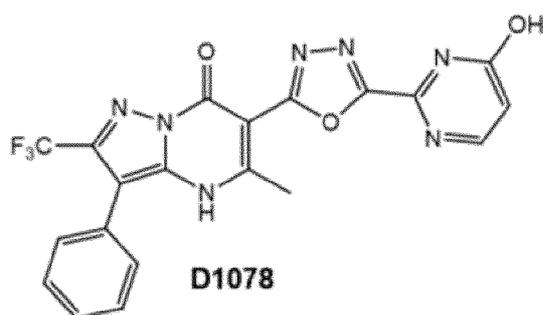
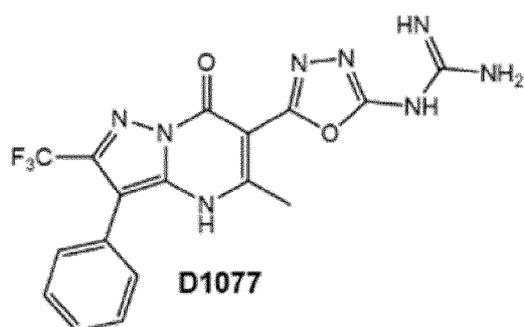
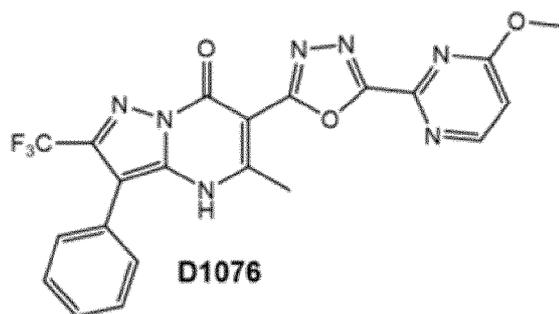
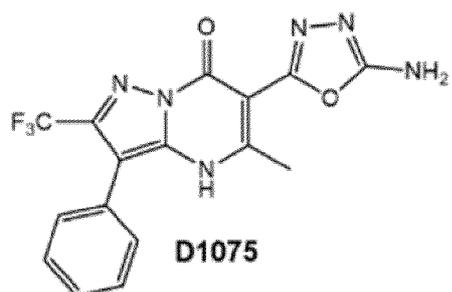
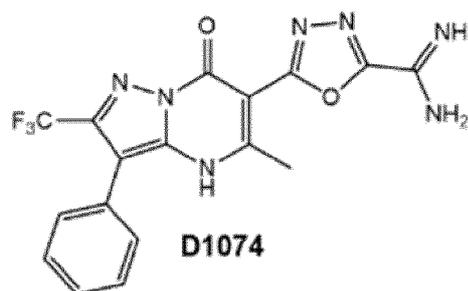
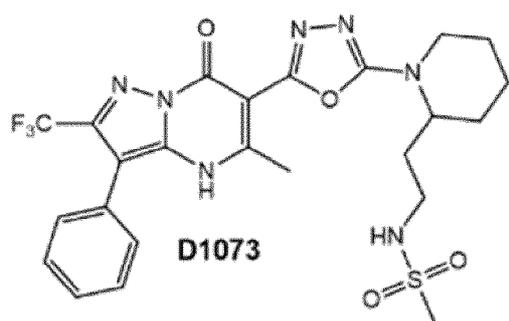


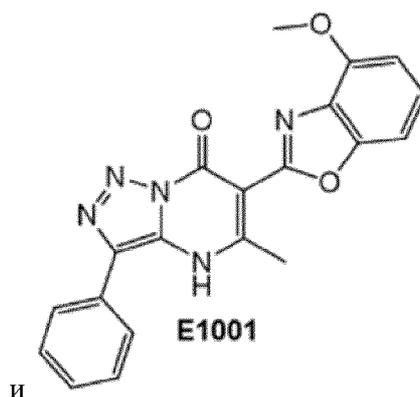
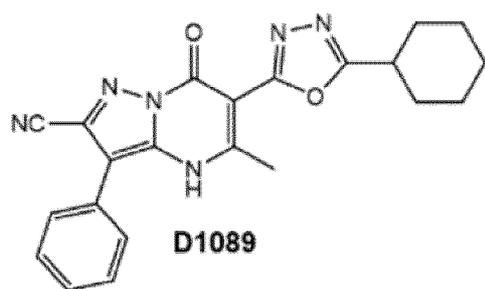
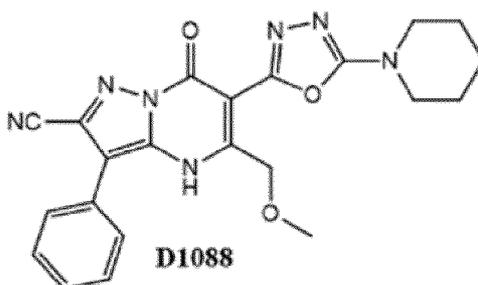
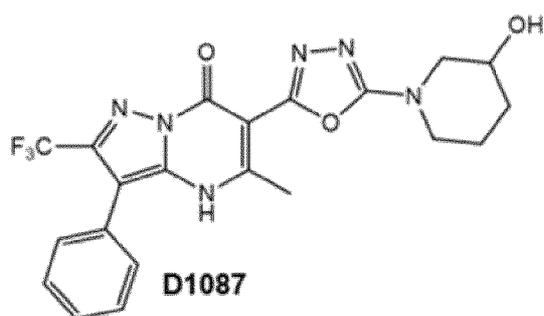
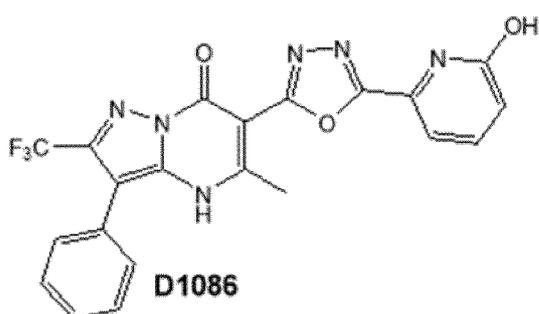
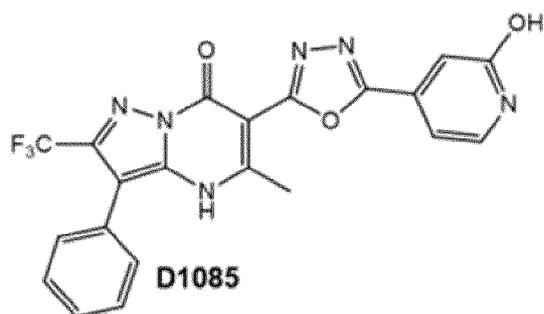
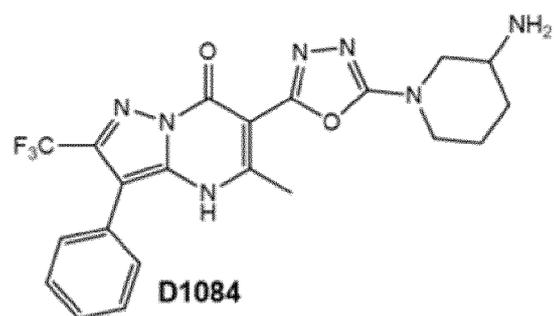
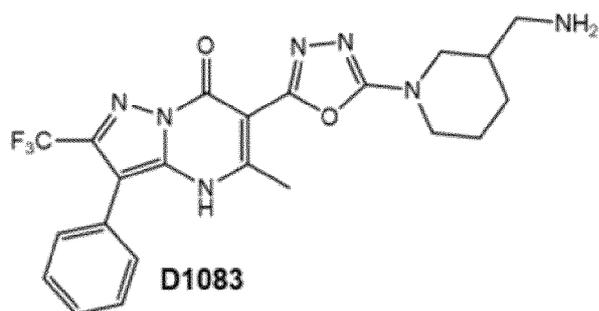












или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты.

[00261] В одном из вариантов реализации соединение выбрано из группы, состоящей из

5-метил-7-оксо-*N*,3-дифенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропирозоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксиамида (**A1002**);

<i>N</i> -(2-аминофенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1006);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(пиридин-2-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1017);
5-метил- <i>N</i> -(2-(метилсульфонамидо)фенил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1022);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(пиразин-2-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1024);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(тиазол-2-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1028);
5-метил- <i>N</i> -(1-метил- <i>1H</i> -пиразол-3-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1029);
<i>N</i> -(3-хлорфенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1030);
<i>N</i> -(2-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1031);
<i>N</i> -(3-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1032);
5-метил- <i>N</i> -(3-(метилсульфонамидо)фенил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1045);
<i>N</i> -(2-(изопропилсульфонил)фенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1051);
<i>N</i> -(4,5-диметилноксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1056);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(2-(фенилсульфонамидо)фенил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1059);
<i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-4-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1062);
<i>N</i> -(6-метоксипиридин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1064);
<i>N</i> -(1-изопропил- <i>1H</i> -пиразол-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1065);
<i>N</i> -(3-изопропоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1066);
<i>N</i> -(3,5-диметоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1067);
<i>N</i> -(3-аминофенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1069);
<i>N</i> -(3-цианофенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1070);

5-метил- <i>N</i> -(оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1074);
5-метил- <i>N</i> -(5-метилоксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1075);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1076);
5-метил- <i>N</i> -(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1077);
<i>N</i> -(1,5-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1079);
5-метил- <i>N</i> -(3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1081);
<i>N</i> -(3-(циклопентилокси)фенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1082);
5-метил- <i>N</i> -(2-(метилсульфонил)фенил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1083);
5-метил- <i>N</i> -(3-(метилсульфонил)фенил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1084);
<i>N</i> -(3-(бензилокси)фенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1086);
<i>N</i> -(2-метоксипиримидин-4-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1087);
<i>N</i> -(2-метоксициклогексил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (диастереомер 2) (A1089);
<i>N</i> -(4-циано-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1090);
<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-гидроксициклогексил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1091);
<i>N</i> -(5-метоксипиримидин-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1094);
<i>N</i> -(4-циклопропилтиазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1095);
5-метил- <i>N</i> -(2-(метилсульфонил)пиримидин-3-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1096);
<i>N</i> -(3-метоксипиримидин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1100);
<i>N</i> -(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1101);
<i>N</i> -(2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1102);

<i>N</i> -(4-метоксипиримидин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1104);
<i>N</i> -(4-метоксипиримидин-2-ил)-2,5-диметил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1105);
2,5-диметил- <i>N</i> -(2-(метилсульфонил)фенил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1106);
<i>N</i> -(хроман-8-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1107);
<i>N</i> -(6-метоксипиридазин-3-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1110);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(пропилсульфонил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1111);
<i>N</i> -(бензилсульфонил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1112);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(фенилсульфонил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1116);
5-метил-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(пиримидин-2-илсульфонил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1120);
<i>N</i> -((2-метоксифенил)сульфонил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1121);
<i>N</i> -(циклогексилсульфонил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1124);
<i>N</i> -((3-метоксифенил)сульфонил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1125);
<i>N</i> -((2-хлорфенил)сульфонил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1127);
<i>N</i> -((3-цианофенил)сульфонил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1128);
<i>N</i> -(3-бром-5-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1129);
<i>N</i> -((3-метоксибензил)сульфонил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1132);
<i>N</i> -(3-фтор-5-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1133);
<i>N</i> -(3-хлор-5-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1134);
<i>N</i> -(2-хлор-3-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1135);
<i>N</i> -(2-фтор-3-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1136);

<i>N</i> -(3-бром-5-((диметиламино)метил)фенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1139);
2-циано- <i>N</i> -(6-метоксипиримидин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбоксамида (A1144);
6-(2-((3-метоксифенил)амино)этил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (B1015);
<i>N</i> -(2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-1-бензо[<i>d</i>]имидазол-7-ил)ацетамида (C1009);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1014);
6-(5-метокси-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1016);
5-метил-3-фенил-6-(4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1017);
6-(4-метокси-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1018);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-она (C1019);
6-(7-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1022);
3-изопропил-5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3 <i>H</i>)-она (C1023);
5-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-она (C1024);
8-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-она (C1025);
5-метил-3-фенил-6-(5-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-ил)оксазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1027);
5-метил-6-(оксазоло[4,5- <i>b</i>]пиримидин-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1030);
2,5-диметил-3-фенил-6-(4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1032);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-6,7-дигидробензо[<i>d</i>]оксазол-4(5 <i>H</i>)-она (C1033);
6-(4-метоксиоксазоло[4,5- <i>c</i>]пиримидин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1037);
6-(4-этоксibenzo[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1038);
6-(4-изопропоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1039);

6-(4-бромбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1040);
6-(4-(2-метоксиэтокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1041);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-2,5-диметил-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1042);
6-(8-метоксиимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1044);
6-(4-(циклопропилметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1045);
6-(4-этилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1046);
5-метил-6-(4-(метилтио)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1047);
6-(4-метокси-4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1048);
2-(дифторметил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1050);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1051);
6-(4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1052);
6-(4-гидроксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1053);
6-(4-хлорбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1055);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1056);
6-(5-метоксиимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1057);
6-(7-метоксиоксазоло[5,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1058);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4 <i>H</i> -оксазоло[4,5- <i>c</i>]азепин-4-она (C1059);
5-метил-6-(4-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1060);
<i>N</i> -(2-((2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-4-ил)окси)этил)ацетамида (C1062);
<i>N</i> -(2-((2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-4-ил)окси)этил)метансульфонамида (C1066);

6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1070);
5-хлор-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1071);
6-(4-(бензилокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1073);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-4-карбонитрила (C1075);
6-(4-фторбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1076);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2,5-бис(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1077);
6-(4-(диметиламино)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1078);
6-(7-бром-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1081);
6-(5-бром-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1082);
5-метокси-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1084);
5-амино-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1085);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-4-ил-диметилкарбамата (C1088);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбонитрила (C1089);
3-(2-фторфенил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1091);
6-(4-метокси-7-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1092);
6-(4-метокси-5-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1093);
6-(7-хлор-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1094);
6-(5-хлор-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1095);
6-(7-метоксиоксазоло[5,4- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1096);
5-метил-6-(4-(метилсульфинил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1097);

6-(4-метокси-6-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1098);
5-((бензилокси)метил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1099);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-7-карбонитрила (C1100);
этил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)оксазол-4-карбоксилата (C1101);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида (C1102);
5-(гидроксиметил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1103);
6-(4-(гидроксиметил)оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1104);
6-(6-хлор-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1105);
5-метил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)оксазол[4,5- <i>c</i>]пиридин-4(5 <i>H</i>)-она (C1106);
6-(4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1108);
5-((диметиламино)метил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1109);
6-(7-ацетил-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1111);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-7-карбоксамида (C1113);
3-(3-фторфенил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1114);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)оксазол[4,5- <i>c</i>]пиридин-4(5 <i>H</i>)-она (C1116);
2-((2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-4-ил)окси)уксусной кислоты (C1117);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-5-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1118);
3-(3,5-дифторфенил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1119);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-(метилтио)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1121);
2-((2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-4-ил)окси)ацетамида (C1122);

6-(6-амино-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1123);
6-(4-метокси-7-(метилсульфонил)бензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1125);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразол[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-5-карбонитрила (C1126);
6-(6-(аминометил)-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1128);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновой кислоты (C1130);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновой кислоты (C1131);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамиды (C1132);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1134);
6-(6-(аминометил)-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (соль HCl) (C1135);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-((метилтио)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1136);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-((метилсульфинил)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1137);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-((метилсульфонил)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1138);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1139);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-6-карбоксамиды (C1141);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамиды (C1142);
6-(4-(гидроксиметил)-5-изопропилоксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1143);
6-(6-хлор-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1145);
2-((6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метокси)уксусной кислоты (C1146);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-6-карбоксамиды (C1149);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-((2-метоксиэтокси)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1151);

6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-((оксетан-3-илокси)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1152);
6-(5-изопропил-4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1153);
6-(7-амино-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1154);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-6-карбоновой кислоты (C1155);
6-(6-аминобензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1156);
6-(5-циклогексил-4-(гидроксиметил)оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1157);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-(((2-оксопирролидин-3-ил)окси)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1159);
6-(6-хлор-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1160);
6-(4-метокси-6-(метиламино)бензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1161);
6-(6-(диметиламино)-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1162);
4-метокси-N,N,N-триметил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-6-аминия (C1163);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты (C1165);
6-(6-(гидроксиметил)-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1166);
6-(4-метоксиоксазоло[4,5-с]пиримидин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1167);
5-циклогексил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты (C1169);
5-метил-6-(оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1170);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-(м-толуил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1172);
3-(6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пропановой кислоты (C1173);
6-(5-амино-7-метоксиоксазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1174);
6-(6-амино-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1175);

5-(((6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метокси)метил)оксазолидин-2-она (C1177);
N-(2-гидроксиэтил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида (C1178);
5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1180);
6-(5-аминобензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1181);
5-(((1H-имидазол-5-ил)метокси)метил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1182);
5-этил-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1183);
(R)-6-(4-(метоксиметил)-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1184);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-N-(оксетан-3-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида (C1185);
метил-(S)-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоксилата (C1187);
6-(4-этилбензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1188);
(S)-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоновой кислоты (C1192);
6-(6-аминобензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1193);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида (C1194);
(6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил)глицина (C1195);
(S)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида (C1196);
2-(((6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метокси)ацетамида (C1198);
6-(6-амино-7-хлор-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1202);
6-(6-(гидроксиметил)-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1203);
5-метил-6-(4-(метилтио)бензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1204);
6-(7-хлор-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1205);

6-(5-хлор-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1206);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоксамида (C1209);
2-ацетил-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1210);
2-этинил-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1211);
(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-метил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоновой кислоты (C1213);
(5 <i>S</i>)-5-метил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоновой кислоты (C1216);
6-(6-амино-4-метоксиоксазоло[4,5- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1218);
<i>N</i> -(2-гидрокси-2-метилпропил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоксамида (C1219);
6-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1222);
6-(4-аминобензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1223);
6-(7-(гидроксиметил)-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1224);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-(((1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)окси)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1225);
5-((2-гидроксиэтокси)метил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1226);
6-(6-амино-4-метоксиоксазоло[4,5- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1227);
6-(7-аминобензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1230);
5-((2,2-дифторэтокси)метил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1232);
этил-4-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата (C1233);
4-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты (C1234);
5-(3-(гидроксиметил)циклопентил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1236);
3-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (C1239);

6-(6-(1-гидроксиэтил)-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1240);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-винилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1241);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-((2-метоксиэтокси)метил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1243);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоксамида (C1244);
<i>N</i> -((1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоксамида (C1245);
5-(метоксиметил)-6-(4-метоксиоксазоло[4,5- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1246);
5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3 <i>H</i>)-она (C1247);
5-((2-гидроксиэтокси)метил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1248);
2-циано-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоновой кислоты (C1249);
6-(5-амино-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1250);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-5-(((2-оксооксазолидин-5-ил)метокси)метил)-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1251);
3-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)циклобутан-1-карбоновой кислоты (C1252);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-(3-метилизоксазол-4-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1253);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-5-(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1254);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1255);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)- <i>N</i> -(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоксамида (C1256);
1-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (C1257);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-морфолино-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1258);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-((оксетан-3-илокси)метил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1259);
5-метил-6-(оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1270);

6-(6-амино-7-хлорбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1271);
6-(4-(диметиламино)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1272);
5-метил-7-оксо-3,6-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1273);
5-метил-6-(4-(метиламино)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1274);
5-метил-6-(оксазоло[4,5- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1275);
6-(1-циклогексил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1276);
6-(4-циклопропоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1277);
5-(диметилфосфорил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1284);
6-(5-циклопентил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1003);
6-(5-циклогексил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1004);
6-(5-циклогексил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1006);
5-метил-3-фенил-6-(5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1012);
5-метил-3-фенил-6-(5-(пирролидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1014);
5-метил-3-фенил-6-(5-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1016);
6-(5-циклопентил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1018);
6-(5-(метоксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1019);
5-метил-3-фенил-6-(5-(пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1020);
6-(5-(3-метоксициклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (изомеры 1 и 2) (D1021);
5-метил-6-(5-(2-метилпирролидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1022);
5-метил-6-(5-(1-метилциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1023);

5-метил-3-фенил-6-(5-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1024);
(<i>S</i>)-5-метил-3-фенил-6-(5-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1025);
(<i>R</i>)-5-метил-3-фенил-6-(5-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1026);
6-(5-(3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1027);
(<i>S</i>)-5-метил-3-фенил-6-(5-(2,2,2-трифтор-1-метокси-1-фенилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1028);
(<i>R</i>)-5-метил-3-фенил-6-(5-(2,2,2-трифтор-1-метокси-1-фенилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1029);
2,5-диметил-3-фенил-6-(5-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1030);
5-метил-6-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1032);
6-(5-(3-метоксипирролидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1037);
5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)-6-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1038);
5-метил-6-(5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1040);
6-(5-(2-метоксициклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (изомеры 1, 2 и 3) (D1046);
5-метил-6-(5-(4-(метилсульфонил)морфолин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1047);
6-(5-(2-метоксициклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (изомеры 1 и 2) (D1049);
5-метил-6-(5-(3-метилтетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1051);
6-(5-(1-метоксициклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1055);
5-метил-6-(5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1056);
6-(5-(1-ацетилпиперидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1057);
6-(5-(1-аминоциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (D1062);
5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (D1066);

6-(5-(2-гидроксипиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (D1067);
6-(5-(2-(аминометил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (D1070);
5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбонитрила (D1071);
5-метил-3-фенил-6-(5-(1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (D1072);
N-(2-(1-(5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-2-ил)этил)метансульфонамида (D1073);
5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксимидамида (D1074);
1-(5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)гуанидина (D1077);
6-(5-(4-оксипиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (D1078);
6-(5-(3-аминопиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (D1084);
6-(5-(2-гидроксипиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (D1085);
6-(5-(6-гидроксипиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (D1086);
6-(5-циклогексил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (D1089); и
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (E1001);

или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов или гидратов.

[00262] В одном из вариантов реализации соединение выбрано из группы, состоящей из

N-(2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1-бензо[d]имидазол-7-ил)ацетамида (C1009);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1014);
6-(5-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1016);
5-метил-3-фенил-6-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1017);

6-(4-метокси-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1018);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-она (C1019);
6-(7-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1022);
3-изопропил-5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3 <i>H</i>)-она (C1023);
5-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-она (C1024);
8-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-она (C1025);
5-метил-3-фенил-6-(5-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-ил)оксазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1027);
5-метил-6-(оксазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1030);
2,5-диметил-3-фенил-6-(4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1032);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-6,7-дигидробензо[<i>d</i>]оксазол-4(5 <i>H</i>)-она (C1033);
6-(4-метоксиоксазоло[4,5- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1037);
6-(4-этоксibenzo[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1038);
6-(4-изопропоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1039);
6-(4-бромбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1040);
6-(4-(2-метоксиэтокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1041);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-2,5-диметил-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1042);
6-(8-метоксиимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1044);
6-(4-(циклопропилметокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1045);
6-(4-этилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1046);
5-метил-6-(4-(метилтио)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1047);

6-(4-метокси-4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1048);
2-(дифторметил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1050);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1051);
6-(4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1052);
6-(4-гидроксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1053);
6-(4-хлорбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1055);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1056);
6-(5-метоксиимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1057);
6-(7-метоксиоксазоло[5,4- <i>b</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1058);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4 <i>H</i> -оксазоло[4,5- <i>c</i>]азепин-4-она (C1059);
5-метил-6-(4-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1060);
<i>N</i> -(2-((2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-4-ил)окси)этил)ацетамида (C1062);
<i>N</i> -(2-((2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-4-ил)окси)этил)метансульфонамида (C1066);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1070);
5-хлор-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1071);
6-(4-(бензилокси)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1073);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-4-карбонитрила (C1075);
6-(4-фторбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1076);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2,5-бис(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1077);
6-(4-(диметиламино)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1078);

6-(7-бром-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1081);
6-(5-бром-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1082);
5-метокси-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1084);
5-амино-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1085);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-4-ил-диметилкарбамата (C1088);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбонитрила (C1089);
3-(2-фторфенил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1091);
6-(4-метокси-7-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1092);
6-(4-метокси-5-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1093);
6-(7-хлор-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1094);
6-(5-хлор-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1095);
6-(7-метоксиоксазоло[5,4- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1096);
5-метил-6-(4-(метилсульфинил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1097);
6-(4-метокси-6-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1098);
5-((бензилокси)метил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1099);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-7-карбонитрила (C1100);
этил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)оксазол-4-карбоксилата (C1101);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)оксазол-4-карбоксамида (C1102);
5-(гидроксиметил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1103);
6-(4-(гидроксиметил)оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1104);

6-(6-хлор-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1105);
5-метил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)оксазоло[4,5-с]пиридин-4(5H)-она (C1106);
6-(4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1108);
5-((диметиламино)метил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1109);
6-(7-ацетил-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1111);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-7-карбоксамид (C1113);
3-(3-фторфенил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1114);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)оксазоло[4,5-с]пиридин-4(5H)-она (C1116);
2-((2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-4-ил)окси)уксусной кислоты (C1117);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-5-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1118);
3-(3,5-дифторфенил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1119);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-(метилтио)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1121);
2-((2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-4-ил)окси)ацетамида (C1122);
6-(6-амино-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1123);
6-(4-метокси-7-(метилсульфонил)бензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1125);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-5-карбонитрила (C1126);
6-(6-(аминометил)-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1128);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновой кислоты (C1130);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновой кислоты (C1131);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид (C1132);

6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-5-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (C1134);
6-(6-(аминометил)-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (соль HCl) (C1135);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-((метилтио)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (C1136);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-((метилсульфинил)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (C1137);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-((метилсульфонил)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (C1138);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбонитрила (C1139);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-6-карбоксамидамида (C1141);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамидамида (C1142);
6-(4-(гидроксиметил)-5-изопропилоксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (C1143);
6-(6-хлор-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбонитрила (C1145);
2-((6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)метокси)уксусной кислоты (C1146);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-6-карбоксамидамида (C1149);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-((2-метоксиэтокси)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (C1151);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-((оксетан-3-илокси)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (C1152);
6-(5-изопропил-4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (C1153);
6-(7-амино-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (C1154);
4-метокси-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-6-карбоновой кислоты (C1155);
6-(6-аминобензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (C1156);
6-(5-циклогексил-4-(гидроксиметил)оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (C1157);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-(((2-оксопирролидин-3-ил)окси)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (C1159);

6-(6-хлор-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1160);
6-(4-метокси-6-(метиламино)бензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1161);
6-(6-(диметиламино)-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1162);
4-метокси-N,N,N-триметил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]оксазол-6-аминия (C1163);
2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты (C1165);
6-(6-(гидроксиметил)-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1166);
6-(4-метоксиоксазоло[4,5-с]пиримидин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1167);
5-циклогексил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты (C1169);
5-метил-6-(оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1170);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-(м-толуил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1172);
3-(6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пропановой кислоты (C1173);
6-(5-амино-7-метоксиоксазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1174);
6-(6-амино-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1175);
5-(((6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метокси)метил)оксазолидин-2-она (C1177);
N-(2-гидроксиэтил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксоамида (C1178);
5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1180);
6-(5-аминобензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1181);
5-(((1H-имидазол-5-ил)метокси)метил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1182);
5-этил-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1183);
(R)-6-(4-(метоксиметил)-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1184);

6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-N-(оксетан-3-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида (C1185);
метил-(S)-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоксилата (C1187);
6-(4-этилбензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1188);
(S)-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоновой кислоты (C1192);
6-(6-аминобензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1193);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида (C1194);
(6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил)глицина (C1195);
(S)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида (C1196);
2-((6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метокси)ацетамида (C1198);
6-(6-амино-7-хлор-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1202);
6-(6-(гидроксиметил)-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1203);
5-метил-6-(4-(метилтио)бензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1204);
6-(7-хлор-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1205);
6-(5-хлор-4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1206);
6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида (C1209);
2-ацетил-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1210);
2-этинил-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (C1211);
(4R,5S)-5-метил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоновой кислоты (C1213);
(5S)-5-метил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоновой кислоты (C1216);
6-(6-амино-4-метоксиоксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонитрила (C1218);

<i>N</i> -(2-гидрокси-2-метилпропил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоксамид (C1219);
6-(бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1222);
6-(4-аминобензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1223);
6-(7-(гидроксиметил)-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1224);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-(((1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)окси)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1225);
5-((2-гидроксиэтокси)метил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1226);
6-(6-амино-4-метоксиоксазоло[4,5- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1227);
6-(7-аминобензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1230);
5-((2,2-дифторэтокси)метил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1232);
этил-4-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата (C1233);
4-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты (C1234);
5-(3-(гидроксиметил)циклопентил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1236);
3-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (C1239);
6-(6-(1-гидроксиэтил)-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1240);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-винилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1241);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-((2-метоксиэтокси)метил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1243);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоксамид (C1244);
<i>N</i> -((1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоксамид (C1245);
5-(метоксиметил)-6-(4-метоксиоксазоло[4,5- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1246);
5-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3 <i>H</i>)-она (C1247);

5-((2-гидроксиэтокси)метил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1248);
2-циано-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоновой кислоты (C1249);
6-(5-амино-4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1250);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-5-(((2-оксооксазолидин-5-ил)метокси)метил)-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1251);
3-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)циклобутан-1-карбоновой кислоты (C1252);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-(3-метилизоксазол-4-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1253);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-5-(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1254);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1255);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)- <i>N</i> -(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-карбоксамиды (C1256);
1-(6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (C1257);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-морфолино-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1258);
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-((оксетан-3-илокси)метил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1259);
5-метил-6-(оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1270);
6-(6-амино-7-хлорбензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1271);
6-(4-(диметиламино)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1272);
5-метил-7-оксо-3,6-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1273);
5-метил-6-(4-(метиламино)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1274);
5-метил-6-(оксазоло[4,5- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1275);
6-(1-циклогексил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1276);
6-(4-циклопропоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-карбонитрила (C1277);

5-(диметилфосфорил)-6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (C1284); и
6-(4-метоксибензо[<i>d</i>]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-[1,2,3]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-7(4 <i>H</i>)-она (E1001);

или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов или гидратов.

[00263] Предполагается, что в настоящем документе «алкил», «C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ алкил» или «C₁₋₆ алкил» включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ линейные (с прямой цепью) насыщенные алифатические углеводородные группы и C₃, C₄, C₅ или C₆ разветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы. Например, предполагается, что C₁-C₆ алкил включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкильные группы. Примеры алкилов включают, но не ограничиваются ими, фрагменты, содержащие от одного до шести атомов углерода, такие как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил или н-гексил. Термин C_{m-n} означает, что алкильная группа содержит от «m» до «n» атомов углерода. Термин «алкилен» относится к алкильной группе, содержащей заместитель, т.е. в настоящем документе она представляет собой двухвалентный алкильный фрагмент. Например, в настоящем документе C₀₋₃ алкилен при использовании в качестве части заместителя или другой группы включает непосредственную связь, линейную группу -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH₂CH₂CH₂- или разветвленную группу -CH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₃)- или -CH(CH₃)CH₂-, где C₂ или C₃ алкилен предпочтительно является линейным. В группах, которые согласно описанию содержат более одного алкильного компонента, например, -N(C₁₋₃ алкил)₂, -C(=O)N(C₁₋₃ алкил)₂, -P(=O)(C₁₋₃ алкил)₂ и т.д., алкильные компоненты могут быть одинаковыми или различными. Например, диалкиламино, представленный формулой -N(C₁₋₃ алкил)₂, включает *N,N*-диметиламино, *N,N*-диэтиламино, *N*-изопропил-*N*-метиламино и т.д.

[00264] В определенных вариантах реализации линейный или разветвленный алкил содержит шесть атомов углерода или менее (например, C₁-C₆ в случае линейной цепи, C₃-C₆ в случае разветвленной цепи), а в другом варианте реализации линейный или разветвленный алкил содержит четыре атома углерода или менее.

[00265] В настоящем документе термин «циклоалкил» относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической углеводородной системе из одного или нескольких колец (например, конденсированных, мостиковых или спиро-колец), содержащей от 3 до 30 атомов углерода (например, C₃₋₁₀). Например, предполагается, что C₃₋₈ циклоалкил включает

моноциклические, бициклические или трициклические кольца, содержащие 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода. Примеры циклоалкильных колец включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил или тетрагидронафтил. Мостиковые кольца также включены в определение циклоалкила и включают, например, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан и [2.2.2]бициклооктан. Мостиковое кольцо образуется, если один или более атомов углерода связывают два несоседних атома углерода. В одном варианте мостиковые кольца содержат один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Если кольцо является мостиковым, то заместители, указанные для кольца, также могут присутствовать в мостике. Также включены конденсированные (например, нафтильные, тетрагидронафтильные) и спиро-кольца. В случае полициклических колец ни одно из колец не является ароматическим.

[00266] Термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенной или ненасыщенной 3-8-членной моноциклической, 7-12-членной бициклической (содержащей конденсированные, мостиковые или спиро-кольца) или 11-14-членной трициклической системе колец (содержащей конденсированные, мостиковые или спиро-кольца), содержащей один или более гетероатомов (таких как O, N, S или Se), если конкретно не указано иное. Например, предполагается, что 3-12-членное гетероциклоалкильное кольцо включает моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 атомов, выбранных из C, O, N, S и Se. В случае полициклических колец ни одно из колец не является ароматическим. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, тетрагидрофуранил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиранил, морфолинил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептанил, 2-оксо-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, декагидрохинолинил, 2*H*,6*H*-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3-*b*]тетрагидрофуран, имидазолинил, морфолинил, октагидроизохинолинил, оксазолинил (дигидрооксазолил), оксазолидинил, пиперидонил, 4-

пиперидонил, пиперонил, пиранил, пиразолидинил, пиразолинил, пирролинил, 2Н-пирролил, хинуклидинил, 6Н-1,2,5-гиадиазинил и т.д.

[00267] Замещенный алкил представляет собой алкил, в котором указанные заместители заменяют один или более атомов водорода при одном или более атомах углерода в остове углеводорода. Указанные заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, оксо, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[00268] «Арилалкильный» или «аралкильный» фрагмент представляет собой алкил, замещенный арилом (например, фенилметил (бензил)). «Алкиларильный» фрагмент представляет собой арил, замещенный алкилом (например, метилфенил).

[00269] Предполагается, что «алкиленовый линкер» включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ линейные (с прямой цепью) насыщенные двухвалентные алифатические углеводородные группы и C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ разветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы. Например, C₁₋₃ алкиленовый линкер, используемый в описании Q¹ и Q² в формуле I, в настоящем документе представляет собой C₁₋₃ алкилен, включая C₁, C₂ и C₃ алкильные линкерные группы. Указанные линкерные группы связаны с ядром формулы I и с T¹ или T². Примеры алкиленовых линкеров включают, но не ограничиваются ими, фрагменты, содержащие от одного до шести атомов углерода, такие как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, н-пентил, втор-пентил или н-гексил.

[00270] «Алкенил» включает ненасыщенные алифатические группы, которые имеют длину и профиль возможного замещения, аналогичные алкилам, описанным выше, но содержат по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин «алкенил» включает линейные алкенильные группы (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил) и разветвленные алкенильные группы. В некоторых вариантах

реализации линейная или разветвленная алкенильная группа содержит шесть атомов углерода в основной цепи или менее (например, C₂-C₆ в случае линейной цепи, C₃-C₆ в случае разветвленной цепи). Термин «C₂₋₆» или «C₂-C₆» включает алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин «C₃₋₆» или «C₃-C₆» включает алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

[00271] Замещенный алкенил представляет собой алкенил, в котором указанные заместители заменяют один или более атомов водорода при одном или более атомах углерода в остове углеводорода. Указанные заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамино, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[00272] «Алкинил» включает ненасыщенные алифатические группы, которые имеют длину и профиль возможного замещения, аналогичные алкильным группам, описанным выше, но содержат по меньшей мере одну тройную связь. Например, «алкинил» включает линейные алкинильные группы (например, этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил) и разветвленные алкинильные группы. В некоторых вариантах реализации линейная или разветвленная алкинильная группа содержит шесть атомов углерода в основной цепи или менее (например, C₂-C₆ в случае линейной цепи, C₃-C₆ в случае разветвленной цепи). Термин «C₂₋₆» или «C₂-C₆» включает алкинильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин «C₃₋₆» или «C₃-C₆» включает алкинильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

[00273] Замещенный алкинил представляет собой алкинил, в котором указанные заместители заменяют один или более атомов водорода при одном или более атомах углерода в остове углеводорода. Указанные заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси,

арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[00274] Другие необязательно замещенные фрагменты (такие как необязательно замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил) включают как незамещенные фрагменты, так и фрагменты, содержащие один или более указанных заместителей. Например, замещенный гетероциклоалкил включает группы, замещенные одной или более алкильными группами, такие как 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил и 2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

[00275] «Арил» включает группы, имеющие ароматичность, включая «сопряженные» или полициклические системы, содержащие по меньшей мере одно ароматическое кольцо, в кольцевой структуре которых отсутствуют гетероатомы. Например, предполагается, что C₆₋₁₀ арил включает моноциклические, бициклические или трициклические кольца, содержащие 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода. Примеры включают фенил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, нафталин и т.д.

[00276] «Гетероарильные» группы представляют собой арильные группы, такие как определено выше, с тем исключением, что они содержат от одного до четырех гетероатомов в кольцевой структуре, и также могут быть описаны как «арильные гетероциклы» или «гетероароматические соединения». Например, предполагается, что 5-10-членное гетероарильное кольцо включает стабильное 5-, 6-, 7-, 8- или 9-членное моноциклическое или 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членное бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, которое состоит из атомов углерода и одного или более гетероатомов, например, 1 или 1-2 или 1-3 или 1-4 или 1-5 или 1-6 гетероатомов, или, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, серы, селена и бора. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, указанные в определении). Гетероатомы азота и серы необязательно

могут быть окисленными (т.е., $N=O$ и $S(=O)_p$, где $p = 1$ или 2). Следует отметить, что общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле не превышает 1. Предпочтительные гетероарильные группы в настоящем документе включают 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9- или 10-членный бициклический гетероарил.

[00277] Примеры гетероарильных групп включают пирролил, фуранил, тиофенил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, индолинил, индолил, 3H-индолил, изоиндолил, изохинолинил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, оксадиазолил (например, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил), пиразолопиридинил, бензимидазолил, тетрагидробензимидазолил, бензотиазолил, бензофуранил, дигидробензофуранил, птеридинил, пуринил, пиразинил, бензотиофуранил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензотиофенил, бензоксазолил, азабензимидазолил, азабензоксазолил, азабензотиазолил, тиадиазолил (например, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил), триазинил, триазолил (например, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил), бензоксазолинил, бензимидазолинил, индолизинил, хиназолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, бензодиоксилил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, тетрагидробензоксазолил (например, 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]оксазолил), тетрагидробензимидазолил (например, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[*d*]имидазолил), хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил (например, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил), тетрагидроизохинолинил (например, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил), нафтиридинил, деазапуринил, бензодигидропиранил, имидазопиридинил (например, имидазо[1,2-*a*]пиридинил), индазолил, пиразолопиримидинил (например, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинил), 5,6,7,8-тетрагидро-4H-циклогепта[*d*]оксазолил, оксазолопиримидинил (например, оксазоло[5,4-*d*]пиримидинил), оксазолопиридинил (например, оксазоло[4,5-*b*]пиридинил, оксазоло[5,4-*b*]пиридинил, оксазоло[5,4-*c*]пиридинил, оксазоло[4,5-*c*]пиридинил), изобензофуранил, дигидроизобензофуранил, триазолопиридинил, тетрагидрооксазолоазепинил (например, 5,6,7,8-тетрагидро-4H-оксазоло[4,5-*c*]азепинил), азоцинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, изоиндолил, индоленил, изатинонил, изохроманил, изоиндазолил, нафтиридинил, тиантренил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, ксантенил, фуразанил, оксиндолил,

фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил и т.д.

[00278] Кроме того, термины «арил» и «гетероарил» включают полициклические арильные и гетероарильные группы, например, трициклические или бициклические кольца.

[00279] В случае полициклических ароматических колец необходимо, чтобы только одно из колец было ароматическим (например, 2,3-дигидроиндол), при этом ароматическими могут быть и все кольца (например, хиолин). Второе кольцо также может быть конденсированным или мостиковым.

[00280] Циклоалкильное, гетероциклоалкильное, арильное или гетероарильное кольцо может быть замещено по одному или более положениям в кольце (например, по составляющим кольцо атомам углерода или гетероатомам, таким как N) заместителями, такими как описано выше, например, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, гидроксилем, оксо, алкокси, алкилкарбонилем, арилкарбонилем, алкоксикарбонилем, арилоксикарбонилем, карбоксилатом, алкилкарбонилем, алкиламинокарбонилем, аралкиламинокарбонилем, алкениламинокарбонилем, алкилкарбонилем, арилкарбонилем, аралкилкарбонилем, алкенилкарбонилем, алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, алкилтиокарбонилем, фосфатом, фосфонатом, фосфинатом, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрилом, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилатом, сульфатами, алкилсульфинилом, сульфатом, сульфамойлом, сульфонамидом, нитро, трифторметилом, циано, азидо, гетероциклилом, алкиларилом или ароматическим или гетероароматическим фрагментом. Арильные и гетероарильные группы также могут быть конденсированы или соединены через мостик с алициклическими или гетероциклическими кольцами, которые не являются ароматическими, с образованием тем самым полициклической системы (например, тетралин, метилendioксифенил).

[00281] Термин «замещенный» в настоящем документе означает, что любые один или более атомов водорода при указанном атоме заменены на одну из указанных групп при условии, что не превышает нормальная валентность указанного атома, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Если указано, что фрагмент замещен одним или более заместителями, то это, как правило, соответствует замещению 1, 2, 3, 4, 5 или более, включая 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 или 1 заместителем(-ями), независимо выбранным(-и) из указанной группы.

Если заместитель представляет собой оксо или кето (т.е., =O), то происходит замена 2 атомов водорода при указанном атоме. Кетозаместители не присутствуют в ароматических фрагментах. Кольцевые двойные связи в настоящем документе представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними атомами в кольце (например, C=C, C=N или N=N). Предполагается, что «стабильное соединение» и «стабильная структура» обозначают соединение, которое является достаточно устойчивым для того, чтобы его можно было выделять из реакционной смеси при подходящей степени чистоты включать в состав эффективного терапевтического агента.

[00282] Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то указанный заместитель может быть присоединен к любому атому в кольце. Если заместитель обозначен без указания атома, через который указанный заместитель связан с остатком соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом в указанной формуле. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

[00283] Если какая-либо переменная (например, X¹) встречается более одного раза в любом компоненте или формуле соединения, то ее определение в каждом случае не зависит от определения в любом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-2 фрагментами X¹, то группа может быть необязательно замещена фрагментами X¹ в количестве вплоть до двух, и X¹ в каждом случае выбран независимо из определения X¹. Снова, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

[00284] Термин «гидрокси» или «гидроксил» включает группы -ОН или -O[·].

[00285] В настоящем документе «галоген-» или «галоген» относится к фтору, хлору, бромю и йоду. Термин «пергалогенированный» в общем случае относится к фрагменту, в котором все атомы водорода заменены на атомы галогена. Термин «галогеналкил» или «галогеналкоксил» относится к алкилу или алкоксилу, замещенному одним или более атомами галогена. Например, C₁₋₆ галогеналкил обозначает алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода (линейную или разветвленную), в которой один или более атомов водорода заменены на галоген.

[00286] Термин «карбонил» включает соединения и фрагменты, которые содержат атом углерода, соединенный двойной связью с атомом кислорода. Примеры фрагментов, содержащих карбонил, включают, но не ограничиваются ими, альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, амиды, сложные эфиры, ангидриды и т.д.

[00287] Термин «карбоксил» относится к $-COOH$ или к сложном C_1-C_6 алкильному эфиру.

[00288] «Ацил» включает фрагменты, которые содержат ацильный радикал ($R-C(=O)-$) или карбонильную группу. «Замещенный ацил» включает ацильные группы, в которых один или более атомов водорода заменены, например, на алкильные группы, алкильные группы, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамино, сульфоамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[00289] «Алкоксиалкил», «алкиламиноалкил» и «тиоалкоксиалкил» включают алкильные группы, такие как описано выше, в которых атомы кислорода, азота или серы заменяют один или более атомов углерода в остове углеводорода.

[00290] Термин «алкокси» или «алкоксил» включает замещенные и незамещенные алкильные группы, ковалентно связанные с атомом кислорода. Примеры алкоксигрупп или алкоксильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, метокси-, этокси-, изопропилокси-, пропокси-, бутокси- и пентокси-группы. Примеры замещенных алкоксигрупп включают галогенированные алкоксигруппы. Алкоксигруппы могут быть замещены группами, такими как алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо),

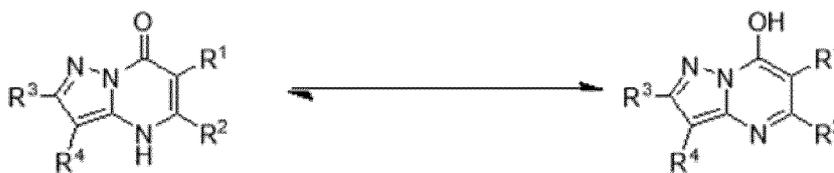
амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбонилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамойл, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Примеры галогензамещенных алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси и трихлорметокси.

[00291] Термин «сложный эфир» включает соединения или фрагменты, которые содержат атом углерода или гетероатом, связанный с атомом кислорода, который связан с атомом углерода карбонильной группы. Термин «сложный эфир» включает алкоксикарбоксигруппы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, буюксикарбонил, пентоксикарбонил и т.д.

[00292] «Таутомер» представляет собой один из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко превращаются из одной изомерной формы в другую. Такая конверсия приводит к формальной миграции атома водорода, сопровождающейся перемещением соседних сопряженных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси из группы таутомеров в растворе. В растворах, где возможна таутомеризация, достигается химическое равновесие таутомеров. Точное отношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Концепцию таутомеров, которые могут превращаться друг в друга посредством таутомеризации, называют таутомерией.

[00293] Среди различных возможных типов таутомерии чаще всего наблюдаются два. При кето-енольной таутомерии происходит одновременное перемещение электронов и атома водорода. Кольчато-цепная таутомерия возникает в результате взаимодействия альдегидной группы (-CHO) в цепи молекулы сахара с одной из гидроксигрупп (-OH) в той же молекуле, в результате чего образуется циклическая (кольцевая) форма, такая как наблюдается для глюкозы.

[00294] Распространенными таутомерными парами являются: кетон-енол, амид-нитрил, лактам-лактим, таутомерия амида-имидиновой кислоты в гетероциклических кольцах (например, в нуклеиновых основаниях, таких как гуанин, тимин и цитозин), имин-енамин и енамин-енамин. Одним из примеров кето-енольного равновесия является равновесие между пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-онами и соответствующим пирозоло[1,5-а]пиримидин-7-олом, как показано ниже.



пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он

пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол

[00295] Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению могут быть изображены в виде разных таутомеров. Также следует понимать, что если соединения имеют таутомерные формы, то предполагается, что все таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения, и указание названия соединения не исключает какую-либо таутомерную форму. Следует понимать, что определенные таутомеры могут иметь повышенную активность по сравнению с остальными.

Синтез пиразолопиримидиновых и триазолопиримидиновых соединений

[00296] В настоящем изобретении предложены способы синтеза соединений согласно любой из формул, описанных в настоящем документе. В настоящем изобретении также подробно описаны способы синтеза различных описанных соединений согласно настоящему изобретению в соответствии со следующими схемами, а также предложены примеры конкретных соединений, такие как показано в разделе примеров.

[00297] Если в описании композиции описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты, то предполагается, что указанные композиции также состоять по существу из или состоят из указанных компонентов. Аналогично, если способы или процессы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные стадии способа, то указанные способы также состоят по существу из или состоят из указанных стадий способа. Кроме того, следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не важен, если при этом изобретение может быть реализовано. Кроме того, две или более стадий или действий могут быть проведены одновременно.

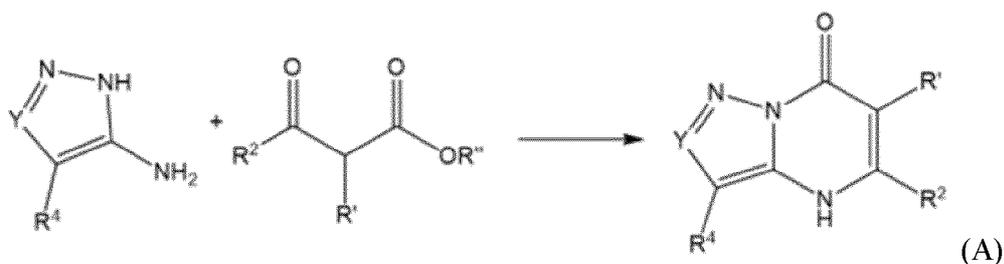
[00298] Способы синтеза согласно изобретению допускают применение разнообразных функциональных групп, таким образом, можно использовать различные замещенные исходные вещества. В способах, в общем случае, целевое конечное соединение получают в завершении или практически в завершении способа в целом, хотя в некоторых случаях может

быть целесообразным дальнейшее превращение соединения в фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сложный эфир или пролекарство.

[00299] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены различными способами с использованием коммерчески доступных исходных веществ, соединений, известных из литературных источников, или из легко доступных промежуточных соединений, при помощи стандартных способов синтеза и процедур, как известных специалистам в данной области техники, так и очевидных для специалистов с учетом приведенной в настоящем документе информации. Стандартные способы синтеза и получения органических молекул и превращения и обработки функциональных групп можно найти в соответствующей научной литературе или в общепринятых справочниках по данной области техники. Если не ограничиваться каким-либо одним или несколькими источниками, то классические работы, такие как Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5^e издание, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^e издание, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ред., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылок, являются часто используемыми и общепринятыми справочниками по органическому синтезу, известными специалистам в данной области техники. Последующее описание способов синтеза предназначено для иллюстрации, но не ограничения, общих способов получения соединений согласно настоящему изобретению.

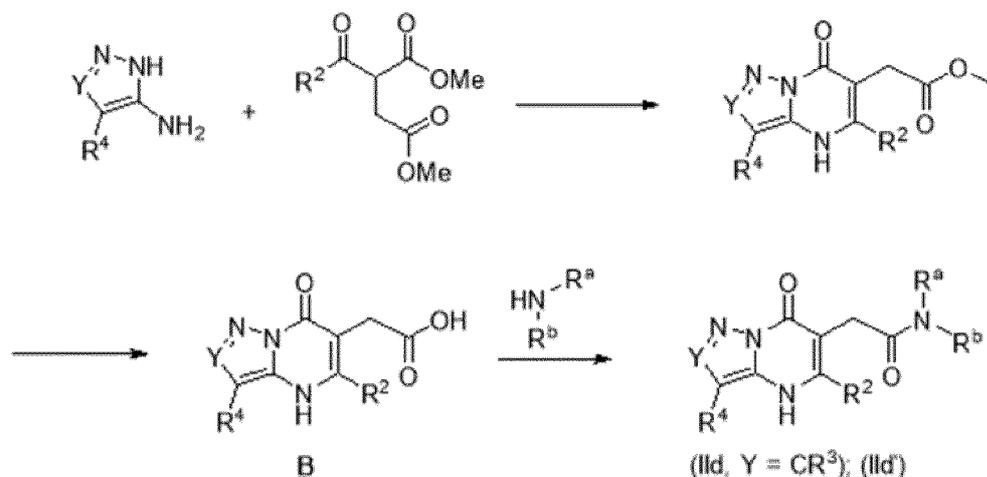
[00300] Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со способами, проиллюстрированными ниже на схемах 1, 2, 3 и 4.

Схема 1



[00301] На схеме 1 показан синтез соединения формулы (A), которое может представлять собой соединение формулы (I), где Y может представлять собой CR³ (формула IA), или Y может представлять собой N (формула IA'), R¹ представляет собой R¹, а R¹, R², R³ и R⁴ имеют определения, включенные в формулу I (см., например, пример 5), или может представлять собой промежуточное соединение, из которого в последующих реакциях может быть получено соединение формулы I (например, R¹ может представлять собой -C(=O)OMe, -CH₂C(=O)Me (см. примеры 1 или 2), водород (см. примеры 3 или 12)). R^{''} представляет собой, например, метил или этил. Замещенные аминопиразолы или аминотриазолы, многие из которых коммерчески доступны или могут быть получены в результате взаимодействия бета-кетоамида с соответствующим замещенным гидразидом или другими химическими способами, известными специалисту в данной области техники, можно конденсировать с соответствующим замещенным сложным бета-кетоефиром с получением соединений A, включая соединения формулы (I).

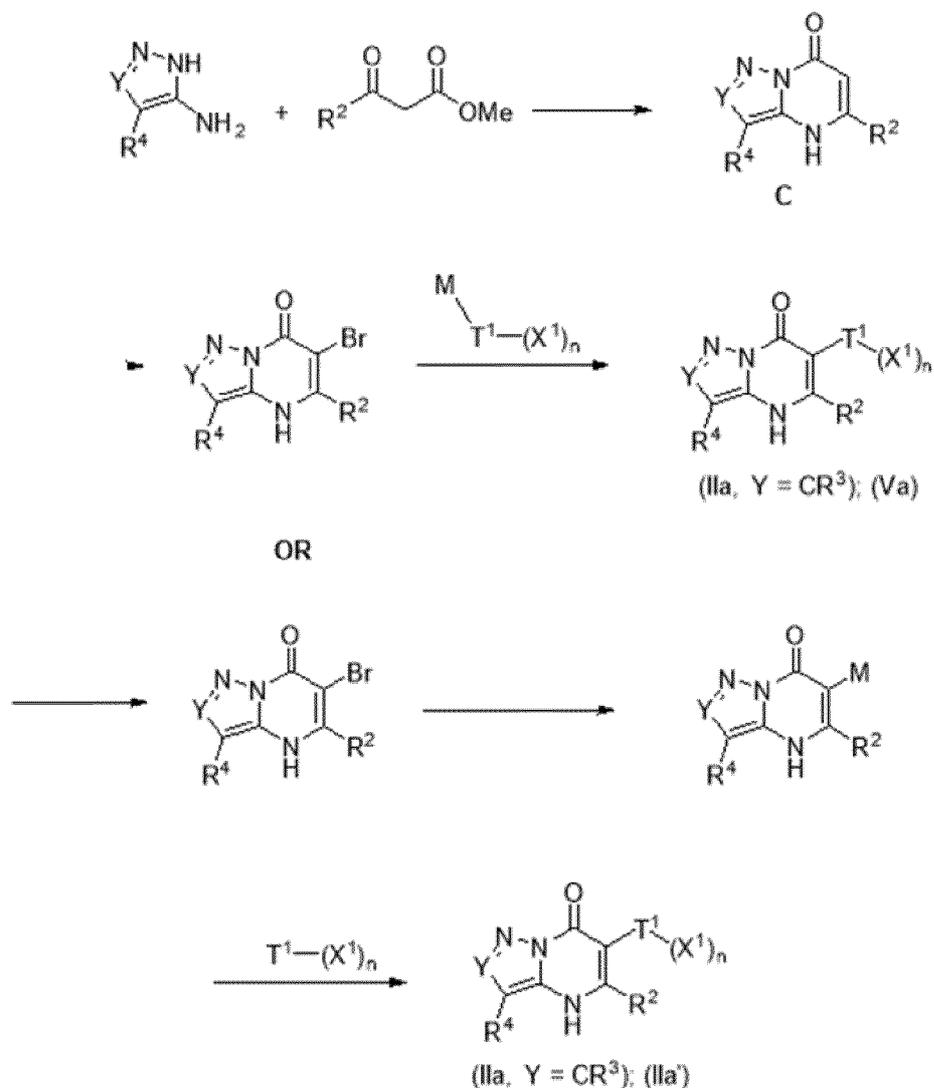
Схема 2



[00302] На схеме 2 показан синтез пиразолопиримидинов формулы (IIId) и триазолопиримидинов формулы (IIId'), где Y, R², R⁴, R^a и R^b имеют определения, включенные в формулу (I). Аминопиразол или аминотриазол можно конденсировать с соответствующим сложным бета-кетоефиром, например, с диметил-2-ацетилсукцинатом, с получением сложного эфира (например, R¹ на приведенной выше схеме 1 = CH₂C(=O)OMe, см. пример 2), который затем омыляют с получением кислоты (соединение B). Затем можно проводить сочетание кислоты с группой NR^aR^b с получением соединений формулы (IIId) или (IIId'). Соединения формулы (IIId) или (IIId') могут быть синтезированы аналогичным способом с использованием в

качестве исходного соединения сложного бета-кетозфира, такого как диметил-2-ацетилмалонат (например, схема 1, где $R^1 = C(=O)OMe$, см. пример 1).

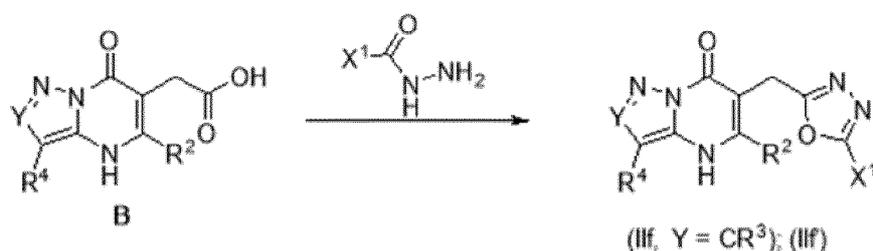
Схема 3



[00303] На схеме 3 показан синтез некоторых пиразолопиримидинов формулы (IIa) или триазолопиримидинов формулы (IIa'), где Y , R^2 , R^4 , T^1 и X^1 имеют определения, включенные в формуле (I). Аминопиразол или аминотриазол можно конденсировать с подходящим сложным бета-кетозфиром с получением соединения **C** (например, схема 1, где R^1 представляет собой H), сложного эфира, который затем bromируют (например, согласно примеру 3, соответствующее йодсодержащее соединение получено согласно примеру 4). Затем можно встраивать группу T^1-X^1 в катализируемой металлом реакции перекрестного сочетания с

группой M-T¹-X¹ с получением соединений формулы (IIa) или (IIa'). В качестве альтернативы, бромированное промежуточное соединение может быть превращено в металлизированный нуклеофил, который затем подвергают взаимодействию с электрофильной группой T¹-X¹ с получением соединений формулы (IIa) или (IIa'). «M» относится к металлическим функциональным группам, таким как B(OH)₂, Sn(алкил)₃, Si(алкил)₃, MgBr, Li, CuLi, ZnCl и т.д. Конкретные взаимодействия, где R¹ представляет собой Br, приведены в примере 3, а где R¹ представляет собой йод, приведены в примерах 4, 10 и 12.

Схема 4

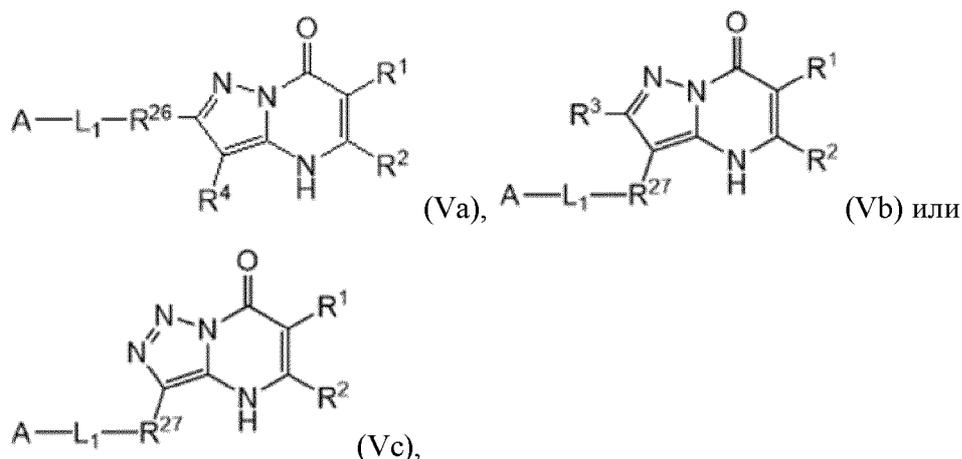


[00304] На схеме 4 показан синтез соединений формулы (IIe) и (IIe') из кислотного соединения В (см. схему 2). Соединение В можно обрабатывать подходящим гидразидом, например, ацетилгидразидом, с получением соединений формулы (IIe) или (IIe') (см. примеры 2 и 17). Соединения формулы (IIe) и (IIe') могут быть синтезированы аналогичным способом с использованием в качестве исходного соединения кислоты, полученной в результате взаимодействия 4-фенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-амина со сложным бета-кетозэфиром, таким как диметил-2-ацетилмалонат (см. примеры 1 и 17). Дополнительные способы получения соединений формулы (I) приведены ниже в примерах 1-19.

[00305] Соединения согласно изобретению также можно применять для получения протеолиз-таргетированных химер (PROTAC), где конъюгаты согласно изобретению конъюгированы с лигандом, который связывает убиквитинлигазу Е3 через подходящий линкер. Например, соединение формулы I может быть модифицировано по положению заместителя R³ или R⁴ с получением линкера, который может взаимодействовать с подходящим лигандом и связывать его. Таким образом, в одном из вариантов реализации предложен конъюгат, содержащий соединение согласно изобретению, который связывает сGAS, связанный с лигандом Е3 убиквитинлигазы, где полученный конъюгат связывается как с убиквитинлигазой Е3, так и с сGAS. Это приводит к связыванию убиквитина с белком сGAS посредством убиквитинлигазы Е3. Затем полученный модифицированный сGAS

обрабатывается клеткой, что приводит к разрушению белка. Подходящие лиганды, которые связывают E3 убиквитинлигазу, и подходящие линкеры, а также способы получения указанных конъюгатов хорошо известны специалистам в данной области техники. См., например, Collins et al., *Biochemical Journal* 2017, 474:1127-1147; Bondeson, et al., *Nature Chemical Biology* 2015, 11:611-617; и Toure and Crews, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55:2-10.

[00306] Таким образом, предложены конъюгаты, содержащие соединения согласно изобретению, связанные с подходящим лигандом. В одном из вариантов реализации соединения формулы I могут быть модифицированы путем замены или модификации заместителя R³ или R⁴, например, в соединениях формулы IA, или путем замены или модификации заместителя R⁴ в соединениях формулы IA', для обеспечения подходящего заместителя, содержащего реакционноспособную группу, которая может связываться с подходящим линкером. В некоторых вариантах реализации реакционноспособная группа содержит подходящую гидроксигруппу или аминогруппу (например, заместитель R³ или R⁴ или его модифицированный вариант, содержащий терминальный -OH, -NH₂, C(=O)NH₂ и т.д.), которая способна взаимодействовать с подходящим линкером. В одном из вариантов реализации соединения формулы I могут быть модифицированы путем замены или модификации заместителя R³ или R⁴, например, в соединениях формулы IA, или путем замены или модификации заместителя R⁴ в соединениях формулы IA', для обеспечения подходящего заместителя, связанного с линкерным фрагментом, где указанный линкерный фрагмент содержит реакционноспособную группу, которая может связываться с подходящим лигандом. В одном из вариантов реализации соединения формулы I могут быть модифицированы путем замены или модификации заместителя R³ или R⁴, например, в соединениях формулы IA, или путем замены или модификации заместителя R⁴ в соединениях формулы IA', для обеспечения подходящего заместителя, связанного с линкерным фрагментом, где указанный линкерный фрагмент связан с подходящим лигандом. В одном из вариантов реализации лиганд связывает E3 убиквитинлигазу. В некоторых вариантах реализации E3 убиквитинлигаза представляет собой MDM2, cIAP1, CRBN или VHL. В одном из вариантов реализации модифицированное соединение согласно изобретению представляет собой соединение формулы (Va), формулы (Vb) или формулы (Vc):



или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат. В указанных формулах А представляет собой лиганд ЕЗ убиквитинлигазы; L₁ представляет собой подходящий линкер, R²⁶ представляет собой подходящий R³ или модифицированный вариант или заменитель R³ (как определено в формуле I), а R²⁷ представляет собой подходящий R⁴ или модифицированный вариант или заменитель R⁴ (как определено в формуле I); а R¹, R², R³ и R⁴ такие, как определено для соединений формулы (I).

Способы

[00307] Фраза «состояние, опосредованное путем cGAS/STING» в настоящем документе включает аутоиммунные, воспалительные и нейродегенеративные состояния. Например, аутоиммунное нарушение выбрано из заболевания, которое может представлять собой интерферопатию I типа (например, синдром Айкарди-Гутьерес, синдром Шегрена, синдром Синглтона-Мертена, протеасома-ассоциированный аутовоспалительный синдром, SAVI (STING-ассоциированная васкулопатия, проявляющаяся в младенчестве), синдром CANDLE, ознобленную волчанку, системную красную волчанку, спондилоэнхондродисплазию, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунный миокардит, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную тромбоцитопению, псориаз, диабет 1 типа или диабет 2 типа. Например, воспалительное нарушение выбрано из атеросклероза, дерматомиозита, ССВО, сепсиса, септического шока, целиакии, интерстициального цистита, отторжения трансплантата, воспалительной болезни кишечника (язвенный колит, болезнь

Крона), возрастной макулярной дегенерации, IgA-нефропатии, гломерулонефрита, васкулита, полимиозита или болезни Вегенера.

[00308] Соединение согласно изобретению, такое как описано в настоящем документе, может подходить для лечения ряда заболеваний, при которых модуляция пути cGAS/STING может обеспечивать терапевтическое благоприятное действие. Согласно некоторым аспектам соединение согласно изобретению ингибирует путь cGAS/STING и может подходить для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), сепсиса, септического шока, атеросклероза, целиакии, дерматомиозита, склеродермии, интерстициального цистита, отторжения трансплантата (например, болезни «трансплантат против хозяина»), синдрома Айкарди-Гутьерес, синдрома прогерии Хатчинсона-Гилфорда, синдрома Синглтона-Мертена, протеасома-ассоциированного аутовоспалительного синдрома, SAVI (STING-ассоциированной васкулопатии, проявляющейся в младенчестве), синдрома CANDLE (хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры, Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature), ознобленной волчанки, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, болезни Вегенера, воспалительной болезни кишечника (например, язвенного колита, болезни Крона), идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, тромботической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной тромбоцитопении, рассеянного склероза, псориаза, IgA-нефропатии, IgM-полинейропатий, гломерулонефрита, аутоиммунного миокардита, тяжелой миастении, васкулита, диабета 1 типа, диабета 2 типа, синдрома Шегрена, X-сцепленного сетчатого нарушения пигментации, полимиозита, спондилоэнхондродисплазии, возрастной макулярной дегенерации, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. В некоторых вариантах реализации соединения согласно изобретению подходят для лечения синдрома Айкарди-Гутьерес, X-сцепленного сетчатого нарушения пигментации, дерматомиозита, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, рассеянного склероза или диабета I типа или II типа.

[00309] В настоящем документе «способ лечения» или «лечение» описывает ведение субъекта-млекопитающего (например, пациента-человека) или уход за ним для борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением и включает введение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или фармацевтически приемлемого гидрата для облегчения симптомов

или осложнений заболевания, состояния или нарушения или для устранения заболевания, состояния или нарушения. Термин «лечить» может также включать обработку клетки *in vitro* или лечение в животной модели.

[00310] Соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат также можно применять для предупреждения заболевания, состояния или нарушения или для выявления подходящих кандидатов для таких задач. В настоящем документе «предупреждение» или «предупреждать» описывает ослабление симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения или недопущение их появления.

[00311] Предполагается, что в настоящем документе термин «облегчение» описывает процесс, в результате которого снижается тяжесть признака или симптома нарушения. Важно отметить, облегчение признака или симптома может происходить без его устранения. В предпочтительном варианте реализации введение фармацевтических композиций согласно изобретению приводит к устранению признака или симптома, тем не менее, устранение не является обязательным требованием. Как ожидается, эффективные дозировки должны снижать тяжесть признака или симптома. Например, признак или симптом нарушения, такого как аутоиммунное, воспалительное или нейродегенеративное заболевание, которое может возникать на нескольких участках, облегчается, если тяжесть заболевания снижается по меньшей мере на одном из нескольких участков.

[00312] Соединения согласно настоящему изобретению могут ингибировать путь cGAS/STING, и, соответственно, согласно одному из аспектов изобретения определенные соединения, описанные в настоящем документе, являются потенциальными средствами для лечения или предупреждения определенных состояний и заболеваний. В настоящем изобретении предложены способы лечения состояний и заболеваний, где на течение состояния или заболевания может влиять путь cGAS/STING. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, метаболита, сольвата, гидрата или стереоизомера.

[00313] В настоящем изобретении предложен способ ингибирования пути cGAS/STING в клетке, включающий приведение клетки в контакт с одним или более соединениями или композициями согласно настоящему изобретению.

[00314] В настоящем изобретении также предложен способ лечения состояния, опосредованного путем cGAS/STING, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации состояние, опосредованное путем cGAS/STING, представляет собой аутоиммунное, воспалительное или нейродегенеративное состояние или рак (см. Rayburn, E. R. et al., Mol Cell Pharmacol. 2009; 1(1): 29–43, и Urbanska, A.M. et al., Cell Biochem Biophys. 2015 Jul;72(3):757-69).

[00315] В настоящем изобретении также предложен способ ингибирования выработки интерферонов I типа, опосредованной путем cGAS/STING, включающий: введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению. Путь cGAS/STING обнаружения цитозольной ДНК в настоящем документе включает следующие белки: SAMHD1, ДНКазу II, STAT1, STAT2, TREX1, ENPP1, cGAS, STING, IRF3, IRF7, TBK1, IKK и NF-κB. Указанный способ можно проводить *in vitro*, в клетке или в организме (например, человека).

[00316] В настоящем изобретении также предложен способ лечения заболевания, опосредованного интерфероном типа I, у субъекта, включающий: введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению.

[00317] В настоящем изобретении также предложен способ ингибирования выработки цитокинов в клетке, включающий: приведение клетки в контакт с одним или более соединениями или композициями согласно настоящему изобретению.

[00318] В настоящем изобретении также предложен способ лечения заболевания, опосредованного цитокинами, у субъекта, включающий: введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению.

[00319] В настоящем изобретении также предложен способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, включающий: введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации аутоиммунное

заболевание может представлять собой интерферопатию I типа (например, синдром Айкарди-Гутьерес, синдром Шегрена, синдром Синглтона-Мертена, протеасома-ассоциированный аутовоспалительный синдром, SAVI (STING-ассоциированная васкулопатия, проявляющаяся в младенчестве), синдром CANDLE, ознобленную волчанку, системную красную волчанку, спондилоэнхондродисплазию, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунный миокардит, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную тромбоцитопению, псориаз, диабет 1 типа или диабет 2 типа.

[00320] В настоящем изобретении также предложен способ лечения воспалительного заболевания у субъекта, включающий: введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению. Например, воспалительное заболевание может представлять собой атеросклероз, дерматомиозит, ССВО, сепсис, септический шок, целиакию, интерстициальный цистит, отторжение трансплантата, воспалительную болезнь кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), возрастную макулярную дегенерацию, IgA-нефропатию, гломерулонефрит, васкулит, полимиозит или болезнь Вегенера.

[00321] В настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения нейродегенеративных заболеваний у субъекта, включающий: введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению. Например, нейродегенеративное заболевание может представлять собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, IgM-полинейропатии или тяжелую миастению.

[00322] Соединения согласно изобретению также можно применять в комбинации с дополнительными агентами для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Ингибиторы Янус-киназы (ингибиторы Jak) включают ингибиторы Jak1, Jak2, Jak3 или Tyk2 или соединения, которые ингибируют любые их комбинации, включая ингибиторы Jak1/2. Ингибиторы Jak могут блокировать опосредованную цитокинами сигнальную систему по пути JAK-STAT и были разработаны для лечения ряда воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Например, тофацитиниб представляет собой одобренный ингибитор Jak1 и Jak3, который применяют для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита и язвенного колита; барицитиниб представляет собой ингибитор Jak1 и Jak2, одобренный в Европе и

применяемый для лечения ревматоидного артрита; филготиниб представляет собой ингибитор Jak1, разработанный для лечения ревматоидного артрита и болезни Крона.

[00323] В настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно изобретению в комбинации с ингибитором Янус-киназы (Jak), включая ингибитор Jak1, Jak2, Jak3 или Тук2 или соединение, ингибирующее любые их комбинации. В некоторых вариантах реализации ингибитор Jak представляет собой ингибитор Jak1/2. В некоторых вариантах реализации ингибитор Jak выбран из группы, состоящей из руксолитиниба, тофацитиниба, оклацитиниба, барицитиниба, филготиниба, гандотиниба, итацитиниба, лестауртиниба, момелотиниба, пакритиниба, упадацитиниба, пефицитиниба, федратиниба, децернотиниба, цердулатиниба, тазоцитиниба, PF-04965842, PF-06651600, PF-06700841, PF-06263276, BMS-986165, BMS-911543, AZD1480, AZD4205, AT9283, CHZ868 и TD-1473. В одном из вариантов реализации заболевание выбрано из группы, состоящей из ССВО, сепсиса, септического шока, атеросклероза, целиакии, дерматомиозита, склеродермии, интерстициального цистита, отторжения трансплантата (например, болезни «трансплантат против хозяина»), синдрома Айкарди-Гутьерес, синдрома прогерии Хатчинсона-Гилфорда, синдрома Синглтона-Мертена, протеасома-ассоциированного аутовоспалительного синдрома, SAVI, синдрома CANDLE, ознобленной волчанки, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, болезни Вегенера, воспалительной болезни кишечника (например, язвенного колита, болезни Крона), идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, тромботической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной тромбоцитопении, рассеянного склероза, псориаза, IgA-нефропатии, IgM-полинейропатий, гломерулонефрита, аутоиммунного миокардита, тяжелой миастении, васкулита, диабета 1 типа, диабета 2 типа, синдрома Шегрена, X-сцепленного сетчатого нарушения пигментации, полимиозита, спондилоэнхондродисплазии, возрастной макулярной дегенерации, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. В некоторых вариантах реализации соединения согласно изобретению в комбинации с ингибитором Jak подходят для лечения синдрома Айкарди-Гутьерес, X-сцепленного сетчатого нарушения пигментации, дерматомиозита, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, рассеянного склероза или диабета I типа или II типа.

[00324] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для ингибирования пути cGAS/STING в клетке.

[00325] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для лечения состояния, опосредованного путем cGAS/STING.

[00326] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для ингибирования выработки интерферона I типа, опосредованной путем cGAS/STING, в клетке.

[00327] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для лечения заболевания, опосредованного выработкой интерферона I типа.

[00328] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для ингибирования выработки цитокинов в клетке.

[00329] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для лечения состояния, опосредованного путем cGAS/STING.

[00330] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для лечения аутоиммунного заболевания. В некоторых вариантах реализации аутоиммунное заболевание может представлять собой интерферопатию I типа (например, синдром Айкарди-Гутьерес, синдром Шегрена, синдром Синглтона-Мертена, протеасома-ассоциированный аутовоспалительный синдром, SAVI (STING-ассоциированная васкулопатия, проявляющаяся в младенчестве), синдром CANDLE, ознобленную волчанку, системную красную волчанку, спондилоэнхондродисплазию, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунный миокардит, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную тромбоцитопению, псориаз, диабет 1 типа или диабет 2 типа.

[00331] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для лечения воспалительного заболевания. Например, воспалительное заболевание может представлять собой атеросклероз, дерматомиозит, ССВО, сепсис, септический шок, целиакию, интерстициальный цистит, отторжение трансплантата, воспалительную болезнь кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), возрастную макулярную дегенерацию, IgA-нефропатию, гломерулонефрит, васкулит, полимиозит или болезнь Вегенера.

[00332] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для лечения нейродегенеративного заболевания. Например, нейродегенеративное заболевание может представлять собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, IgM-полинейропатии или тяжелую миастению.

[00333] В настоящем изобретении дополнительно предложено одно или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для применения для ингибирования пути cGAS/STING в клетке.

[00334] В настоящем изобретении дополнительно предложено одно или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для применения для лечения состояния, опосредованного путем cGAS/STING.

[00335] В настоящем изобретении дополнительно предложено одно или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для применения для ингибирования выработки интерферона I типа, опосредованной путем cGAS/STING, в клетке.

[00336] В настоящем изобретении дополнительно предложено одно или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для применения для лечения заболевания, опосредованного интерфероном I типа.

[00337] В настоящем изобретении дополнительно предложено одно или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для применения для ингибирования выработки цитоцинов в клетке.

[00338] В настоящем изобретении дополнительно предложено одно или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для применения для лечения состояния, опосредованного путем cGAS/STING.

[00339] В настоящем изобретении дополнительно предложено одно или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для применения для лечения аутоиммунного заболевания, такого как описано в настоящем документе.

[00340] В настоящем изобретении дополнительно предложено одно или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для применения для лечения воспалительного заболевания, такого как описано в настоящем документе.

[00341] В настоящем изобретении дополнительно предложено одно или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для применения для лечения нейродегенеративного заболевания, такого как описано в настоящем документе.

[00342] Любые одно или более соединений или композиций для применения, описанного выше, могут быть предназначены для применения в комбинации с ингибитором Янус-киназы (Jak), таким как описано в настоящем документе.

[00343] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для ингибирования пути cGAS/STING в клетке.

[00344] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения состояния, опосредованного путем cGAS/STING.

[00345] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для ингибирования выработки интерферона I типа в клетке.

[00346] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного интерфероном I типа.

[00347] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для ингибирования выработки цитокинов в клетке.

[00348] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения состояния, опосредованного цитокинами.

[00349] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения аутоиммунного заболевания, такого как описано в настоящем документе.

[00350] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания, такого как описано в настоящем документе.

[00351] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения нейродегенеративного заболевания, такого как описано в настоящем документе.

[00352] В настоящем изобретении дополнительно предложено применение одного или более соединений или композиций согласно настоящему изобретению в комбинации с ингибитором Янус-киназы (Jak), включая ингибитор Jak1, Jak2, Jak3 или Tyk2 или соединение, которое ингибирует любые их комбинации, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из ССВО, сепсиса, септического шока, атеросклероза, целиакии, дерматомиозита, склеродермии, интерстициального цистита, отторжения трансплантата (например, болезни «трансплантат против хозяина»), синдрома Айкарди-Гутьерес, синдрома прогерии Хатчинсона-Гилфорда, синдрома Синглтона-Мертена, протеасома-ассоциированного аутовоспалительного синдрома, SAVI, синдрома CANDLE, ознобленной волчанки, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, болезни Вегенера, воспалительной болезни кишечника (например, язвенного колита, болезни Крона), идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, тромботической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной тромбоцитопении, рассеянного склероза, псориаза, IgA-нефропатии, IgM-полинейропатий, гломерулонефрита, аутоиммунного миокардита, тяжелой миастении, васкулита, диабета 1 типа, диабета 2 типа, синдрома Шегрена, X-сцепленного сетчатого нарушения пигментации, полимиозита,

спондилоэнхондродисплазии, возрастной макулярной дегенерации, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. В некоторых вариантах реализации ингибитор Jak представляет собой ингибитор Jak1/2. В некоторых вариантах реализации ингибитор Jak выбран из группы, состоящей из руксолитиниба, тофацитиниба, оклацитиниба, барицитиниба, филготиниба, гандотиниба, итацитиниба, лестауртиниба, момелотиниба, пакритиниба, упадацитиниба, пефицитиниба, федратиниба, децернотиниба, цердулатиниба, тазоцитиниба, PF-04965842, PF-06651600, PF-06700841, PF-06263276, BMS-986165, BMS-911543, AZD1480, AZD4205, AT9283, CHZ868 и TD-1473.

[00353] Активность любого из соединений, описанных в настоящем документе, в отношении cGAS может быть определена после проведения взаимодействия соединения в подходящей буферной среде с ДНК-активированным cGAS в присутствии АТФ и ГТФ. Затем активность антагониста может быть количественно определена путем измерения уровня АТФ и/или ГТФ, оставшегося после остановки реакции. Последовательность человеческого cGAS, кодирующую

аминокислоты

155-522

(DAAPGASKLRVLEKLLSRDDISTAAGMVKGVVDHLLLRLKCDSAFRGVGLLNTGSYY
EHVKISAPNEFDVMFKLEVPRIQLEEYSNTRAYYFVKFKRNPKENPLSQFLEGEILSASKMLS
KFRKIIKKEEINDIKDTDVIMKRKRGGSPAVTLLISEKISVDITLALESKSSWPASTQEGLRIQN
WLSAKVRKQLRLKPFYLVPKHAKENGNGFQEETWRLSFSHIEKEILNNHGKSKTCCENKEEK
CCRKDCLKMKYLLQLKERFKDKKHLDFSSYHVKTAFHVVCTQNPQDSQWDRKDLGL
CFDNCVITYFLQCLRTEKLENYFIPEFNLFSSNLIDKRSKEFLTKQIEYERNNEFPVFDEF, SEQ
ID No. 1) можно клонировать в экспрессионную плазмиду для создания конструкта, содержащего коды для соответствующих белков и меток (например, метка гексагистидина, связывающий мальтозу химерный белок и отщепляемый линкер), перед последовательностью cGAS. Затем можно экспрессировать и очищать белок стандартными способами.

[00354] Активность любого из соединений, описанных в настоящем документе, в отношении ингибирования пути cGAS/STING также может быть определена путем измерения изменений сигнатуры интерферона I типа, возникающих в результате введения соединения(-ий).

[00355] Можно получать препараты возможных агонистов cGAS, например, пирозолопиримидиновых соединений, описанных в настоящем документе, для взаимодействия, в подходящей буферной среде, с ДНК-активированным cGAS в присутствии

АТФ и ГТФ. Затем активность антагониста может быть количественно определена путем измерения уровня АТФ и/или ГТФ, оставшегося после остановки реакции.

[00356] Для оценки способности соединений согласно изобретению ингибировать путь cGAS/STING можно использовать клеточные исследования. Клетки, экспрессирующие репортер на основе люциферазы, который связан с активацией IRF-3, применяют для определения зависимости ответа от концентрации соединения. Указанное исследование описано в Vincent et al., Nature Communications 2017, 8(1):750, doi: 10.1038/s41467-017-00833-9.

[00357] Клеточное исследование можно использовать для оценки способности соединений согласно изобретению ингибировать выработку цитокинов. Макрофаги костного мозга, собранные у мышей, можно использовать для определения зависимости ответа от концентрации соединения.

Фармацевтические композиции

[00358] В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение любой из формул, описанных в настоящем документе, в комбинации по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем.

[00359] «Фармацевтическая композиция» представляет собой состав, содержащий соединения согласно настоящему изобретению в форме, подходящей для введения субъекту. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция представляет собой нефасованную или стандартную лекарственную форму. Стандартная лекарственная форма представляет собой любую из разнообразных форм, включая, например, капсулу, в.в. капельницу, таблетку, одноцилиндровый насос для ингалятора аэрозолей или пробирку. Количество активного ингредиента (например, состава описанного соединения или его соли, гидрата, сольвата или изомера) в стандартной дозе композиции представляет собой эффективное количество и может быть различным в зависимости от конкретного применяемого способа лечения. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что иногда необходимо проводить стандартные изменения дозировки в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка также может зависеть от способа введения. Предполагаются разные способы, включая пероральный, внутрилегочный, ректальный, парентеральный, чрескожный, подкожный, внутривенный, внутримышечный,

интраперитонеальный, ингаляционный, трансбуккальный, подъязычный, внутривенный, интратекальный, интраназальный и т.д. Лекарственные формы для местного или чрескожного введения соединения согласно настоящему изобретению включают порошки, распыляемые составы, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляционные препараты. В одном из вариантов реализации активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми требуемыми консервантами, буферами или вытеснителями.

[00360] В настоящем документе фраза «фармацевтически приемлемый» относится к соединениям, анионам, катионам, материалам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательного медицинского обследования подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая избыточную токсичность, раздражение, аллергический ответ или другие проблемы или осложнения и имеют приемлемое отношение польза/риск.

[00361] «Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» обозначает вспомогательное вещество, которое подходит для получения фармацевтической композиции, которая в целом является безопасной, нетоксичной и не является нежелательной по биологическим или иным причинам, и включает вспомогательное вещество, приемлемое для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения у человека. «Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» при использовании в описании и формуле изобретения включает одно и более чем одно указанных вспомогательных веществ.

[00362] Фармацевтическую композицию согласно изобретению получают таким образом, чтобы она была совместима с предполагаемым способом введения. Примеры способов введения включают парентеральное, например, внутривенное, внутрикожное, подкожное, пероральное (например, ингаляционное), чрескожное (местное) и чресслизистое введение. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного введения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатообразующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования

тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. рН можно регулировать кислотами или основаниями, такими как хлороводородная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или многоразовые пробирки, изготовленные из стекла или пластика.

[00363] Соединение или фармацевтическую композицию согласно изобретению можно вводить субъекту множеством хорошо известных способов, используемых в настоящее время для химиотерапевтического лечения. Выбранная доза должна быть достаточной для обеспечения эффективного лечения, но не слишком высокой, чтобы не вызывать неприемлемые побочные эффекты. Профиль болезненного состояния и состояния здоровья пациента предпочтительно следует тщательно отслеживать во время лечения и в течение обоснованного периода времени после лечения.

[00364] Термин «терапевтически эффективное количество» в настоящем документе относится к количеству фармацевтического агента для лечения, облегчения или предупреждения выявленного заболевания или состояния или для обеспечения поддающегося обнаружению терапевтического или ингибирующего действия. Это действие может быть обнаружено любыми способами исследования, известными в данной области техники. Точное эффективное количество для субъекта зависит от массы тела, размера и состояния здоровья субъекта; природы и тяжести состояния; и выбора терапевтического средства или комбинации терапевтических средств для введения. Терапевтически эффективные количества для данного случая могут быть определены в рамках обычной экспериментальной работы с учетом навыков и знаний клинического врача.

[00365]

[00366] Для любого соединения можно проводить начальную оценку терапевтически эффективного количества в исследованиях клеточных культур, например, в опухолевых клетках, или в животных моделях, как правило, у крыс, мышей, кроликов, собак или свиней. Животную модель также можно использовать для определения подходящего диапазона концентраций и способа введения. Затем полученную информацию можно использовать для определения подходящих доз и способов введения для человека. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами в клеточных культурах или на экспериментальных животных, например, ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная для 50%

популяции) и LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции). Отношение доз, вызывающих токсический и терапевтический эффект, представляет собой терапевтический индекс и может быть выражено как отношение LD₅₀/ED₅₀. Предпочтительными являются фармацевтические композиции, имеющие более высокий терапевтический индекс. Дозировка может изменяться в указанном диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы, восприимчивости пациента и способа введения.

[00367] Дозировку и способ введения подбирают для обеспечения достаточного уровня активного(-ых) агента(-ов) или поддержания желаемого действия. Факторы, которые можно учитывать, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, массу тела и пол субъекта, рацион, продолжительность и частоту введения, комбинацию(-и) лекарственных средств, восприимчивости и переносимости/ответа на терапию. Фармацевтические композиции долгосрочного действия можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю или раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и уровня клиренса конкретного состава.

[00368] Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения согласно настоящему изобретению, могут быть получены общеизвестным способом, например, традиционными способами смешения, растворения, гранулирования, дражирования, растирания, эмульгации, инкапсулирования, заключения в оболочку или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть получены традиционными способами с использованием одного или более фармацевтически приемлемых носителей, содержащих вспомогательные вещества и/или добавки, которые способствуют обработке активных соединений в препараты, которые подходят для фармацевтического применения. Соответствующий состав, безусловно, зависит от выбранного способа введения.

[00369] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (если они растворимы в воде) или дисперсии и стерильные порошки для немедленного получения стерильных инъекционных растворов или дисперсий. В случае внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Stomphor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) или фосфатный буферный раствор (ФБР). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и достаточно текучей, чтобы ее можно было легко использовать в шприце. Она должна быть стабильной в условиях получения и хранения и защищена от загрязнения

микроорганизмами, такими как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой растворитель или диспергирующую среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.д.) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с использованием покрытия, такого как лецитин, путем сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсии и использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и т.д. Во многих случаях в композицию предпочтительно следует включать изотонические агенты, например сахара, полиспирты, такие как маннит и сорбит, и хлорид натрия. Долгосрочное всасывание инъекционных композиций может быть обеспечено путем включения в композицию агента, который задерживает всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

[00370] Стерильные инъекционные растворы могут быть получены путем введения требуемого количества активного соединения в соответствующий растворитель совместно с одним из ингредиентов, перечисленных выше, или с их комбинацией, и при необходимости последующей стерилизации фильтрованием. В общем случае, дисперсии получают путем введения активного соединения в стерильный наполнитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из числа указанных выше. Способами получения стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов являются вакуумная сушка и лиофилизация, которые приводят к получению порошка активного ингредиента и каких-либо других желательных ингредиентов из раствора, предварительно стерилизованного фильтрацией.

[00371] Как правило, соединение согласно изобретению вводят в терапевтически эффективных количествах в соответствии с любым из привычных и приемлемых режимов, известных в данной области техники, отдельно или в комбинации с одним или более терапевтическими агентами. Терапевтически эффективное количество может изменяться в широких рамках в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, активности используемого соединения и других факторов. Терапевтические количества или дозы также могут изменяться в зависимости от способа введения, а также от возможного совместного применения с другими агентами.

[00372] При улучшении состояния субъекта, при необходимости, можно вводить поддерживающую дозу соединения, композиции или комбинации согласно настоящему изобретению. Впоследствии дозировку или частоту введения или оба этих параметра можно снижать в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние, а когда симптомы облегчаются до желаемого уровня, лечение следует прекратить. Тем не менее, в долгосрочной перспективе субъекту может потребоваться периодическое лечение в случае повторного появления каких-либо симптомов заболевания.

[00373] Следует понимать, тем не менее, что общее используемое ежедневное количество соединений и композиций согласно настоящей заявке определяется лечащим врачом по результатам тщательного медицинского обследования. Конкретная ингибирующая доза для любого конкретного пациента зависит от множества факторов, включая нарушение, подвергающееся лечению, и тяжесть нарушения; активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением; и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

[00374] Термин «фармацевтическая комбинация» в настоящем документе обозначает продукт, получаемый в результате смешения или объединения более чем одного активного ингредиента, и включает фиксированные и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, соединение согласно изобретению и используемый совместно с ним агент, вводят пациенту одновременно в составе единой формы или дозировки. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, соединение согласно изобретению и используемый совместно с ним агент, вводят пациенту в составе отдельных форм одновременно, совместно или последовательно в отсутствие каких-либо конкретных временных ограничений, где указанное введение обеспечивает терапевтически эффективный уровень двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, к введению трех или более активных ингредиентов.

[00375] Пероральные композиции в общем случае включают инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые

капсулы или спрессованы в таблетки. Для перорального терапевтического введения активное соединение может быть включено в состав совместно с наполнителями и применяться в форме таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также могут быть получены с использованием жидкого носителя для использования в качестве жидкости для полоскания рта, где соединение в жидком носителе применяют перорально, а затем промывают полость рта и сплевывают или проглатывают. Фармацевтически совместимые связывающие агенты и/или вспомогательные вещества могут быть включены в состав композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.д. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений схожей природы: связывающее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Primogel или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или вкусоароматическую добавку, такую как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновая вкусоароматическая добавка.

[00376] Для введения путем ингаляции соединения доставляют в форме распыляемого аэрозоля из находящегося под давлением контейнера или дозирующего устройства, который(-ое) содержит подходящий вытеснитель, например, газ, такой как диоксид углерода, или из небулайзера.

[00377] Системное введение также можно проводить с использованием чресслизистых или чрескожных средств. В случае чресслизистого или чрескожного введения в составе используют агенты, повышающие проницаемость, подходящие для барьера, через который необходимо проникнуть. Указанные агенты, повышающие проницаемость, общеизвестны в данной области техники и включают, например, в случае чресслизистого введения поверхностно-активные вещества, соли желчных кислот и производные фузидовой кислоты. Чресслизистое введение можно проводить с использованием интраназальных распыляемых составов или суппозитория. В случае чрескожного введения активные соединения включают в состав мазей, бальзамов, гелей или кремов, общеизвестных в данной области техники.

[00378] Можно получать препараты активных соединений совместно с фармацевтически приемлемыми носителями, которые защищают соединение от быстрого выведения из организма, такими как состав с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и

микроинкапсулированные системы доставки. Можно применять биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы получения таких составов известны специалистам в данной области техники. Липосомные суспензии (включая липосомы, содержащие моноклональные антитела к вирусным антигенам, действующие на инфицированные клетки) также можно применять в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены согласно способам, известным специалистам в данной области техники, например, таким как описано в патенте США №4522811.

[00379] Предпочтительно пероральные или парентеральные композиции следует получать в стандартной лекарственной форме для простоты введения и однородности дозировки. Стандартная лекарственная форма в настоящем документе относится к физически дискретным формам, подходящим для использования в качестве стандартных дозировок у субъекта, которого лечат; при этом каждая форма содержит предварительно определенное количество активного соединения, которое согласно вычислениям должно обеспечивать целевой терапевтический эффект, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Требования к стандартным лекарственным формам согласно изобретению диктуются и напрямую зависят от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, которого требуется достичь.

[00380] В терапевтических применениях дозировки фармацевтических композиций, применяемых в соответствии с изобретением, могут быть различными в зависимости от агента, возраста, массы тела и клинического состояния принимающего их пациента, а также опыта и суждений лечащего или практикующего врача, проводящего терапию, а также других факторов, влияющих на выбор дозировки. В общем случае, доза должна быть достаточной для замедления и предпочтительно обращения вспять прогрессирования аутоиммунного, нейродегенеративного или воспалительного заболевания. Дозировки могут быть обеспечены в виде отдельной дозы, отдельных доз или непрерывной дозы (которые можно регулировать с учетом массы тела пациента в кг, площади поверхности тела в м² и возраста в годах). Эффективное количество фармацевтического агента представляет собой количество, которое обеспечивает объективно выявляемое улучшение, отмечаемое клиническим врачом или другим квалифицированным наблюдателем. В настоящем документе «эффективная

дозировка» относится к количеству активного соединения, которое обеспечивает целевой биологический эффект у субъекта или в клетке.

[00381] Фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или дозирующее устройство совместно с инструкциями по введению.

[00382] Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут образовывать соли. Все указанные формы также включены в объем заявленного изобретения.

[00383] В настоящем документе «фармацевтически приемлемые соли» относятся к производным соединения согласно настоящему изобретению, где исходное соединение модифицируют путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины, щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты, и т. д. Фармацевтически приемлемые соли включают традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, полученные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, указанные традиционные нетоксичные соли включают, но не ограничиваются ими, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфокислоты, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфокислоты, бензойной, бикарбоната, бисульфата, битартрата, борной, бромноватой, масляной, кальция, эдетата кальция, камзилата, угольной, хлорной, лимонная, клавулановой, дигидрохлорида, эдетовой, этандисульфокислоты, 1,2-этансульфокислоты, эстолата, эзилата, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликоллиларсаниловой, гексафторфосфорной, гексилрезорциновой, гидрабиаминовой, бромоводородной, хлороводородной, йодоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, йодной, изетионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфокислоты, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфокислоты, метилбромной, метилазотной, нафзилата, азотной, аммонийной соли N-метилглюкамина, 3-гидрокси-2-нафтойной, олеиновой, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропановой, салициловой, стеариновой, субуксусной, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, сульфосалициловой, сураминовой, дубильной, винной, толуолсульфокислоты, тозилата, триэтиодной, трифторуксусной и валериановой и обычных аминокислот, например, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и т. д.

[00384] Помимо фармацевтически приемлемых солей соединения и фармацевтически приемлемые соли, такие как описано в настоящем документе, могут представлять собой «фармацевтически приемлемые сольваты» или, если растворитель представляет собой воду, «фармацевтически приемлемые гидраты». Например, фармацевтически приемлемые сольваты могут быть получены, если молекулы растворителя встраиваются в кристаллическую решетку во время кристаллизации. Сольваты могут включать неводные растворители, такие как этанол, изопропанол, диметилсульфоксид, уксусная кислота, этаноламин и этилацетат, или могут включать воду в качестве растворителя, который встраивается в кристаллическую решетку. Сольваты, в которых растворитель, встраивающийся в кристаллическую решетку, представляет собой воду, как правило, называют «гидратами». Гидраты включают стехиометрические гидраты, а также композиции, содержащие разные количества воды. Изобретение включает все указанные сольваты или гидраты.

[00385] Следует понимать, что если описанное соединение или его соль обозначены при помощи названия или изображены на структуре, то соединение или соль, включая их сольваты или гидраты, могут существовать в кристаллических формах, некристаллических формах или в виде их смесей. Соединение или соль, или их сольваты или гидраты, также могут обладать полиморфизмом (т.е. способностью существовать в разных кристаллических формах). Эти разные кристаллические формы обычно называют «полиморфами». Следует понимать, что описанное соединение или его сольваты или гидраты, указанные при помощи названия или изображенные на структуре, также включают все полиморфы. Полиморфы имеют одинаковый химический состав, но отличаются упаковкой, геометрическим расположением и другими описательными свойствами кристаллического твердого состояния. Полиморфы могут иметь различные физические свойства, такие как плотность, форма, твердость, стабильность и свойства растворения. Полиморфы обычно имеют разные значения температуры плавления, ИК-спектры и дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции, которые могут быть использованы для их идентификации. Специалисту в данной области будет понятно, что разные полиморфы могут быть получены, например, путем изменения или регулирования условий, используемых во время кристаллизации или перекристаллизации соединений, описанных в настоящем документе.

[00386] Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли гексановой кислоты, циклопентанпропановой кислоты, виноградной кислоты, малоновой кислоты, 3-(4-гидроксибензоил)бензойной кислоты, коричной кислоты, 4-хлорбензолсульфо кислоты, 2-

нафталинсульфо кислоты, 4-толуолсульфо кислоты, камфорсульфо кислоты, 4-метилбицикло-[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновой кислоты, 3-фенилпропановой кислоты, триметилуксусной кислоты, трет-бутилуксусной кислоты, слизиной кислоты и т.д. В настоящее изобретение также включены соли, полученные либо в результате замены кислого протона, присутствующего в исходном соединении, на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочно-земельного металла или ион алюминия; или координации с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и т.д. Следует понимать, что в солевой форме отношение соединения к катиону или аниону соли может составлять 1:1 или иметь любое значение, отличное от 1:1, например, 3:1, 2:1, 1:2 или 1:3.

[00387] Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают формы присоединения растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), такие как определено в настоящем документе, этой соли.

[00388] Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть получены в виде сложных эфиров, например, фармацевтически приемлемых сложных эфиров. Например, функциональная группа карбоновой кислоты в соединении может быть превращена в соответствующий сложный эфир, например, метиловый, этиловый или другой сложный эфир. Также спиртовая группа в соединении может быть превращена в соответствующий сложный эфир, например, ацетат, пропионат или другой сложный эфир.

[00389] Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть получены в виде пролекарств, например, фармацевтически приемлемых пролекарств. Термины «пролекарство» и «пролекарство» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к любому соединению, которое высвобождает активное исходное лекарственное средство *in vivo*. Так как известно, что пролекарства усиливают разнообразные желательные свойства фармацевтических средств (например, растворимость, биодоступность, удобство получения и т.д.), соединения согласно настоящему изобретению могут быть доставлены в форме пролекарства. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение включает пролекарства заявленных в настоящей заявке соединений, способы их доставки и содержащие их композиции. Предполагается, что «пролекарства» включают любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное исходное лекарственное средство согласно настоящему изобретению *in vivo* при введении указанного пролекарства субъекту.

Пролекарства согласно настоящему изобретению получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, в результате чего модифицированные группы отщепляются либо в результате традиционной обработки, либо *in vivo*, с образованием исходного соединения. Пролекарства включают соединения согласно настоящему изобретению, где гидроксид-, амино-, сульфгидрильная, карбокси- или карбонильная группа связана с любой группой, которая может отщепляться *in vivo* с образованием свободной гидроксильной, свободной амино-, свободной сульфгидрильной, свободной карбокси- или свободной карбонильной группы, соответственно.

[00390] Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры (например, ацетат, диалкиламиноацетаты, формиаты, фосфаты, сульфаты и бензоатные производные) и карбаматы (например, N,N-диметиламинокарбонил) гидроксифункциональных групп, сложные эфиры (например, этиловые эфиры, сложные эфиры морфолиноэтанола) карбоксильных функциональных групп, N-ацильные производные (например, N-ацетил), N-основания Манниха, основания Шиффа и енамины аминоксифункциональных групп, оксимы, ацетали, кетали и сложные енольные эфиры кетоновых и альдегидных функциональных групп в соединениях согласно изобретению и т.д., см. Bundegaard, H., *Design of Prodrugs*, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

[00391] Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или пролекарства вводят способом, выбранным из группы, состоящей из внутрикишечного, перорального, интраназального, чрескожного, внутрилегочного, ингаляционного, трансбуккального, подъязычного, интраперитонеального, подкожного, внутримышечного, внутривенного, ректального, внутривенного, интратекального и парентерального. В одном из вариантов реализации соединения вводят перорально. Специалисту в данной области техники будут понятны преимущества определенных способов введения.

[00392] Режим введения с использованием соединений выбирают в соответствии с разными факторами, включая тип, вид, возраст, массу тела, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния, подвергающегося лечению; способ введения; почечную и печеночную функцию пациента; и конкретное применяемое соединение или его соль. Квалифицированный врач или ветеринар может легко определять и прописывать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предупреждения, противодействия или блокировки прогрессирования состояния.

[00393] Способы получения составов и введения описанных соединений согласно изобретению можно найти в *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19^e издание, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одном из вариантов реализации соединения, описанные в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли применяют в фармацевтических препаратах в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Соединения присутствуют в указанных фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения желаемого вводимого количества в диапазоне, описанном в настоящем документе.

[00394] Все значения содержания в процентах и отношения, используемые в настоящем документе, если не указано иное, указаны в пересчете на массу. Другие отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными после изучения различных примеров. В предложенных примерах проиллюстрированы разные компоненты и методики, подходящие для реализации настоящего изобретения. Примеры не ограничивают заявленное изобретение. На основании настоящего изобретения специалист в данной области сможет выявить и использовать другие компоненты и методики, подходящие для реализации настоящего изобретения.

[00395] На схемах синтеза, описанных в настоящем документе, соединения для простоты могут быть изображены в одной конкретной конфигурации. Указанные конкретные конфигурации не следует рассматривать как ограничивающие изобретение одним или другим изомером, таутомером, региоизомером или стереоизомером, а также не исключают наличие смесей изомеров, таутомеров, региоизомеров или стереоизомеров; тем не менее, следует понимать, что данный изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер может иметь более высокий уровень активности по сравнению с другим изомером, таутомером, региоизомером или стереоизомером.

[00396] Соединения, разработанные, выбранные и/или оптимизированные способами, описанными выше, после получения могут быть охарактеризованы в различных исследованиях, известных специалистам в данной области техники, для определения возможного наличия у соединений биологической активности. Например, молекулы могут быть охарактеризованы в традиционных исследованиях, включая, но не ограничиваясь ими,

исследования, описанные ниже, для определения возможного наличия у них предполагаемой активности, активности связывания и/или специфичности связывания.

[00397] Кроме того, для ускорения анализа в рамках указанных исследований можно использовать высокопроизводительный скрининг. В результате появляется возможность быстрого скрининга молекул, описанных в настоящем документе, для определения активности способами, известными в данной области техники. Общие методики высокопроизводительного скрининга описаны, например, в Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; и патенте США №5763263. В высокопроизводительном исследовании можно использовать один или более различных способов анализа, включая, но не ограничиваясь ими, те, что описаны ниже.

[00398] В настоящем изобретении предложен набор, содержащий соединение, способное ингибировать путь cGAS/STING, выбранное из одного или более соединений согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат, и инструкции по применению для лечения аутоиммунного заболевания. В некоторых вариантах реализации аутоиммунное заболевание может представлять собой интерферопатию I типа (например, синдром Айкарди-Гутьерес, синдром Шегрена, синдром Синглтона-Мертена, протеасома-ассоциированный аутовоспалительный синдром, SAVI (STING-ассоциированная васкулопатия, проявляющаяся в младенчестве), синдром CANDLE, ознобленную волчанку, системную красную волчанку, спондилоэнхондродисплазию, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунный миокардит, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную тромбоцитопению, псориаз, диабет 1 типа или диабет 2 типа.

[00399] В настоящем изобретении предложен набор, содержащий соединение, способное ингибировать путь cGAS/STING, выбранное из одного или более соединений согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат, и инструкции по применению для лечения воспалительного заболевания. В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание может представлять собой атеросклероз, дерматомиозит, ССВО, сепсис, септический шок, целиакию, интерстициальный цистит, отторжение трансплантата, воспалительную болезнь кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), возрастную

макулярную дегенерацию, IgA-нефропатию, гломерулонефрит, васкулит, полимиозит или болезнь Вегенера.

[00400] В настоящем изобретении предложен набор, содержащий соединение, способное ингибировать путь cGAS/STING, выбранное из одного или более соединений согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат, и инструкции по применению для лечения нейродегенеративного заболевания. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание может представлять собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, IgM-полинейропатии или тяжелую миастению.

[00401] В настоящем изобретении предложен набор, содержащий соединение, способное ингибировать выработку интерферона I типа, выбранное из одного или более соединений согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат, и инструкции по применению для лечения аутоиммунного заболевания. В некоторых вариантах реализации аутоиммунное заболевание может представлять собой интерферопатию I типа (например, синдром Айкарди-Гутьерес, синдром Шегрена, синдром Синглтона-Мертена, протеасома-ассоциированный аутовоспалительный синдром, SAVI (STING-ассоциированная васкулопатия, проявляющаяся в младенчестве), синдром CANDLE, ознобленную волчанку, системную красную волчанку, спондилоэпхондродисплазию, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунный миокардит, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную тромбоцитопению, псориаз, диабет 1 типа или диабет 2 типа.

[00402] В настоящем изобретении предложен набор, содержащий соединение, способное ингибировать выработку интерферона I типа, выбранное из одного или более соединений согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат, и инструкции по применению для лечения воспалительного заболевания. В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание может представлять собой атеросклероз, дерматомиозит, ССВО, сепсис, септический шок, целиакию, интерстициальный цистит, отторжение трансплантата, воспалительную болезнь кишечника (язвенный колит, болезнь

Крона), возрастную макулярную дегенерацию, IgA-нефропатию, гломерулонефрит, васкулит, полимиозит или болезнь Вегенера.

[00403] В настоящем изобретении предложен набор, содержащий соединение, способное ингибировать выработку интерферона I типа, выбранное из одного или более соединений согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат, и инструкции по применению для лечения нейродегенеративного заболевания. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание может представлять собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, IgM-полинейропатии или тяжелую миастению.

[00404] В настоящем изобретении предложен набор, содержащий соединение, способное ингибировать выработку цитоцинов, выбранное из одного или более соединений согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат, и инструкции по применению для лечения аутоиммунного заболевания. В некоторых вариантах реализации аутоиммунное заболевание может представлять собой интерферопатию I типа (например, синдром Айкарди-Гутьерес, синдром Шегрена, синдром Синглтона-Мертена, протеасома-ассоциированный аутовоспалительный синдром, SAVI (STING-ассоциированная васкулопатия, проявляющаяся в младенчестве), синдром CANDLE, ознобленную волчанку, системную красную волчанку, спондилоэнхондродисплазию, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунный миокардит, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную тромбоцитопению, псориаз, диабет 1 типа или диабет 2 типа.

[00405] В настоящем изобретении предложен набор, содержащий соединение, способное ингибировать выработку цитоцинов, выбранное из одного или более соединений согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат, и инструкции по применению для лечения воспалительного заболевания. В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание может представлять собой атеросклероз, дерматомиозит, ССВО, сепсис, септический шок, целиакию, интерстициальный цистит, отторжение трансплантата, воспалительную болезнь кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), возрастную

макулярную дегенерацию, IgA-нефропатию, гломерулонефрит, васкулит, полимиозит или болезнь Вегенера.

[00406] В настоящем изобретении предложен набор, содержащий соединение, способное ингибировать выработку цитокинов, выбранное из одного или более соединений согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат, и инструкции по применению для лечения нейродегенеративного заболевания. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание может представлять собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, IgM-полинейропатии или тяжелую миастению.

[00407] Содержание всех публикаций и патентных документов, цитируемых в настоящем документе, включено в настоящую заявку посредством ссылок так же, как и в случае, если бы было конкретно и по отдельности указано, что содержание указанной публикации или документа включено в настоящую заявку посредством ссылки. Предполагается, что цитирование публикаций и патентных документов не является признанием того, что любая(-ой) из них относится к предшествующему уровню техники, и не является признанием того же в части, касающейся содержания или даты подачи. Изобретение выше было описано в рамках письменного описания, и специалистам в данной области техники будет понятно, что изобретение может быть реализовано в различных вариантах реализации, и приведенное выше описание и описанные ниже примеры приведены для иллюстрации, но не ограничения последующей формулы изобретения.

ПРИМЕРЫ

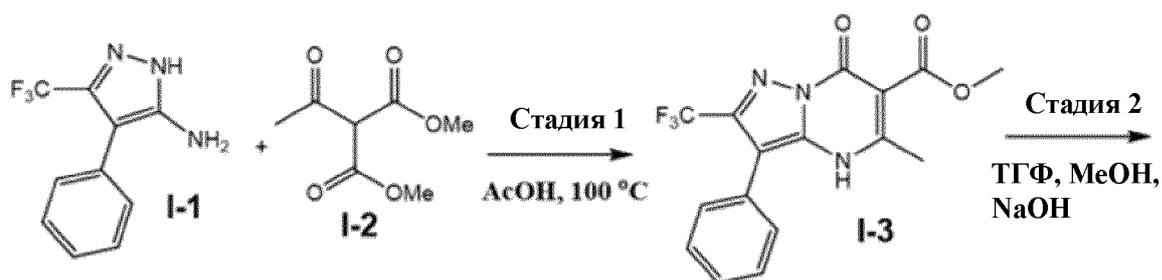
[00408] Спектры ЯМР получали на спектрометре Bruker Avance II UltraShield (500 МГц). Спектры ЖХМС получали на Waters Alliance 2695 с системой нагрева колонок ЖХ, оборудованной УФ-детектором Waters PDA 996 (210-300 нм) и МС-детектором Waters ZQ 2000, ИЭР (ИЭР+, 100-1200 а.е.м.). Подвижные фазы (подвижная фаза А: Milli-Q H₂O + 10 мМ формиат аммония, рН: 3,8 (Ам.Ф.), или бикарбонат аммония, рН: 10 (Ам.Б.), подвижная фаза В: CH₃CN). Условия ЖХ: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6 x 30 мм; изократический режим 5% В в течение 0,5 мин, от 5% до 100% В в течение 5 минут; выдерживание 100% В в течение 2 минут; расход: 3 мл/мин. Способы, описанные ниже в примерах, могут быть легко модифицированы специалистом в данной области техники. Способы получения соединений, схожие с предложенными способами, могут включать модификации реакционных условий, таких как

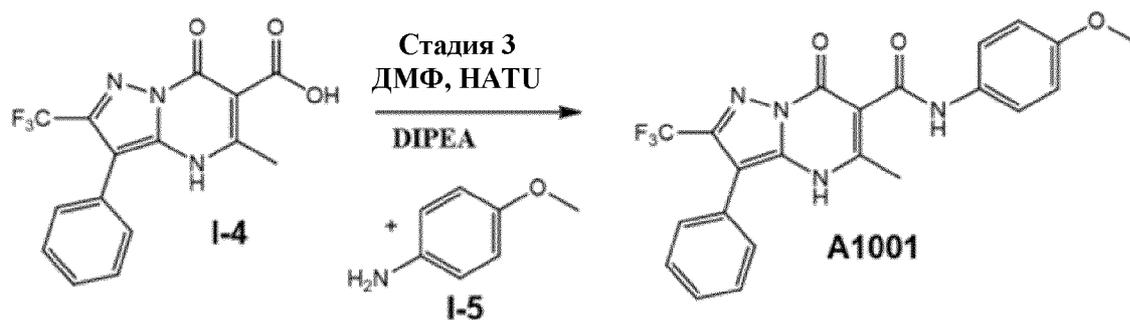
любое одно или более из концентрации реагентов, растворители, продолжительность взаимодействия, температура, условия обработки, условия очистки и т.д., для обеспечения дополнительных соединений согласно изобретению, таких как описано в настоящем документе.

[00409] Сокращения и акронимы. АсОН = уксусная кислота, реактив Берджесса = 1-метокси-*N*-триэтиламмонийсульфонил-метанимидат, ДХМ = CH₂Cl₂ = дихлорметан, DIPEA = *N,N*-диизопропилэтиламин, DMEDA = *N,N'*-диметилэтилендиамин, ДМФ = диметилформамид, ДМСО = диметилсульфоксид, EtOH = этанол, EtOAc = этилацетат, ЭБС = эмбриональная бычья сыворотка, НАТУ (гексафторфосфат азабензотриазолтетраметилурония) = 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат, ЛАН = алюмогидрид лития, ЛТВ = трет-бутоксид лития, MeCN = ацетонитрил, MeOH = метанол, NaOMe = метоксид натрия, NBS = *N*-бромсукцинимид, NIS = *N*-йодсукцинимид, Pyg-SO₃ = комплекс триоксида серы с пиридином, Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), ТЭА = триэтиламин, ТФУК = трифторуксусная кислота, ТГФ = тетрагидрофуран, ТЕМПО = (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил, Fe(асас)₃ = ацетилацетонат железа (III).

Пример 1

[00410] Синтез *N*-(4-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксамид (A1001) проводили в три стадии следующим образом:





[00411] Стадия 1: Синтез метил-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилата (**I-3**). В перемешиваемый раствор 4-фенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-амина (**I-1**, 2,00 г, 8,80 ммоль) (WO 2012149157) в AcOH (10 мл) добавляли диметил-2-ацетилмалонат (**I-2**, 1,3 экв., 1,99 г, 11,4 ммоль) (JACS, 136(34), 12137-12160, 2014). Грели реакционную смесь при 100°C в течение 30 минут и концентрировали в вакууме досуха. Растирали реакционную смесь в EtOAc в течение 15 минут. Собирали твердое вещество путем фильтрования, промывали EtOAc, сушили в глубоком вакууме с получением соединения **I-3** (1,60 г, 4,55 ммоль, 52%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,69 (s, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 3H), 7,45 – 7,42 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,43 (s, 3H); MS (m/z): 325,0 [M+1]⁺, 97,2%.

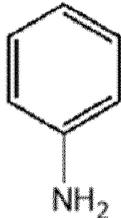
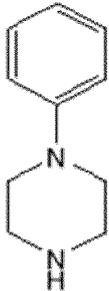
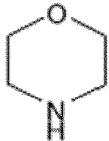
[00412] Стадия 2: Синтез 5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (**I-4**). В перемешиваемый раствор соединения **I-3** (1,60 г, 4,55 ммоль) в смеси ТГФ (25 мл) и MeOH (25 мл) добавляли 2М раствор гидроксида натрия (18,2 мл, 36,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение 17 часов, грели при температуре обратной конденсации в течение 2 часов и концентрировали досуха. После добавления воды и 10% HCl перемешивали белую суспензию при к. т. в течение 10 минут. Собирали твердое вещество путем фильтрования, промывали водой, сушили в глубоком вакууме с получением соединения **I-4** (1,42 г, 4,21 ммоль, 92%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 13,07 (s, 1H), 7,60 – 7,36 (m, 5H), 2,58 (s, 3H); MS (m/z): 337,9 [M+1]⁺, 96,3%.

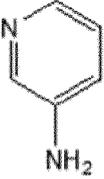
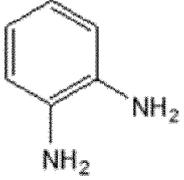
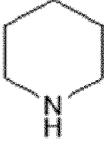
[00413] Стадия 3: Синтез *N*-(4-метоксифенил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксамиды (**A1001**): В перемешиваемый раствор 5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (**I-4**, 50 мг, 0,15 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли HATU (85 мг,

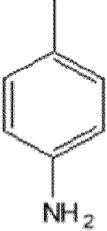
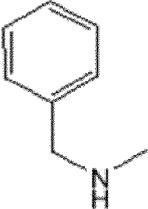
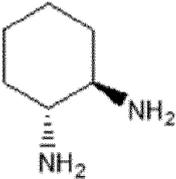
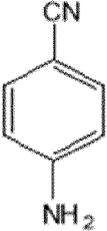
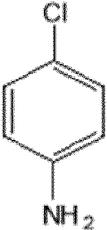
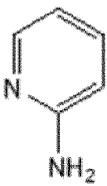
0,22 ммоль), *p*-анизидин (**I-5**, 27,7 мг, 0,22 ммоль) и DIPEA (78 мкл, 0,44 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение 18 часов. После добавления EtOAc, воды и 10% HCl разделяли слои и экстрагировали водный слой EtOAc. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем обращенно-фазовой флэш-хроматографии (KP-C18-H5 (Biotage LLC, Charlotte, NC, USA), использовали градиент от 0 до 100% MeCN в 10 mM водном буфере формиата аммония) с получением соединения **A1001** (42 мг, 0,09 ммоль, 64%) в виде белого твердого вещества после лиофилизации. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,66 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 2H), 7,49 (dt, *J* = 15,3, 7,5 Гц, 4H), 7,40 (t, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,94 – 6,87 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,56 (s, *J* = 12,0 Гц, 3H). МС (m/z): 443,1 [M+1]⁺, >99%.

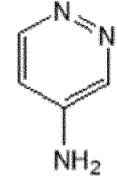
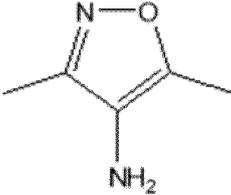
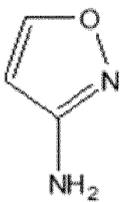
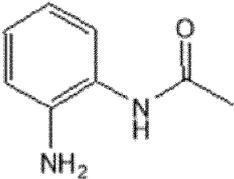
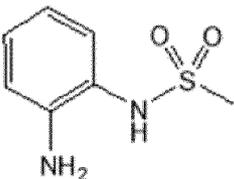
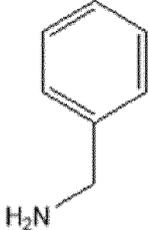
[00414] Ниже в таблице 2 представлены дополнительные соединения, которые могут быть синтезированы аналогично способам, описанным на приведенных выше стадиях 1-3, необязательно с заменой **I-5** на указанное соединение и/или заменой **I-1** и/или **I-2**, если это указано. Данные синтезированных соединений приведены в столбцах 3-5.

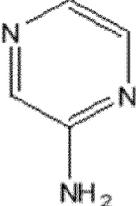
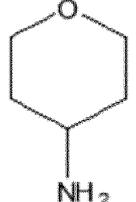
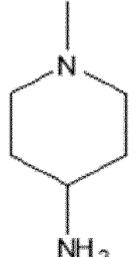
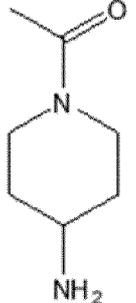
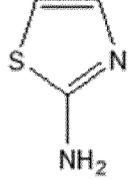
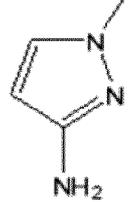
Таблица 2

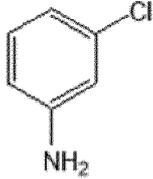
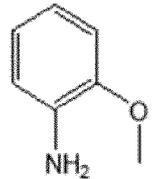
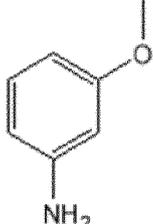
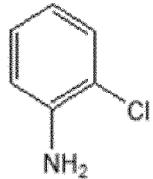
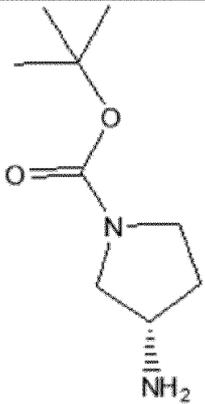
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1002		(500 МГц, ДМСО) δ 12,69 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,55 – 7,41 (m, 5H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 2,54 (s, 3H).	99,6	413,0
A1003		(500 МГц, ДМСО) δ 12,55 (s, 1H), 7,54 – 7,34 (m, 5H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,00 – 6,91 (m, 2H), 6,86 – 6,76 (m, 1H), 3,95 – 3,80 (m, 1H), 3,75 – 3,63 (m, 1H), 3,59 – 3,43 (m, 2H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,25 (s, 3H).	99,2	482,1
A1004		(500 МГц, ДМСО) δ 12,54 (s, 1H), 7,58 – 7,35 (m, 5H), 3,74 – 3,54 (m, 5H), 3,51 – 3,43 (m, 1H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).	96,5	407,0

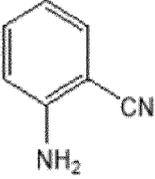
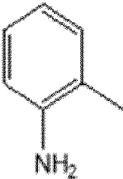
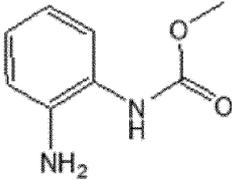
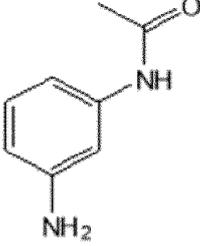
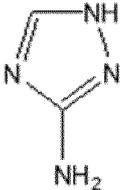
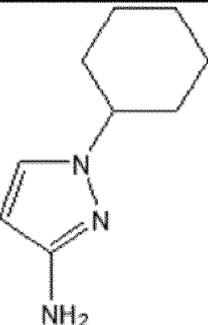
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1005		(500 МГц, ДМСО) δ 11,31 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 4H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 2,56 (s, 3H).	100,00	414,0
A1006		(500 МГц, ДМСО) δ 10,51 (s, 1H), 7,52-7,40 (m, 7H), 6,92 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,61 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).	96,9	428,1
A1007		(500 МГц, ДМСО) δ 12,78 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,57 – 7,44 (m, 5H), 2,53 (s, 3H).	99,1	481,0
A1008		(500 МГц, ДМСО) δ 12,51 (s, 1H), 8,66 (шир.s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 4,22 – 4,09 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,94 – 1,81 (m, 2H), 1,72 – 1,62 (m, 2H), 1,60 – 1,51 (m, 2H), 1,51 – 1,43 (m, 2H).	100,0	405,1
A1009		(500 МГц, ДМСО) δ 12,53 (s, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 4H), 7,43 – 7,36 (m, 1H), 3,44 (t, 2H), 3,40 – 3,33 (m, 1H), 3,27 – 3,19 (m, J = 10,9, 6,3 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,91 – 1,78 (m, 4H).	100,0	391,0
A1010		(500 МГц, ДМСО) δ 12,52 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 3H), 3,80 – 3,67 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,87 – 1,79 (m, 2H), 1,74 – 1,65 (m, 2H), 1,60 – 1,50 (m, 1H), 1,39 – 1,14 (m, 5H).	100,0	419,0
A1011		(500 МГц, ДМСО) δ 12,48 (s, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 3H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,55 – 3,44 (m, 1H), 3,39 – 3,24 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,65 – 1,43 (m, 5H), 1,42 – 1,31 (m, 1H).	98,9	405,0

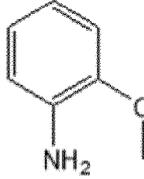
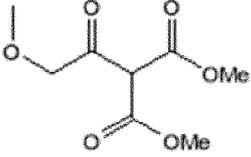
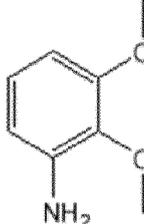
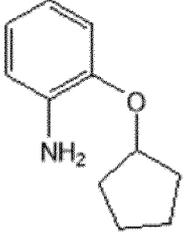
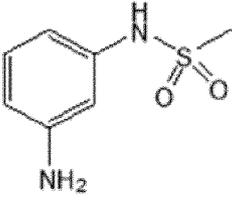
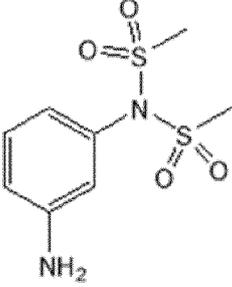
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1012		(500 МГц, ДМСО) δ 12,68 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 4H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).	99,2	427,0
A1013		(500 МГц, ДМСО) δ 12,56 (s, 1H), 7,55 – 7,25 (m, 10H), 4,80 – 4,43 (m, 2H), 2,88 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 2,27 (d, J = 24,4 Гц, 3H).	100,0	441,1
A1014		(500 МГц, ДМСО) δ 9,40 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 1H), 3,88 – 3,76 (m, 1H), 2,96 – 2,82 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,93 – 1,86 (m, 1H), 1,72 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 1,46 – 1,21 (m, 4H).	100,0	434,1
A1015		(500 МГц, ДМСО) δ 12,79 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,84 – 7,78 (m, 2H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 3H), 2,53 (s, J = 6,7 Гц, 3H).	99,7	437,7
A1016		(500 МГц, ДМСО) δ 12,73 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 12,7, 7,0 Гц, 3H), 7,41 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 2,50 (s, 3H).	100,0	447,0
A1017		(500 МГц, ДМСО) δ 12,57 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,74 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,44 (dd, J = 10,6, 4,9 Гц, 2H), 7,32 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 2H), 2,69 (s, 3H).	100,0	414,0

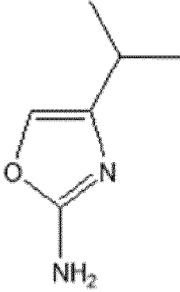
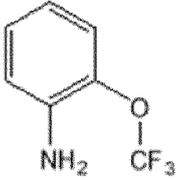
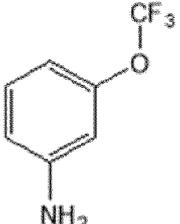
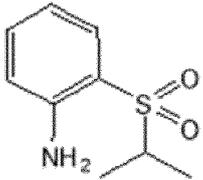
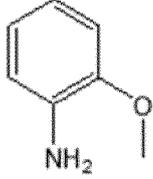
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1018		(500 МГц, ДМСО) δ 12,72 (s, 1H), 12,50 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,35 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 2,64 (s, 3H).	96,8	415,0
A1019		(500 МГц, ДМСО) δ 12,74 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).	100,0	432,1
A1020		(500 МГц, ДМСО) δ 12,93 (s, 1H), 8,76 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,43 (dd, J = 10,6, 4,8 Гц, 2H), 7,31 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,67 (s, 3H).	99,6	403,9
A1021		(500 МГц, ДМСО) δ 12,88 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 6H), 7,21 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).	99,9	470,1
A1022		(500 МГц, ДМСО) δ 12,88 (оч.шир.s, 1H), 11,40 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 4,4 Гц, 4H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,31 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).	95,6	506,0
A1023		(500 МГц, ДМСО) δ 12,59 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 5H), 7,41 – 7,32 (m, 4H), 7,26 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 2,48 (s, 3H).	98,2	427,1

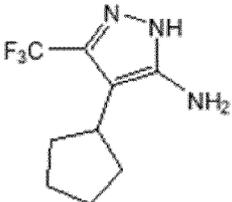
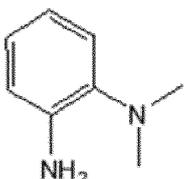
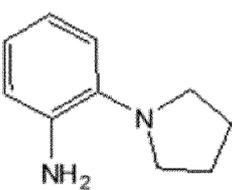
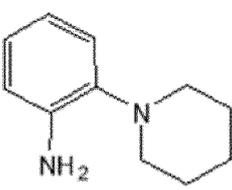
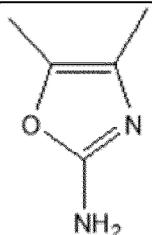
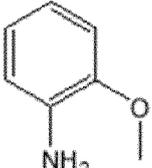
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1024		(500 МГц, ДМСО) δ 9,52 (s, 1H), 8,45 – 8,38 (m, 1H), 8,37 – 8,31 (m, 1H), 7,58 – 7,35 (m, 5H), 2,68 (s, 3H).	96,9	415,0
A1025		(500 МГц, ДМСО) δ 12,54 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 3H), 4,01 – 3,90 (m, 1H), 3,85 (dt, J = 11,5, 3,7 Гц, 2H), 3,42 (td, J = 11,4, 2,2 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,86 – 1,76 (m, 2H), 1,54 – 1,41 (m, 2H).	96,1	421,1
A1026		(500 МГц, ДМСО) δ 9,76 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,47 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,22 (m, 1H), 4,08 – 3,87 (m, 1H), 3,56 – 3,34 (m, 2H), 3,21 – 3,00 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,18 – 2,01 (m, 2H), 1,84 – 1,56 (m, 2H).	100,0	434,1
A1027		(500 МГц, ДМСО) δ 12,54 (s, 1H), 8,92 – 8,64 (m, 1H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 3H), 4,19 – 4,07 (m, 1H), 4,04 – 3,91 (m, 1H), 3,80 – 3,69 (m, 1H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 2,92 – 2,82 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,53 – 1,36 (m, 1H), 1,36 – 1,23 (m, 1H).	96,9	462,1
A1028		(500 МГц, ДМСО) δ 13,32 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 2,68 (s, 3H).	98,0	420,0
A1029		(500 МГц, ДМСО) δ 12,73 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 3H), 7,47 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,38 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).	100,0	417,1

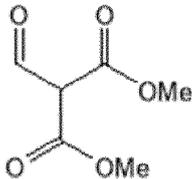
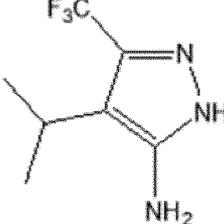
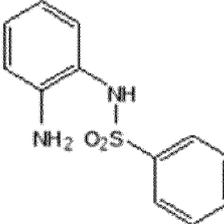
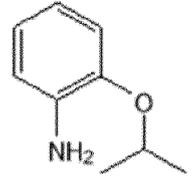
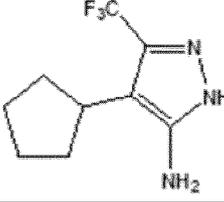
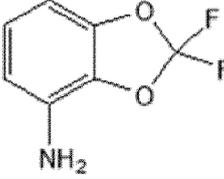
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1030		(500 МГц, ДМСО) δ 12,68 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 7,90 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 6H), 7,31 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (dd, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H).	100,0	447,0
A1031		(500 МГц, ДМСО) δ 12,88 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 8,45 – 8,37 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 3H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 6,94 (ddd, J = 8,6, 6,8, 2,1 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).	99,2	443,0
A1032		(500 МГц, ДМСО) δ 12,69 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,57 – 7,43 (m, 5H), 7,41 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,25 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,68 (dd, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).	95,4	443,1
A1033		(500 МГц, ДМСО) δ 13,00 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,56 – 7,44 (m, 6H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,16 – 7,11 (m, 1H), 2,76 (s, 3H)	100,0	447,0
A1034		(500 МГц, ДМСО) δ 12,55 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 5H), 4,43 – 4,27 (m, 1H), 3,58 – 3,44 (m, 1H), 3,33 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 3,23 – 3,08 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,91 – 1,75 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).	100,0	450,0
A1035		(400 МГц, ДМСО) δ 9,95 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,57 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,41 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,28 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 4,51 – 4,38 (m, 1H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 3,30 – 3,19 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35 – 2,19	99,7	406,0

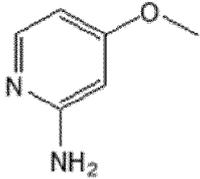
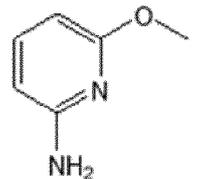
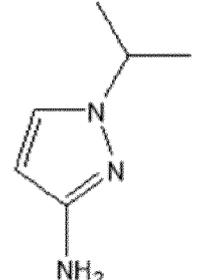
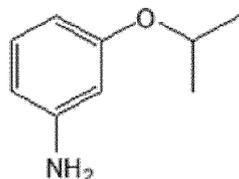
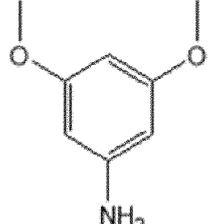
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
		(m, 1H), 1,92 (td, J = 13,2, 6,7 Гц, 1H).		
A1036		(500 МГц, ДМСО) δ 12,98 (шир. s, 1H), 11,94 (шир. s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 1H), 7,71 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 4H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,29 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 2,71 (s, 3H).	100,0	438,2
A1037		(500 МГц, ДМСО) δ 12,83 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 5H), 7,25 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).	99,6	427,3
A1038		(400 МГц, ДМСО) δ 8,89 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 – 7,35 (m, 7H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,11 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).	100,0	485,9
A1039		(400 МГц, ДМСО) δ 12,70 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,23 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 2,54 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 2,04 (s, 3H).	96,1	469,8
A1040		(500 МГц, ДМСО) δ 13,46 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 – 7,44 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 2,68 (s, 3H).	100,0	404,1
A1041		(500 МГц, ДМСО) δ 12,75 (s, 1H), 7,66 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 5H), 6,58 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 4,08 – 3,99 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,00 (d, J = 10,6 Гц, 2H), 1,81 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 1,71 – 1,64 (m, 2H), 1,45 – 1,33 (m, 2H), 1,26 – 1,14 (m, 1H).	100,0	485,2

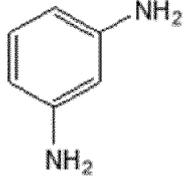
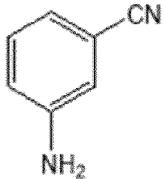
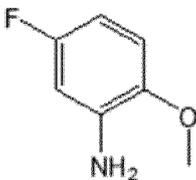
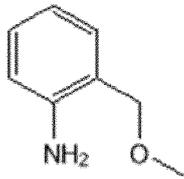
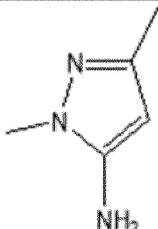
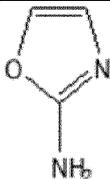
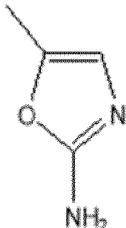
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1042	 Также замена I-2 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 11,37 (s, 1H), 8,42 – 8,38 (m, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 5H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,99 – 6,92 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).	100,0	473,2
A1043		(500 МГц, ДМСО) δ 12,92 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 3H), 7,05 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 6,81 (dd, J = 8,4, 1,3 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).	98,8	473,1
A1044		(500 МГц, ДМСО) δ 12,91 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 5H), 7,08 – 7,00 (m, 2H), 6,93 – 6,88 (m, 1H), 4,98 – 4,90 (m, 1H), 2,02 – 1,93 (m, 2H), 1,92 – 1,82 (m, 4H), 1,67 – 1,58 (m, 2H).	95,7	497,2
A1045		(500 МГц, ДМСО) δ 12,70 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,61 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 4H), 7,44 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,28 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 6,94 (dd, J = 8,1, 1,3 Гц, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).	99,8	505,9
A1046		(500 МГц, ДМСО) δ 12,76 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 – 7,37 (m, 6H), 7,23 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 3,54 (s, 6H), 2,57 (s, 3H).	100,0	584,0

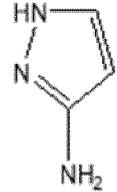
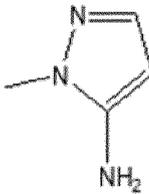
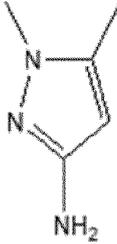
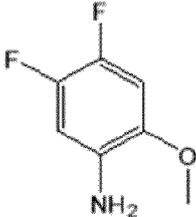
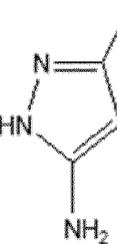
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1047		(400 МГц, ДМСО) δ 12,58 (s, 1H), 8,42 (s, 3H), 7,65 (s, 2H), 7,57 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,43 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 7,31 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 2,65 (s, 3H).	99,4	414,0
A1048		(500 МГц, ДМСО) δ 13,05 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,50 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 2,79 – 2,68 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,9 Гц, 6H).	99,4	446,2
A1049		(500 МГц, ДМСО) δ 13,03 (s, 1H), 11,92 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,55 – 7,36 (m, 7H), 7,20 (dt, J = 24,8, 9,1 Гц, 1H), 2,76 (s, 3H).	99,6	497,2
A1050		(500 МГц, ДМСО) δ 12,76 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 7H), 7,08 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 2,54 (d, J = 5,7 Гц, 3H).	99,2	497,2
A1051		(500 МГц, ДМСО) δ 12,11 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,68 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,30 (dd, J = 15,4, 7,9 Гц, 2H), 3,67 – 3,60 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,21 – 1,18 (m, 6H).	98,6	519,2
A1052		(500 МГц, ДМСО) δ 12,48 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 6,98 – 6,90 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,41 – 3,28 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,01 – 1,89 (m, 2H), 1,87 – 1,60 (m, 6H).	97,1	435,2

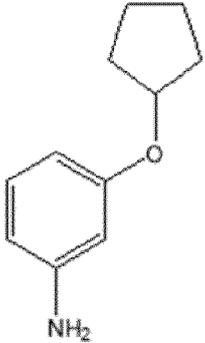
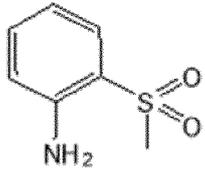
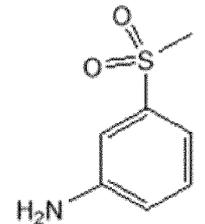
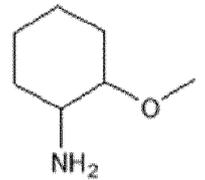
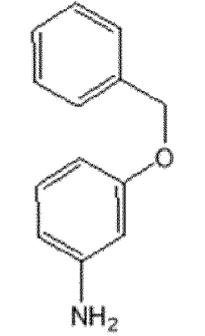
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
	Также замена I-1 на 			
A1053		(500 МГц, ДМСО) δ 12,86 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,43 – 8,34 (m, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 5H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,68 (s, 6H).	99,7	456,2
A1054		(500 МГц, ДМСО) δ 8,08 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 4,5 Гц, 4H), 7,46 – 7,38 (m, 1H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,97 – 6,91 (m, 1H), 3,13 – 3,07 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,97 – 1,87 (m, 4H).	99,7	482,3
A1055		(500 МГц, ДМСО) δ 11,60 (s, 1H), 8,43 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 4H), 7,45 – 7,38 (m, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,10 – 6,98 (m, 2H), 2,83 – 2,77 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 1,84 – 1,76 (m, 4H), 1,61 – 1,51 (m, 2H).	100	496,3
A1056		(500 МГц, ДМСО) δ 12,91 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 7,44 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).	95,6	432,3
A1057		(500 МГц, MeOD) δ 8,77 (s, 1H), 8,42 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,59 – 7,43 (m, 5H), 7,15 – 7,04 (m, 2H), 7,02 – 6,90 (m, 1H), 4,01 (s, 3H).	99,9	429,8

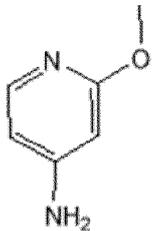
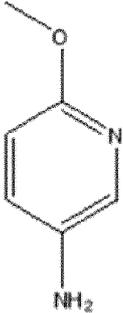
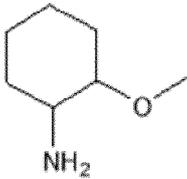
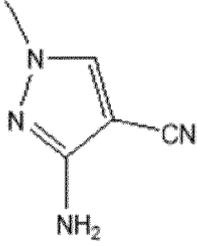
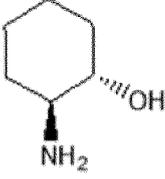
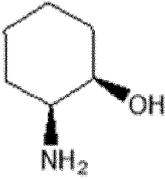
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
	Также замена I-2 на 			
A1058		(500 МГц, ДМСО) δ 13,45 (s, 2H), 7,56 – 7,43 (m, 14H), 3,08 – 2,99 (m, 3H), 2,69 (s, 8H), 1,28 (d, J = 7,1 Гц, 6H).	99,5	513,3
A1059		(500 МГц, ДМСО) δ 8,37 – 8,17 (m, 1H), 8,02 – 7,90 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,61 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 5H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 7,12 – 7,01 (m, 1H), 6,97 – 6,82 (m, 2H), 2,65 (s, 2H).	96,1	568,0
A1060		(500 МГц, ДМСО) δ 12,89 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,56 – 7,40 (m, 5H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 7,03 (td, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 4,75 – 4,64 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).	99,2	471,2
A1061		(500 МГц, ДМСО) δ 13,48 (s, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 5H), 3,06 – 2,94 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,93 – 1,56 (m, 8H).	98,1	539,3
A1062		(500 МГц, ДМСО) δ 12,89 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,60 – 7,42 (m, 5H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 2,65 (s, 3H).	99,8	493,2

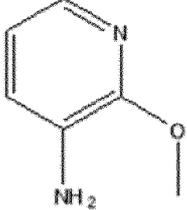
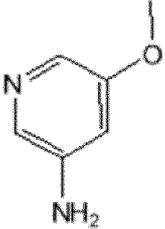
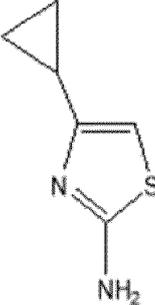
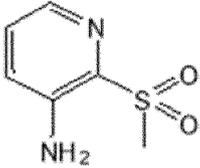
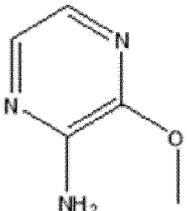
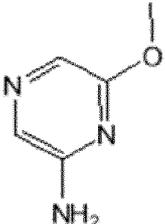
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1063		(500 МГц, ДМСО) δ 12,54 (s, 1H), 8,17 – 8,07 (m, 2H), 7,93 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,45 (dd, J = 10,6, 4,9 Гц, 2H), 7,33 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,67 (dd, J = 5,8, 2,4 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).	98,6	444,9
A1064		(500 МГц, ДМСО) δ 13,00 – 12,58 (m, 1H), 11,89 – 11,30 (m, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,54 – 7,37 (m, 5H), 6,53 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).	99,5	444,9
A1065		(500 МГц, ДМСО) δ 12,64 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 5H), 6,51 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 4,39 – 4,29 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).	99,3	445,2
A1066		(500 МГц, ДМСО) δ 12,70 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,44 (m, 3H), 7,40 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7,23 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,16 – 7,13 (m, 1H), 6,66 (dd, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 4,63 – 4,53 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).	99,5	471,2
A1067		(500 МГц, ДМСО) δ 12,69 (s, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 5H), 6,93 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 6,25 (dd, J = 2,5, 2,2 Гц, 1H), 3,74 (s, 6H), 2,52 (s, 3H).	95,5	473,8
A1068		(500 МГц, ДМСО) δ 12,66 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 7,83 (s, 3H), 7,55 – 7,39 (m, 5H), 2,56 (s, 3H).	99,4	403,2

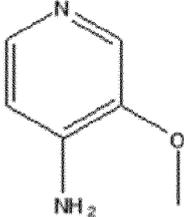
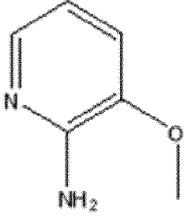
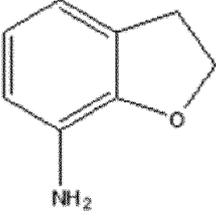
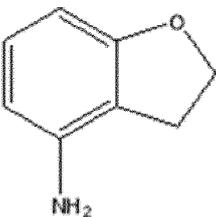
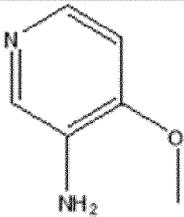
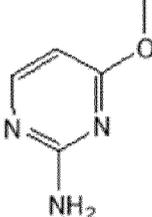
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1069		(400 МГц, ДМСО) δ 11,98 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,42 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,29 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,92 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 2,65 (s, 3H).	98,4	428,0
A1070		(500 МГц, ДМСО) δ 12,78 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 6H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 2,57 (s, 3H).	98,4	438,1
A1071		(500 МГц, ДМСО) δ 12,97 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 11,3, 3,2 Гц, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 5H), 7,09 (dd, J = 9,1, 5,2 Гц, 1H), 6,91 – 6,85 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).	100,0	461,1
A1072		(500 МГц, ДМСО) δ 12,86 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 5H), 7,39 (dd, J = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,14 (td, J = 7,5, 1,0 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).	100,0	425,1
A1073		(500 МГц, ДМСО) δ 12,82 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 7,55 – 7,38 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	99,8	431,9
A1074		(500 МГц, ДМСО) δ 13,10 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (d, J = 14,4 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,33 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,65 (s, 3H).	98,4	404,1
A1075		(500 МГц, ДМСО) δ 12,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 6,68 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).	96,4	418,1

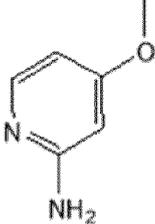
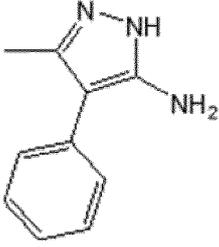
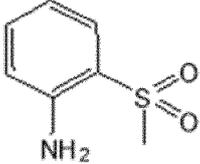
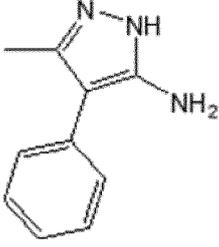
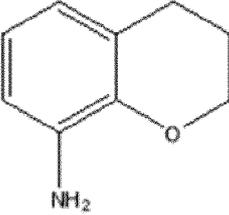
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1076		(500 МГц, ДМСО) δ 12,73 (s, 1H), 12,36 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 4H), 7,40 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,63 (s, 3H).	100,0	403,2
A1077		(500 МГц, ДМСО) δ 7,94 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,43 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).		417,1
A1078		(500 МГц, ДМСО) δ 12,74 (s, 1H), 11,90 (шир.s, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 4H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,34 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,39 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).		417,1
A1079		(500 МГц, ДМСО) δ 12,73 (s, 1H), 11,64 (шир.s, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 4H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).		431,2
A1080		(500 МГц, ДМСО) δ 12,86 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 13,1, 7,4 Гц, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 5H), 7,24 (dd, J = 12,4, 7,9 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).		479,2
A1081		(500 МГц, ДМСО) δ 12,24 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,90 (шир.s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).		417,1

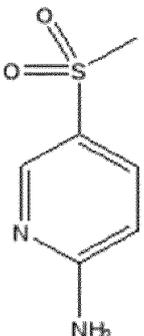
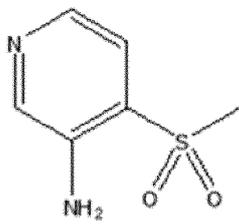
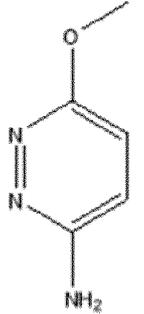
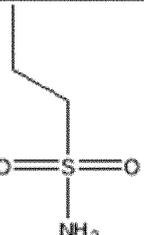
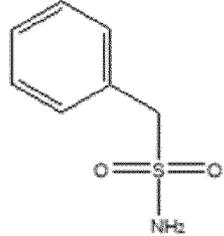
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1082		(500 МГц, ДМСО) δ 12,69 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,47 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 7,39 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,63 (dd, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,77 – 1,66 (m, 4H), 1,65 – 1,54 (m, 2H).		497,2
A1083		(500 МГц, ДМСО) δ 12,97 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,94 (dd, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,76 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 5H), 7,40 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).	96,6	491,2
A1084		(500 МГц, ДМСО) δ 12,76 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 7,55 – 7,42 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).	99,7	491,2
A1085		(500 МГц, ДМСО) δ 12,58 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,58 – 7,34 (m, 5H), 4,07 – 3,95 (m, 1H), 3,42 – 3,37 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,91 – 1,83 (m, 1H), 1,66 – 1,27 (m, 7H).	98,9	449,2
A1086		(500 МГц, MeOD) δ 7,53 – 7,44 (m, 8H), 7,37 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,31 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,25 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,70 (s, 3H).		519,2

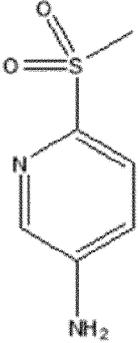
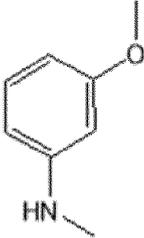
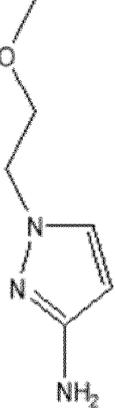
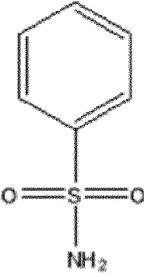
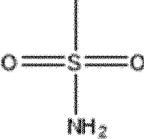
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1087		(500 МГц, ДМСО) δ 11,06 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,54-7,42 (m, 6H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).	100	444,2
A1088		(500 МГц, ДМСО) δ 12,72 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,02 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 5H), 6,84 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).	100	444,1
A1089		(500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,53 (s, 1H), 7,47 (s, 4H), 7,41 (s, 1H), 3,86 – 3,73 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,17 – 3,06 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,03 – 1,86 (m, 2H), 1,70 – 1,55 (m, 2H), 1,37 – 1,20 (m, 4H).	95,8	449,2
A1090		(500 МГц, ДМСО) δ 12,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,36 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,24 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).		442,2
A1091		(500 МГц, ДМСО) δ 12,53 (s, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 5H), 4,65 (s, 1H), 3,68 – 3,52 (m, 1H), 3,37 – 3,31 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,98 – 1,91 (m, 1H), 1,89 – 1,82 (m, 1H), 1,68 – 1,56 (m, 2H), 1,33 – 1,15 (m, 4H).	97,1	435,2
A1092		(500 МГц, ДМСО) δ 12,57 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,59 – 7,36 (m, 5H), 4,65 (s, 1H), 3,89 – 3,82 (m, 1H), 3,80 – 3,76 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,72 – 1,45 (m, 6H), 1,37 – 1,25 (m, 2H).	97,8	435,3

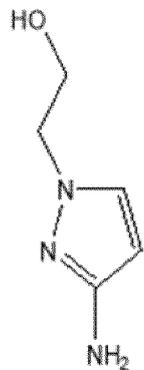
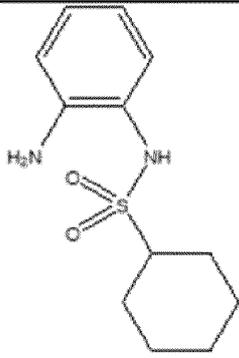
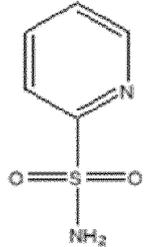
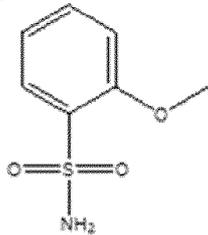
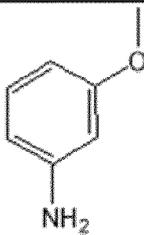
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1093		(500 МГц, ДМСО) δ 12,97 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 5,0, 1,7 Гц, 1H), 7,58 – 7,41 (m, 5H), 7,01-6,98 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).	99,0	444,1
A1094		(500 МГц, CD ₃ CN) δ 12,48 (s, 1H), 8,28 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 – 7,92 (m, 1H), 7,88 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).	99,0	444,1
A1095		(500 МГц, ДМСО) δ 13,40 (s, 1H), 12,73 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,02 – 1,95 (m, 1H), 0,88 – 0,76 (m, 4H).	98,0	460,2
A1096		(500 МГц, ДМСО) δ 12,14 (s, 1H), 8,85 (dd, J = 8,5, 1,2 Гц, 1H), 8,39 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,36 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,70 – 2,60 (m, 3H).	96,0	491,2
A1097		(500 МГц, CD ₃ CN) δ 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 3,8, 2,7 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 2,7, 1,6 Гц, 1H), 7,01 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,89 (s, 3H).	95,6	445,2
A1098		(500 МГц, ДМСО) δ 12,83 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,31 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).	99,8	445,2

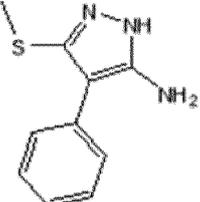
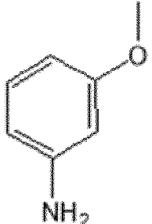
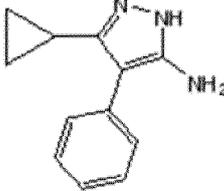
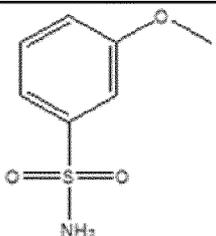
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1099		(500 МГц, ДМСО) δ 13,10 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).	99,2	444,3
A1100		(500 МГц, ДМСО) δ 12,74 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).	99,6	444,1
A1101		(500 МГц, ДМСО) δ 12,86 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 8,07 (t, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 5H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 7,3, 0,8 Гц, 1H), 6,80 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 4,64 – 4,60 (m, 2H), 3,27 – 3,22 (m, 2H), 2,70 (s, 3H).	100	455,3
A1102		(500 МГц, ДМСО) δ 12,75 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,06 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,49 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 4,62 – 4,55 (m, 2H), 3,23 – 3,17 (m, 2H), 2,66 (s, 3H).	100	455,2
A1103		(500 МГц, ДМСО) δ 12,87 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,33 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).	97,9	444,2
A1104		(500 МГц, ДМСО) δ 12,79 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 6,52 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).	93,0	445,2

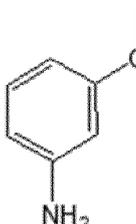
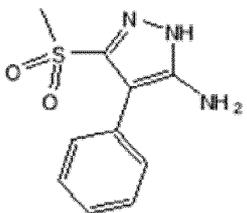
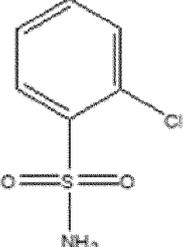
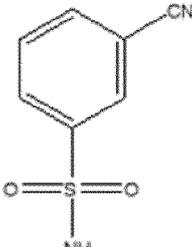
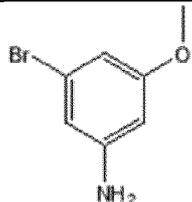
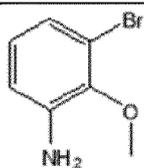
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1105	 Также замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,54 – 12,46 (m, 1H), 11,82 – 11,67 (m, 1H), 8,14 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 4H), 7,41-7,36 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).	97,9	390,3
A1106	 Также замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,56 (s, 1H), 11,49 – 11,15 (m, 1H), 8,40 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,92 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,73 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,55-7,48 (m, 4H), 7,36 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).	100	437,25
A1107		(500 МГц, ДМСО) δ 11,91 (s, 1H), 8,26 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,55 – 7,32 (m, 5H), 6,77 – 6,68 (m, 2H), 4,29 – 4,25 (m, 2H), 2,77 – 2,73 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,99 – 1,93 (m, 2H).	99,3	469,3

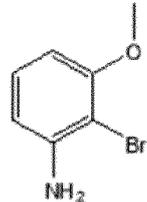
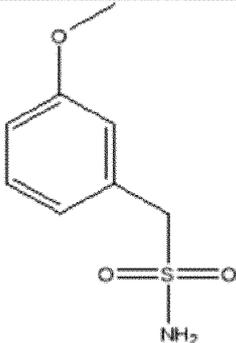
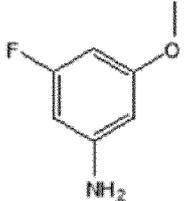
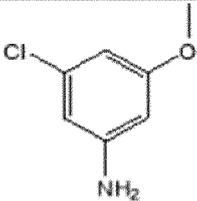
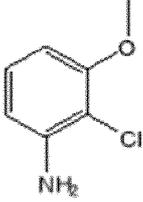
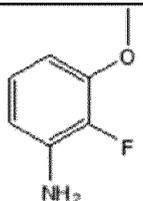
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1108		(500 МГц, CD ₃ CN) δ 13,03 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 8,02 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).	92,4	491,2
A1109		(500 МГц, CD ₃ CN) δ 12,10 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 17,0 Гц, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,13 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).	96,7	492,2
A1110		(500 МГц, CD ₃ CN) δ 12,53 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 7,17 – 7,13 (m, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).	99,8	445,2
A1111		(500 МГц, ДМСО) δ 12,45 (s, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 5H), 3,47 (dt, <i>J</i> = 15,5, 7,0 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,76 (dt, <i>J</i> = 15,0, 7,5 Гц, 2H), 1,02 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H).	96,2	443,1
A1112		(500 МГц, CDCl ₃) δ 12,41 (s, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 5H), 7,40-7,36 (m, 5H), 4,83 (s, 2H), 2,65 – 2,60 (m, 3H).	100	489,2 (M-H)

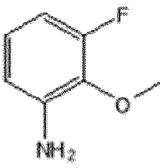
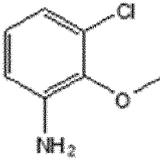
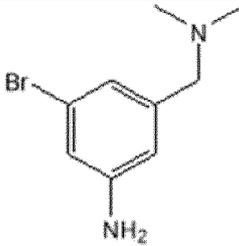
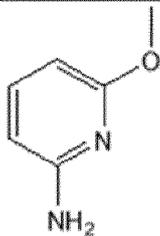
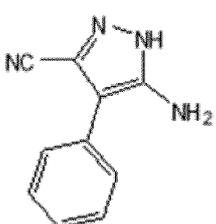
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1113		(500 МГц, ДМСО) δ 12,48 (s, 1H), 8,93 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 8,50 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,1 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,56 – 7,32 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).	99,6	492,0
A1114		(500 МГц, ДМСО) δ 12,70 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).	100,0	457,3
A1115		(500 МГц, ДМСО) δ 12,73 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 5H), 6,56 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 4,18 – 4,11 (m, 2H), 3,66 – 3,61 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).	99,6	461,1
A1116		(500 МГц, ДМСО) δ 13,31 (s, 1H), 8,09 – 8,04 (m, 2H), 7,77 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,70 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,53 (dt, <i>J</i> = 15,2, 7,5 Гц, 4H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H).	98,5	477,1
A1117		(500 МГц, ДМСО) δ 8,34 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 10,6, 4,9 Гц, 2H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 10,5, 4,3 Гц, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).	97,0	413,1 (M-H)

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1118		(500 МГц, ДМСО) δ 12,04 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,57 – 7,29 (m, 6H), 6,57 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,64 (s, 3H).	99,3	447,4
A1119		(500 МГц, ДМСО) δ 12,25 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 2,97 – 2,94 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,95 (d, J = 10,9 Гц, 2H), 1,56 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 1,43 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 1,31 – 1,19 (m, 2H), 1,13 – 1,03 (m, 2H), 1,02 – 0,93 (m, 1H).	96,4	574,1
A1120		(500 МГц, ДМСО) δ 8,72 (dt, J = 4,7, 1,3 Гц, 1H), 8,15 – 8,13 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 8,8, 4,6 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,43 (dd, J = 10,6, 4,9 Гц, 2H), 7,32 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H).	96,7	478,2
A1121		(500 МГц, ДМСО) δ 7,91 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,69 – 7,65 (m, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).	96,9	507,3
A1122		(500 МГц, ДМСО) δ 12,34 (шир.s, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,42 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7,36 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 3,77 (s, 3H),	97,6	421,1

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
	Также замена I-1 на 	2,58 (s, 3H), 2,58 (перекрывающийся s, 3H).		
A1123	 Также замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,67-7,62 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,63 (dd, J = 8,1, 1,0 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,02-0,95 (m, 4H).	98,2	415,2
A1124		(500 МГц, ДМСО) δ 13,08 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 3,51 (tt, J = 12,2, 3,5 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,04 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 1,82 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 1,63 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 1,48 (qd, J = 12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,33 – 1,23 (m, 2H), 1,16 (dd, J = 25,3, 12,6 Гц, 1H).	100	483,3
A1125		(500 МГц, ДМСО) δ 13,78 – 13,56 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 4H), 7,47 (dd, J = 2,5, 1,2 Гц, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).	97,1	507,3

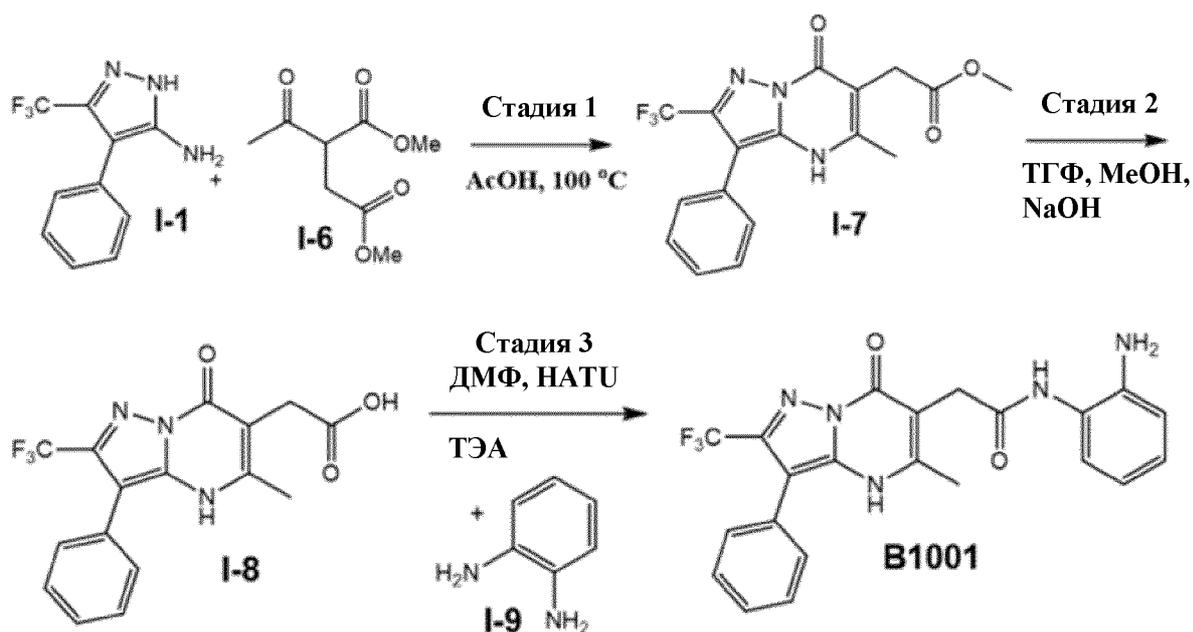
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1126	 Также замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,72 (шир.s, 1H), 7,70 (шир.s, 2H), 7,43-7,47 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 6,62-6,67 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).	99,3	453,5
A1127		(500 МГц, ДМСО) δ 8,18 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (ddd, J = 13,0, 7,9, 6,4 Гц, 2H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,35 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H).	97,0	509,1 (M-H)
A1128		(500 МГц, ДМСО) δ 8,43 (t, J = 1,5 Гц, 1H), 8,34 – 8,31 (m, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,86 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,36 (s, 1H), 2,45 (s, 3H).	94,0	500,1 (M-H)
A1129		(500 МГц, ДМСО) δ 12,74 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 7,59 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,48 – 7,44 (m, 3H), 7,24 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 6,90 – 6,87 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).	99,4	520,0 и 522,0
A1130		(500 МГц, ДМСО) δ 12,98 (s, 1H), 11,57 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,56 – 7,44 (m, 5H), 7,33 (dd, J = 8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,09 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).	98,7	520,0 и 522,0

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1131		(500 МГц, ДМСО) δ 12,99 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,56 – 7,44 (m, 5H), 7,35 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 6,90 (dd, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).	99,3	520,0 и 522,0
A1132		(400 МГц, ДМСО) δ 7,54 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,35 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 9,7 Гц, 3H), 4,77 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).	94,6	519,8 (M-H)
A1133		(500 МГц, ДМСО) δ 12,74 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 5H), 7,24 (dt, J = 11,2, 1,9 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,56 (dt, J = 10,9, 2,3 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).	96,9	461,2
A1134		(500 МГц, ДМСО) δ 12,74 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,44 (m, 4H), 7,21 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 6,76 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).	99,5	477,2
A1135		(500 МГц, ДМСО) δ 12,44 – 12,19 (m, 1H), 11,91 (s, 1H), 8,15 – 8,09 (m, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 4H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,29 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 6,89 (dd, J = 8,4, 1,1 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).	99,4	477,2
A1136		(500 МГц, ДМСО) δ 12,91 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 7,88 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 5H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 6,93 (td, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).	99,6	461,2

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-5	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
A1137		(500 МГц, ДМСО) δ 12,97 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 5H), 7,09 (td, J = 8,4, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (ddd, J = 11,0, 8,4, 1,4 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).	99,8	461,2
A1138		(500 МГц, ДМСО) δ 12,98 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,57 – 7,42 (m, 5H), 7,22 – 7,10 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).	98,7	477,1
A1139		(500 МГц, ДМСО) δ 12,52 (s, 1H), 8,16 – 8,09 (m, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 3H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,96 – 3,79 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,50 (s, 6H).	95,4	548,0 550,0
A1140	NH ₃	(500 МГц, ДМСО) δ 12,58 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,55 – 7,38 (m, 6H), 2,54 (s, 3H).	99	337,6
A1144	 Также замена I-1 на 	(400 МГц, ДМСО) δ 11,41 (s, 1H), 7,79 – 7,75 (m, 1H), 7,71 – 7,61 (m, 3H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 6,50 – 6,45 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).	95,2	401,2

Пример 2

[00415] Синтез *N*-(2-аминофенил)-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)ацетамида (**B1001**) проводили в три стадии следующим образом:



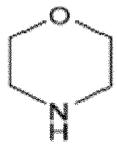
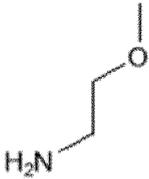
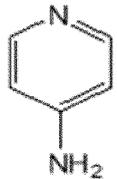
[00416] Стадия 1: Синтез метил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)ацетата (**I-7**): В перемешиваемый раствор 4-фенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-амина (**I-1**, 2,00 г, 8,80 ммоль) (WO 2012149157) в AcOH (15 мл) добавляли диметил-2-ацетилсукцинат (**I-6**, 1,5 экв., 2,48 г, 13,2 ммоль). Грели реакционную смесь при 100°C в течение 5 часов и концентрировали досуха. Растирали реакционную смесь в EtOAc в течение 15 минут. Собирали твердое вещество путем фильтрования, промывали EtOAc и сушили в вакууме с получением соединения **I-7** (2,38 г, 6,51 ммоль, 74%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,27 (s, 1H), 7,56 – 7,39 (m, 5H), 3,63 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); MS (m/z): 365,9 [M+1]⁺, 99,3%.

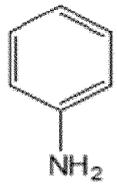
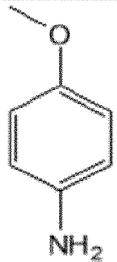
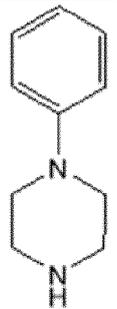
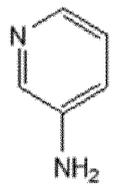
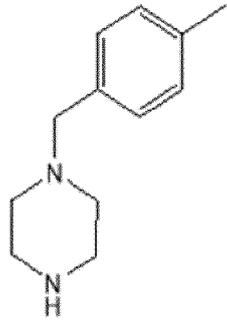
[00417] Стадия 2: Синтез 2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)уксусной кислоты (**I-8**): В перемешиваемый раствор соединения **I-7** (2,38 г, 6,51 ммоль) в смеси ТГФ (15 мл) и MeOH (15 мл) добавляли 2М раствор гидроксида натрия (15 мл, 30 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1,5 часа и концентрировали досуха. После добавления воды (15 мл) и 10% HCl (15 мл) перемешивали белую суспензию при к.т. в течение 15 минут. Собирали твердое вещество путем фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме с получением соединения **I-8** (2,27 г, 6,46 ммоль, 99%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. MS (m/z): 352,1 [M+1]⁺, >99%.

[00418] Стадия 3: Синтез *N*-(2-аминофенил)-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)ацетамида (**V1001**): В перемешиваемый раствор соединения **I-8** (130 мг, 0,37 ммоль) в ДМФ (1,8 мл) добавляли НАТУ (185 мг, 0,48 ммоль), *o*-фенилендиамин (**I-9**, 161 мг, 1,48 ммоль) и ТЭА (104 мкл, 0,74 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 часов. После добавления EtOAc, воды и NaHCO₃ разделяли слои и экстрагировали водный слой EtOAc. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем обращенно-фазовой флэш-хроматографии (КР-С18-Н5, использовали градиент от 0 до 100% MeCN в 10 mM водном буфере формиата аммония) с получением соединения **V1001** (122 мг, 0,27 ммоль, 75%) в виде бежевого твердого вещества после лиофилизации. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,24 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,10 – 7,07 (m, 1H), 6,93 – 6,88 (m, 1H), 6,72 – 6,69 (m, 1H), 6,52 (t, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); МС (m/z): 442,1 [M+1]⁺, 99,9%.

[00419] Ниже в таблице 3 представлены дополнительные соединения, которые могут быть синтезированы аналогично способам, описанным на приведенных выше стадиях 1-3, с заменой **I-9** на указанное соединение. Данные синтезированных соединений приведены в столбцах 3-5.

Таблица 3

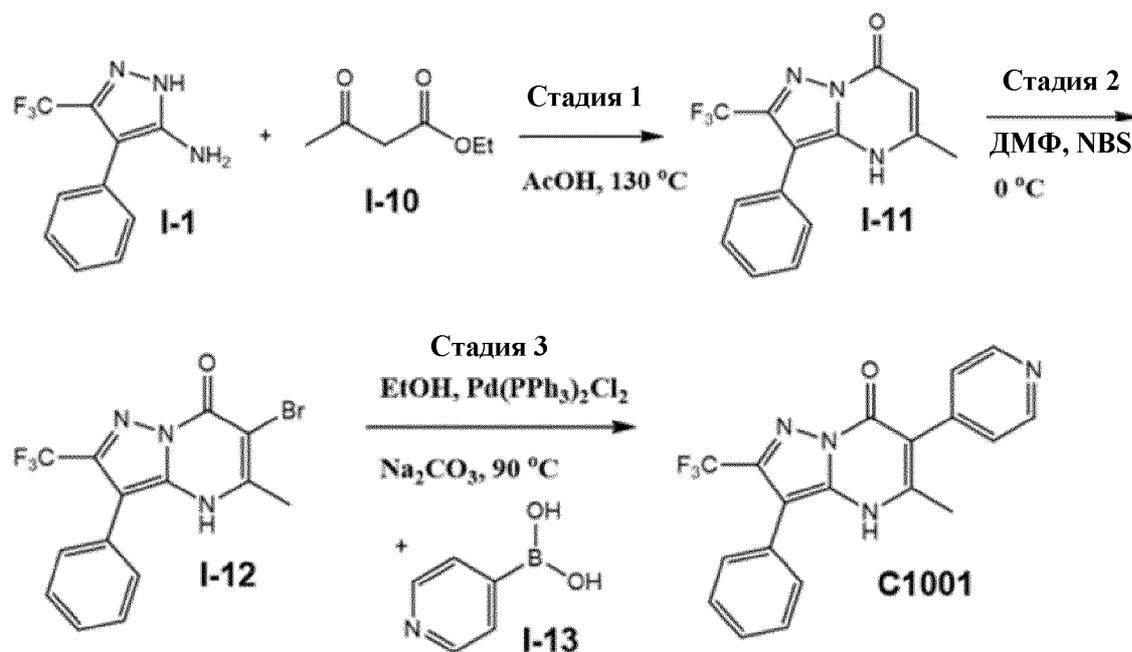
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-9	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
V1002		(500 МГц, ДМСО) δ 12,22 (s, 1H), 7,58 – 7,34 (m, 5H), 3,64 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,58 – 3,52 (m, 2H), 3,48 – 3,41 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).	100,0	421,0
V1003		(500 МГц, ДМСО) δ 12,20 (s, 1H), 7,91 (t, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,32 (m, 5H), 3,40 (s, <i>J</i> = 15,2 Гц, 2H), 3,34 – 3,30 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,20 (q, <i>J</i> = 5,7 Гц, 2H), 2,29 (s, 3H).	100,0	409,0
V1004		(500 МГц, ДМСО) δ 12,75 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 2H), 7,57 – 7,40 (m, 5H), 3,71 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).	100,0	428,0

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-9	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
B1005		(500 МГц, ДМСО) δ 12,27 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,0 Гц, 2H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 11,2, 4,4 Гц, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 3H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,03 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).	100,0	427,0
B1006		(500 МГц, ДМСО) δ 12,25 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 7,58 – 7,39 (m, 7H), 6,96 – 6,80 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).	99,7	457,0
B1007		(500 МГц, ДМСО) δ 12,22 (s, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 5H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 8,7, 7,3 Гц, 2H), 6,98 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 6,82 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,65 – 3,57 (m, 2H), 3,27 – 3,20 (m, 2H), 3,15 – 3,07 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).	98,1	496,1
B1008		(500 МГц, ДМСО) δ 12,29 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 8,02 (ddd, <i>J</i> = 8,4, 2,5, 1,5 Гц, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 5H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 8,2, 4,5 Гц, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).	99,1	428,0
B1009		(500 МГц, ДМСО) δ 12,21 (s, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 5H), 7,25 – 7,10 (m, 4H), 3,67 – 3,56 (m, 4H), 3,52 – 3,38 (m, 4H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 2,37 – 2,30 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).	96,1	524,1

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-9	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
B1010		(400 МГц, ДМСО) δ 12,26 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 5H), 7,10 – 7,00 (m, 2H), 6,92 – 6,84 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).	99,2	457,0
B1011		(400 МГц, ДМСО) δ 12,28 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,46 (t, J = 6,5 Гц, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,62 (dd, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).	99,7	457,0

Пример 3

[00420] Синтез 5-метил-3-фенил-6-(пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (C1001) проводили в три стадии следующим образом:



[00421] Стадия 1: Синтез 5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (I-11): В перемешиваемый раствор 4-фенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-амина

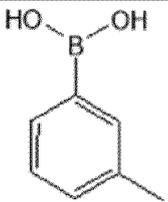
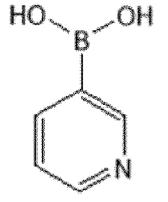
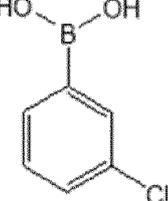
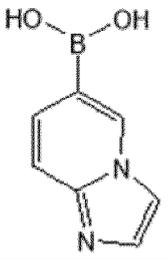
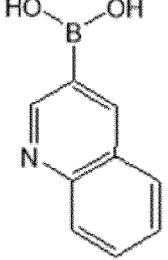
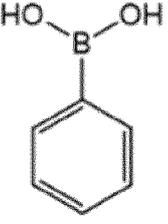
(I-1, 1,43 г, 6,29 ммоль) (WO 2012149157) в AcOH (31,5 мл) добавляли этилацетоацетат (**I-10, 1 экв., 796 мкл, 6,29 ммоль**). Грели реакционную смесь при 130°C в течение 1 часа и концентрировали досуха. Растирали реакционную смесь в EtOAc в течение 15 минут. Собирали твердое вещество путем фильтрования, промывали EtOAc и сушили в вакууме с получением соединения **I-11** (1,04 г, 6,29 ммоль, 56%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,27 (s, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 3H), 7,43 – 7,40 (m, 2H), 5,79 (d, *J* = 0,6 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H); MS (m/z): 294,1 [M+1]⁺, 99,9%.

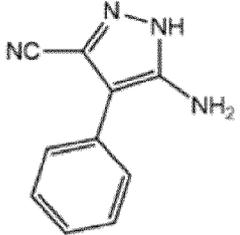
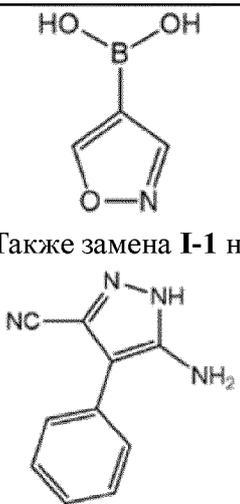
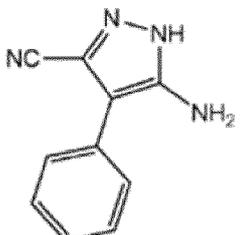
[00422] Стадия 2: Синтез 6-бром-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**I-12**): В перемешиваемую суспензию соединения **I-11** (830 мг, 2,83 ммоль) в ДМФ (9,4 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (509 мг, 2,83 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 30 минут. После добавления воды перемешивали белую суспензию при к.т. в течение 10 минут. Собирали твердое вещество путем фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме с получением соединения **I-12** (921 мг, 2,47 ммоль, 87%) в виде беловатого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. MS (m/z): 372,2-374,2 [M+1]⁺, 98,1%.

[00423] Стадия 3: Синтез 5-метил-3-фенил-6-(пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**C1001**): В перемешиваемый раствор соединения **I-12** (100 мг, 0,26 ммоль) в смеси дегазированного EtOH (4 мл) и воды (1 мл) добавляли пиридин-4-бороновую кислоту (**I-13, 40 мг, 0,32 ммоль**), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (19 мг, 0,02 ммоль) и Na₂CO₃ (117 мг, 1,10 ммоль). Грели реакционную смесь при 90°C в течение 18 часов. Фильтровали реакционную смесь через Celite, промывали MeOH и концентрировали в вакууме. Дважды очищали остаток путем обращенно-фазовой флэш-хроматографии (KP-C18-H5, использовали градиент от 0 до 100% MeCN в 10 mM водном буфере формиата аммония) с получением соединения **C1001** (7,4 мг, 0,02 ммоль, 7%) в виде желтого твердого вещества после лиофилизации. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,61 (шир.s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,52 – 7,48 (m, 4H), 7,45 – 7,39 (m, 3H), 2,21 (s, 3H); MS (m/z): 371,2 [M+1]⁺, 98,7%.

[00424] Ниже в таблице 4 представлены дополнительные соединения, которые могут быть синтезированы аналогично способам, описанным на приведенных выше стадиях 1-3, с заменой **I-13** на указанное соединение. Данные синтезированных соединений приведены в столбцах 3-5.

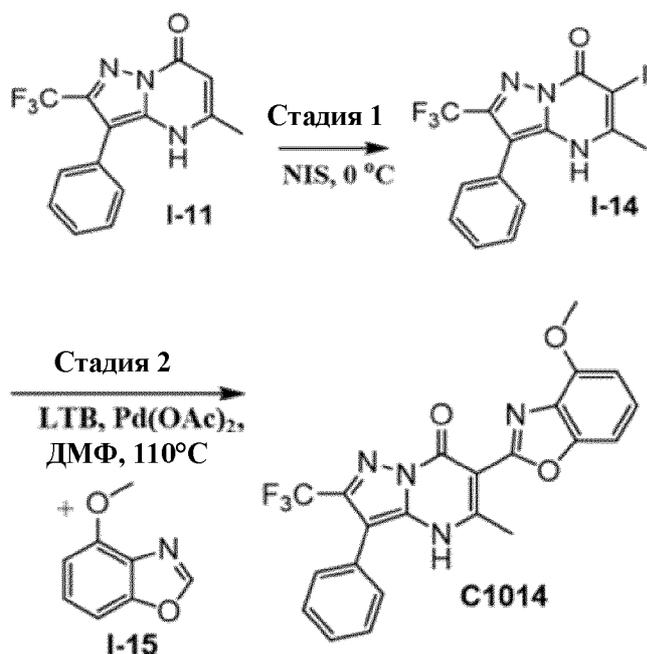
Таблица 4

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-13	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1002		(500 МГц, ДМСО) δ 12,35 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 5H), 7,32 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).	95,7	384,2
C1003		(500 МГц, ДМСО) δ 12,50 (шир. s, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> = 10,9 Гц, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 6H), 2,21 (s, 3H).	99,2	371,0
C1004		(500 МГц, ДМСО) δ 12,43 (s, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 8H), 7,31 (dt, <i>J</i> = 7,4, 1,4 Гц, 1H), 2,18 (s, 3H).	98,7	404,1
C1006		(500 МГц, ДМСО) δ 8,53 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,52 – 7,47 (m, 4H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 9,2, 1,4 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H).	98,4	410,2
C1007		(500 МГц, ДМСО) δ 12,57 (шир. s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,65 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 5H), 2,27 (s, 3H).	99,9	421,1
C1273		(400 МГц, ДМСО) δ 12,56 (s, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 4H), 7,53 – 7,43 (m, 3H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).	95,9	327,1

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-13	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
	Также замена I-1 на 			
C1281	 Также замена I-1 на	(500 МГц, ДМСО): δ 9,17 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,58 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).	100	318,1
C1282	 Также замена I-1 на	(500 МГц, ДМСО) δ 7,88 (s, 1H), 7,86 – 7,73 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	100	329,1 (M-H)

Пример 4

[00425] Синтез 6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**C1014**) проводили в две стадии следующим образом:

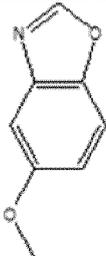
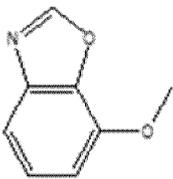


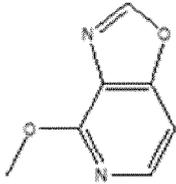
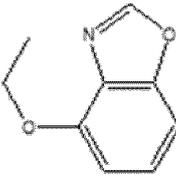
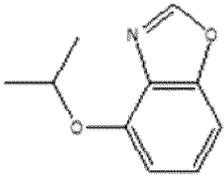
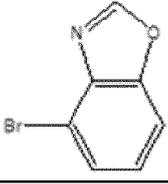
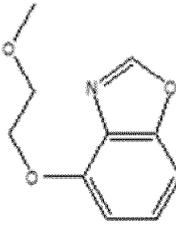
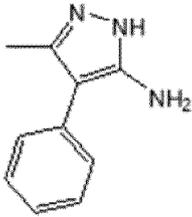
[00426] Стадия 1: Синтез 6-йод-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**I-14**): В суспензию 5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**I-11**, 450 мг, 1,53 ммоль) добавляли *N*-йодсукцинимид (363 мг, 1,53 ммоль) при 0 °С. Через 30 минут анализ ЖХМС указывал на полную конверсию. Выливали реакционную смесь в воду. Отфильтровывали осажденное твердое вещество, промывали разбавленным водным Na₂S₂O₃, а затем водой. Сушили твердое вещество в глубоком вакууме с получением целевого **I-14**. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,75 (шир. s, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 5H), 2,58 (s, 3H). МС (m/z): 420,0 [M+1]⁺.

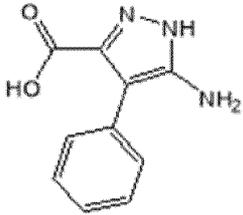
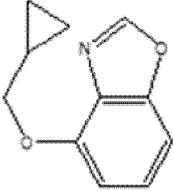
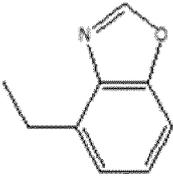
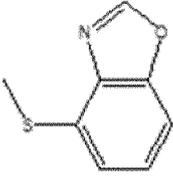
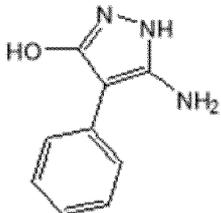
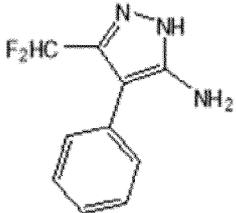
[00427] Стадия 2: Синтез 6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**C1014**): Смесь 6-йод-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**I-14**, 100 мг, 239 мкмоль), 4-метоксибензо[*d*]оксазола (**I-15**, 53,5 мг, 358 мкмоль), *трет*-бутоксид лития (133 мкл, 1,43 ммоль) и ацетата палладия (II) (5,36 мг, 23,9 мкмоль) в ДМФ (1,50 мл) дегазировали азотом. Грели реакционную смесь при 110 °С в течение 16 часов. Фильтровали неочищенную реакционную смесь через целит и промывали этилацетатом. Выпаривали фильтрат и очищали остаток путем обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием градиента 20-70% MeCN/H₂O (0,1% буфер формиата аммония) с получением соединения **C1014** (чистота 96,9%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,95 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 5H), 7,35 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 7,01 – 6,91 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). МС (m/z): 441,2 [M+1]⁺.

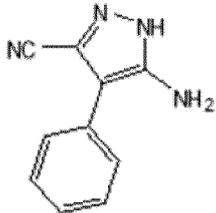
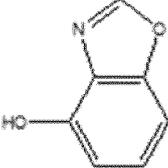
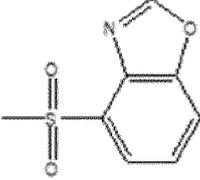
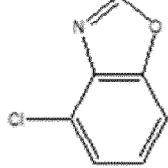
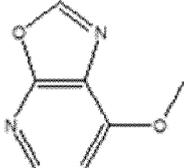
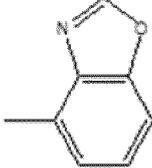
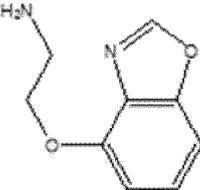
[00428] Ниже в таблице 5 представлены дополнительные соединения, которые могут быть синтезированы аналогично способам, описанным на приведенных выше стадиях 1-2, необязательно с заменой **I-15** на указанное соединение и/или заменой **I-1** и/или **I-10**, если это указано, с получением подходящего аналога **I-11** (согласно примеру 3). Данные синтезированных соединений приведены в столбцах 3-5.

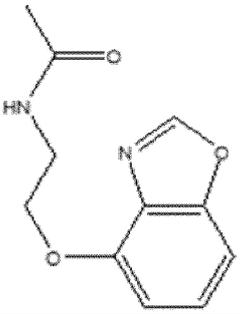
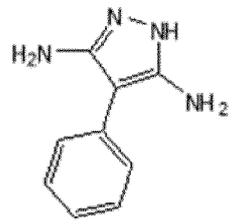
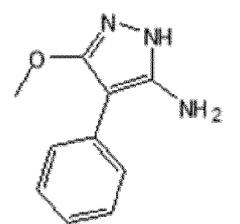
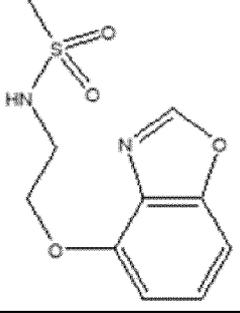
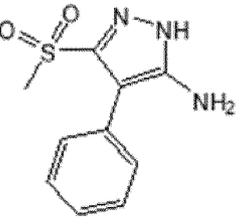
Таблица 5

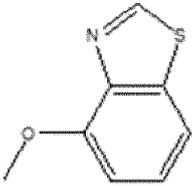
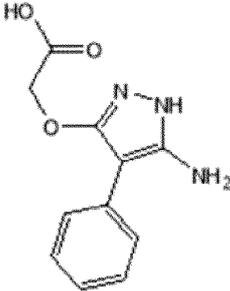
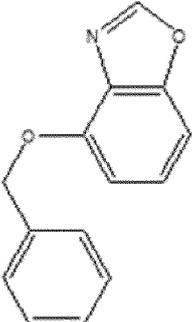
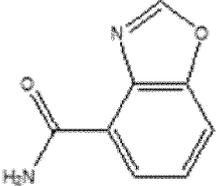
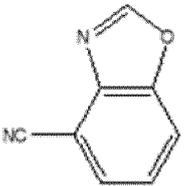
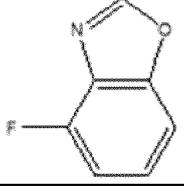
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1011		(500 МГц, ДМСО) δ 12,96 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,57 – 7,28 (m, 6H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).	95,1	411,1
C1012		(500 МГц, ДМСО) δ 12,96 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,57 – 7,28 (m, 6H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 3,84 (s, 3H).	97,0	441,2
C1022		(500 МГц, ДМСО) δ 7,59 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,28 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	96,4	441,2
C1028		(500 МГц, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,66 (шир.s, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 6H), 2,59 (s, 3H).	95,3	445,0
C1030		(500 МГц, ДМСО, только ароматические протоны) δ 8,45 (dd, J = 4,9, 1,4 Гц, 1H), 8,12 (dd, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 2H).	97,7	412,2

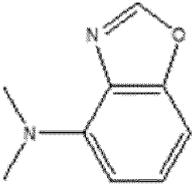
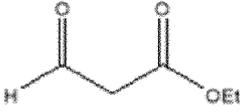
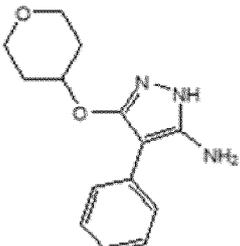
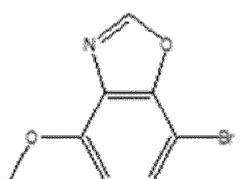
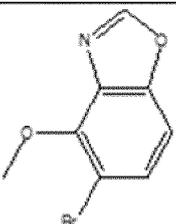
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1037		(500 МГц, ДМСО) δ 8,01 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 7,42 – 7,33 (m, 3H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	96,4	442,2
C1038		(500 МГц, ДМСО) δ 8,27 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,33 – 7,17 (m, 3H), 6,91 – 6,83 (m, 1H), 4,35 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,0 Гц, 3H).	99,2	455,2
C1039		(500 МГц, ДМСО) δ 12,71 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,44 (dd, J = 10,6, 4,8 Гц, 2H), 7,31 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 5,23 – 5,06 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,1 Гц, 6H).	99,3	469,1
C1040		(500 МГц, ДМСО) δ 8,08 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,1, 0,8 Гц, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 3H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 2H), 2,44 (s, 3H).	99,4	488,0 и 490,0
C1041		(500 МГц, ДМСО) δ 7,60 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,31 – 7,21 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,47 – 4,41 (m, 2H), 3,78 – 3,72 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	98,2	485,3
C1042	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,47 (шир.s, 1H), 7,52 (d, J = 4,5 Гц, 4H), 7,44 – 7,29 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 7,0, 2,0 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).	99,5	387,8

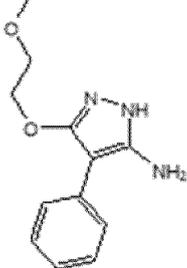
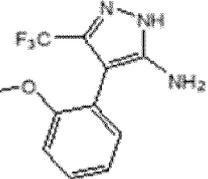
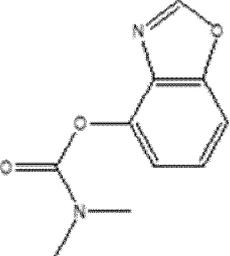
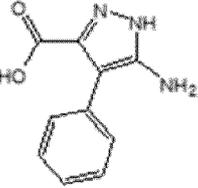
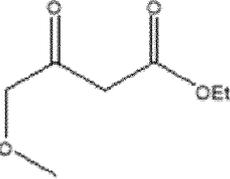
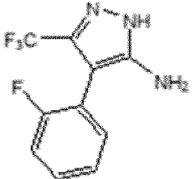
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1043	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,58 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,39 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 3H), 6,94 – 6,89 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).	98,0	417,3
C1045		(500 МГц, ДМСО) δ 7,60 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,42 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,30 – 7,20 (m, 3H), 6,86 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,33 (m, 1H), 0,60 (q, J = 5,5 Гц, 2H), 0,38 (t, J = 4,9 Гц, 2H).	98,9	481,2
C1046		(500 МГц, ДМСО) δ 12,96 (шир.s, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,46 (dd, J = 8,9, 4,4 Гц, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 2,99 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 1,34 (t, J = 7,6 Гц, 3H).	98,7	439,1
C1047		(500 МГц, ДМСО) δ 7,60 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 8,1, 0,8 Гц, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 7,8, 0,8 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	94,8	457,1
C1049	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 11,73 – 11,39 (m, 1H), 8,50-8,20 (s, 2H), 7,34-7,19 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (t, J = 4,5 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).	100	389,2
C1050	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,75 (dd, J = 8,3, 1,2 Гц, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,22 – 7,12 (m, 3H), 7,06 – 6,92 (m, J = 53,9 Гц, 1H), 6,82 (dd, J = 6,8, 2,2 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).	97,6	423,1

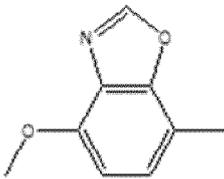
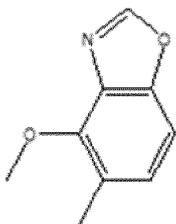
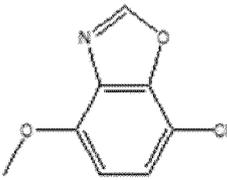
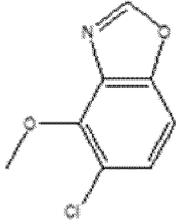
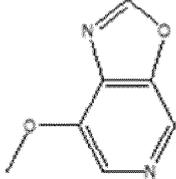
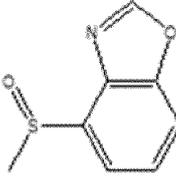
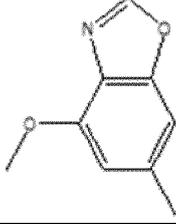
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1051	Замена I-1 на 	(ДМСО, 500 МГц) δ 8,08 (dd, J = 8,3, 1,1 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 10,7, 5,0 Гц, 2H), 7,35 – 7,22 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,9 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).	99,9	398,1
C1053		(500 МГц, ДМСО) δ 7,60 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 2,32 (s, 3H).	96,7	427,2
C1054		(500 МГц, ДМСО) δ 8,42 (s, 2H), 8,08 (dd, J = 8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,57 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H).	97,5	489,2
C1055		(500 МГц, ДМСО) δ 13,02 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,48 (t, J = 7,7 Гц, 3H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).	96,0	441,2
C1058		(500 МГц, ДМСО) δ 8,11 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 7,43 (m, 3H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).	95,0	442,1
C1060		(500 МГц, ДМСО) δ 12,96 (s, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 5H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,30 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).	99,7	425,2
C1061		(400 МГц, ДМСО) δ 8,00 (s, 3H), 7,53 – 7,23 (m, 7H), 6,96 (s, 1H), 4,51 (m, 2H), 2,62 (s, 3H).	94,6	470,0

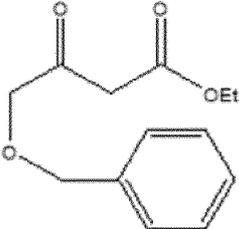
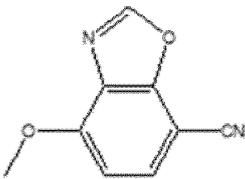
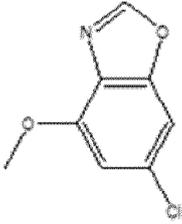
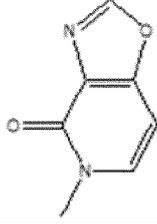
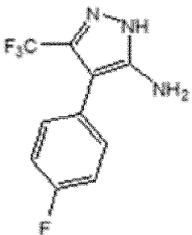
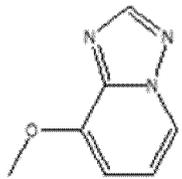
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1062		(400 МГц, ДМСО) δ 8,20 (s, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,84 (s, 3H).	93,5	512,0
C1063	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,10 (шир.s, 1H), 7,65-7,53 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 6,94 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 5,35 (шир.s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).	100	388,6
C1064	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,40 (s, 1H), 7,54-7,22 (m, 7H), 6,91-6,87 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).	95,5	403,1
C1066		(500 МГц, ДМСО) δ 8,26 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 8,0, 1,0 Гц, 1H), 4,36 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).	96,2	548,1
C1068	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,92 (шир.s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 6,98-6,95 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).	100	451,1

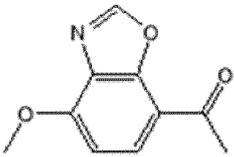
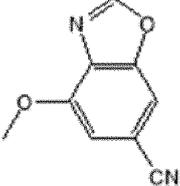
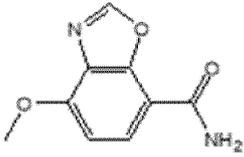
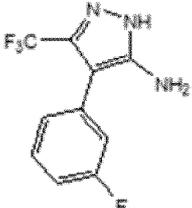
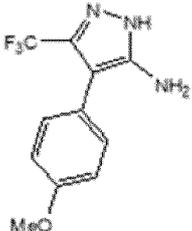
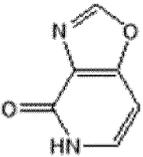
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1070		(500 МГц, ДМСО) δ 7,63 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,55 (dd, J = 7,9, 0,9 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94 (dd, J = 7,9, 0,8 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,94 (s, 3H).	95,4	457,1
C1072	Замена I-1 на 	(400 МГц, ДМСО) δ 8,57 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,28-7,21 (m, 4H), 6,96 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 6,90 – 6,85 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	96,4	447,1
C1073		(500 МГц, ДМСО) δ 12,96 (s, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 6H), 7,44 – 7,40 (m, 3H), 7,37 – 7,34 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).	94,4	517,2
C1074		(500 МГц, ДМСО) δ 8,64 (s, 1H), 7,94 – 7,90 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 4H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).	96,0	454,2
C1075		(500 МГц, ДМСО) δ 8,07 (dd, J = 8,1, 0,9 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 7,8, 0,9 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 3H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).	94,0	436,2 (M-H)
C1076		(500 МГц, ДМСО) δ 13,02 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 6H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 2,55 (s, 3H).	97,9	429,7

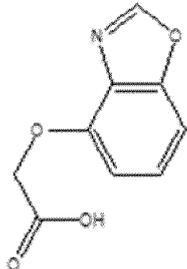
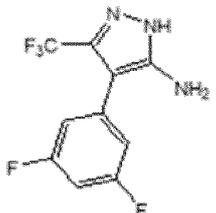
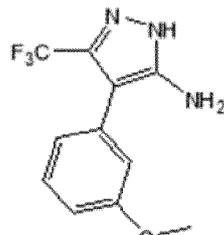
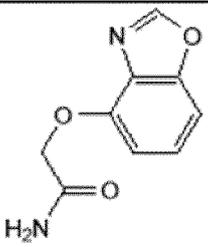
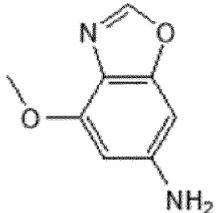
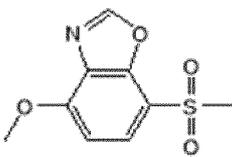
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1077	Замена I-10 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,60 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,47 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 3H), 6,94 (dd, J = 7,8, 1,1 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H).	97,3	495,1
C1078		(400 МГц, ДМСО) δ 7,50-7,41 (m, 4H), 7,41 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,20 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,19 (s, 6H), 2,46 (s, 3H).	97,9	454,2
C1079	Замена I-10 на 	(400 МГц, ДМСО) δ 8,71 (s, 1H), 7,59 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,19 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H).	99,3	427,1
C1080	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 8,53 (dd, J = 8,5, 1,3 Гц, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 4H), 7,00 – 6,94 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 6,9, 2,1 Гц, 1H), 4,88 – 4,81 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (dd, J = 11,1, 4,4 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,55 (d, J = 9,1 Гц, 2H).	100	473,3
C1081		(500 МГц, ДМСО) δ 12,72 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,39-7,33 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	96,1	518,9 520,6
C1082		(400 МГц, ДМСО) δ 13,08 – 12,91 (m, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 3H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,37 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).	100	519,0 521,1

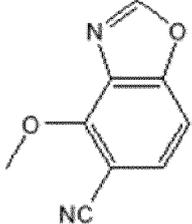
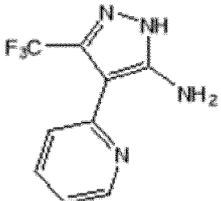
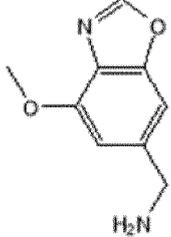
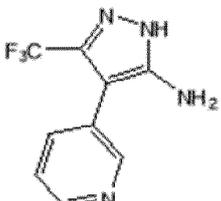
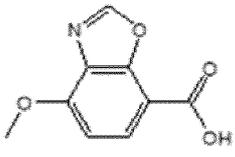
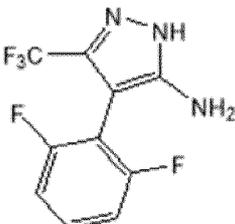
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1083	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,72 (s, 1H), 8,63 – 8,35 (m, 2H), 7,36-7,21 (m, 4H), 7,09 – 6,94 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 4,36 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).	96,5	447,1
C1086	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,82 (шир. s, 1H), 7,49 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,08 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,98 (dd, J = 6,6, 2,3 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).	99,8	471,1
C1088		(500 МГц, ДМСО) δ 12,87 (d, J = 132,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).	99,9	498,2
C1090	Замена I-1 на  и замена I-10 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,83 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,1 Гц, 7H), 7,39 (t, J = 7,7 Гц, 7H), 7,31 – 7,24 (m, J = 9,1, 5,4 Гц, 10H), 6,91 (dd, J = 6,3, 2,6 Гц, 4H), 4,53 (s, 7H), 4,01 (s, 10H), 3,09 (s, 10H).	100	447,0
C1091	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 13,09 (шир. s, 1H), 7,58–7,50 (m, 2H), 7,40–7,32 (m, 4H), 6,98–6,96 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).	99,9	459,1

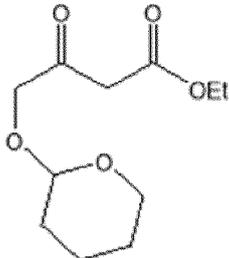
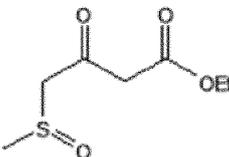
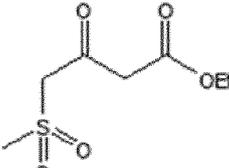
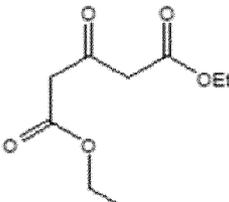
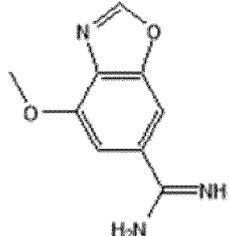
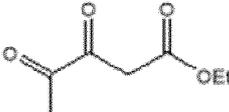
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1092		(500 МГц, ДМСО) δ 12,77 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,46 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,35 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	98,7	455,2
C1093		(500 МГц, ДМСО) δ 12,74 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,31 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).	97,1	455,2
C1094		(500 МГц, ДМСО) δ 7,60 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,35 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,29 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).	98,9	475,1
C1095		(500 МГц, ДМСО) δ 7,59 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,29 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 4,37 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).	98,2	475,1
C1096		(500 МГц, ДМСО) δ 8,75 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).	95,3	442,0
C1097		(500 МГц, ДМСО) δ 7,88 (dd, J = 8,0, 0,9 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).	99,8	473,0
C1098		(500 МГц, ДМСО) δ 7,55–7,48 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,46 (s, 3H)	99,6	455,0

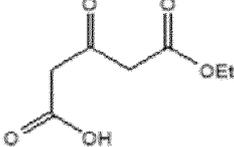
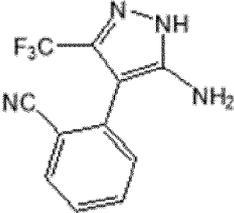
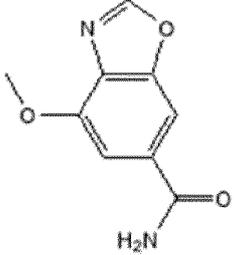
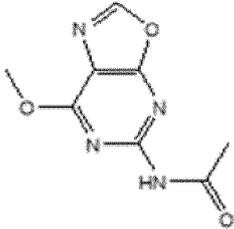
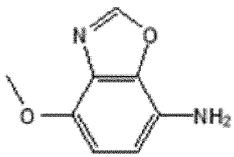
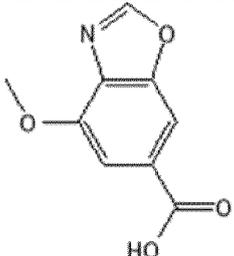
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1099	Замена I-10 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,52-7,50 (m, 5H), 7,36-7,34 (m, 3H), 7,18 – 7,12 (m, 2H), 7,03 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 6,96 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).	94,8	547,1
C1100		(500 МГц, ДМСО) δ 7,79 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,43 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	98,0	466,1
C1105		(500 МГц, ДМСО) δ 7,59 – 7,56 (m, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 4H), 7,48 – 4,42 (m, 1H), 7,05 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).	95,9	475,0
C1106		(500 МГц, ДМСО) δ 7,68 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,22 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).	95,6	442,0
C1107	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,92 (шир. s, 1H), 7,56 – 7,53 (m, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 4H), 6,99 (dd, J = 6,9, 2,1 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H).	100	458,9
C1110		(500 МГц, ДМСО) δ 8,30 (s, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 2H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,35 – 7,26 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	97,9	441,2

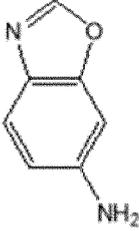
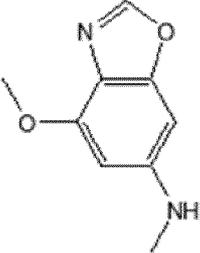
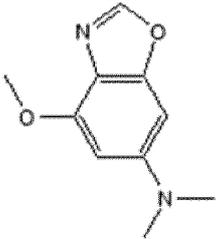
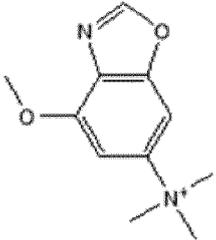
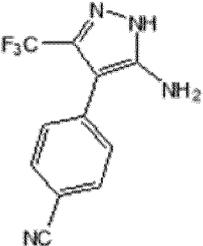
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1111		(500 МГц, ДМСО) δ 7,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 2H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).	100	482,9
C1112		(500 МГц, ДМСО) δ 13,15 (шир. s, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 7H), 4,06 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).	96,5	466,1
C1113		(400 МГц, ДМСО) δ 7,72 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,57 – 7,54 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).	97,5	484,2
C1114	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,95 (шир. s, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 5H), 6,99 (dd, J = 6,8, 2,2 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).	100	459,8
C1115	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,89 (шир. s, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 4H), 7,12 – 7,08 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 6,6, 2,5 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,51 (s, 3H)	100	470,9
C1116		(500 МГц, ДМСО) δ 11,71 (s, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,29 (m, 4H), 6,81 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H).	95,5	428,0

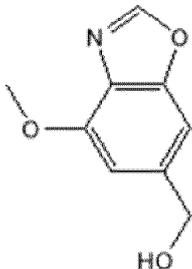
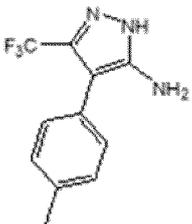
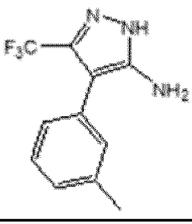
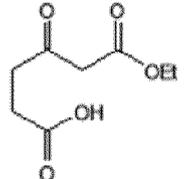
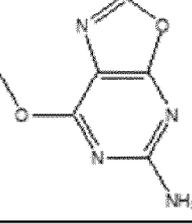
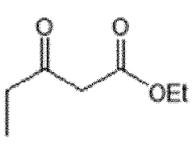
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1117		(500 МГц, ДМСО) δ 12,96 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,11 – 7,08 (m, 1H), 6,85 – 6,81 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,40 (s, 3H)	99,9	485,1
C1119	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,43–7,39 (m, 2H), 7,30–7,27 (m, 2H), 7,15 (tt, J = 9,4, 2,6 Гц), 6,91 (dd, J = 5,8, 3,2 Гц), 4,01 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	100	476,9
C1120	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,94 (шир.s, 1H), 7,44 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 17,0, 9,2 Гц, 3H), 7,00 – 6,95 (m, 1H). 4,01 (s, 3H), 3,82 (s, 3H)	100	470,9
C1122		(500 МГц, CD ₃ CN) δ 12,52 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 7,17 – 7,12 (m, 1H), 6,86 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)	98,6	484,1
C1123		(500 МГц, ДМСО) δ 7,56 – 7,47 (m, 4H), 7,44 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 6,40 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,23 (d, J = 1,6 Гц, 1H). 5,37 (шир.s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)	100	456,0
C1125		(500 МГц, ДМСО) δ 7,68 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,60 (d, J = 7,6 Гц, 4H), 7,43 (t, J = 7,7 Гц, 4H), 7,30 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 7,10 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,10 (s, 5H), 3,43 (s, 6H), 2,49 (s, 6H).	97,8	519,0

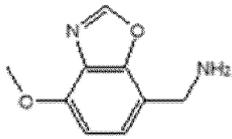
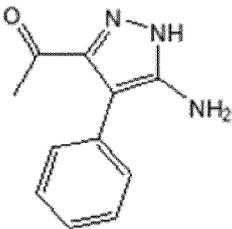
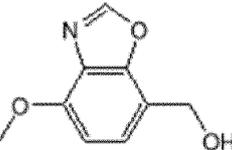
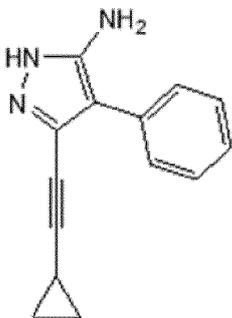
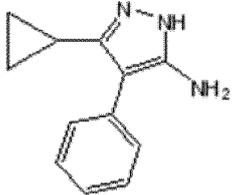
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1126		(400 МГц, ДМСО) δ 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 2H), 7,52 – 7,43 (m, 3H), 7,39 – 7,29 (m, 1H), 4,51 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).	95	466,0
C1127	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 8,73 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,97 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,46 – 7,31 (m, 3H), 6,98 (dt, J = 7,9, 4,5 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).	98,4	442,0
C1128 также C1135 (соль HCl)		(500 МГц, ДМСО) δ 8,15 (s, 2H), 7,60 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,47 – 7,40 (m, 3H), 7,35 – 7,24 (m, 1H), 7,05 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).	98,9	469,9
C1129	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 8,79 (шир. s, 1H), 8,60 (шир. s, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 6,97 – 6,92 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).	98,3	441,9
C1130		(500 МГц, MeOD) δ 8,00 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,49 – 7,45 (m, 2H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).	99,1	485,0
C1133	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 13,12 (шир. s, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 6,5, 2,5 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)	99,3	477,0

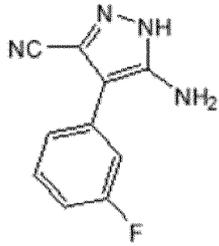
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1134	Замена I-10 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,60 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H), 6,93 – 6,87 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,53 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 3,24 (m, 1H), 1,37 – 1,12 (m, 5H), 1,07 – 0,99 (m, 1H).	97,0	541,2
C1137	Замена I-10 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,61 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,44 (dd, J = 10,6, 4,9 Гц, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 4,43 (q, J = 12,6 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).	97,4	503,0
C1138	Замена I-10 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,60 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,43 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,07 (s, 3H).	99,2	519,1
C1140	Замена I-10 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 10,67 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 4H), 7,47 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,28 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 6,66-6,65 (m, 2H), 4,27 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Гц, 3H).	97,3	513,1
C1141		(500 МГц, ДМСО) δ 8,40 (шир. s, 2H), 7,85 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,31 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,49 (s, 2H).	99,4	482,9
C1144	Замена I-10 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 9,48 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,43 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,18 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 6,57 (dd, J = 8,2, 2,9 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).	98,8	469,1

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1147	Замена I-10 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 9,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H).	98,4	485,1
C1148	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 8,05 – 8,00 (m, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,74 – 7,70 (m, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 6,97 – 6,93 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).	99,2	466,0
C1149		(500 МГц, ДМСО) δ 8,09 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 4H), 7,51 – 7,48 (m, 2H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).	100	484,2
C1150		(500 МГц, ДМСО) δ 13,04 – 12,93 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).	97,4	500,0
C1154		(500 МГц, ДМСО) δ 7,61 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 6,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).	98,2	456,0
C1155		(500 МГц, ДМСО) δ 13,15 (шир.s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 3H), 7,41 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H).	100	484,9

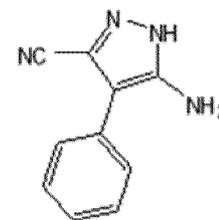
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1156		(500 МГц, ДМСО) δ 7,54 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,40 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H).	94,6	424,1
C1161		(500 МГц, ДМСО) δ 7,56 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,33 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,18 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)	100	470,0
C1162		(500 МГц, ДМСО) δ 7,55 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,48 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,98 (s, 6H), 2,38 (s, 3H)	99,7	484,0
C1163	 (формиатная соль)	(500 МГц, ДМСО) δ 8,45 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,47 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,35 – 7,25 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,69 (s, 9H), 2,45 (s, 3H)	98,9	498,0
C1164	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,90 (s, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,92 (dd, J = 5,4, 3,6 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)	98,5	465,9

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1166		(500 МГц, ДМСО) δ 7,56 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	399,2	99,7
C1171	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,91 (s, 1H), 7,40–7,37 (m, 4H), 7,37–7,33 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 6,9, 2,2 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)	100	455,1
C1172	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,93 (s, 1H), 7,45–7,41 (m, 1H), 7,39–7,36 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	100	455,1
C1173	Замена I-10 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,02 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 6,93 – 6,89 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2,60 (t, J = 7,3 Гц, 2H).	98,6	499,3
C1174		(500 МГц, ДМСО) δ 7,66 – 7,56 (m, J = 7,6 Гц, 2H), 7,46 – 7,38 (m, J = 7,4 Гц, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)	95,7	457,9
C1183	Замена I-10 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,66 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 3H), 6,90 (dd, J = 5,6, 3,4 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,66 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 1,07 (t, J = 7,5 Гц, 3H).	96,8	455,0

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1191		(500 МГц, ДМСО) δ 13,00 (s, 1H), 8,36 (s, 3H), 7,60 – 7,38 (m, 6H), 7,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,26 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).	98,6	470,1
C1210	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ ppm = 7,60 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,33 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,10 (шир. s, 1H), 6,89 (dd, J = 6,0 Гц, 3,0 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	99,9	414,41
C1224		(500 МГц, ДМСО): δ 8,35 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,20 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).	96,0	471,1
C1228	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ ppm = 8,05 (шир. s, 1H), 7,41 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,08 (шир. s, 1H), 6,99 (шир. s, 1H), 6,90 (t, J = 4,5 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,63-1,58 (m, 1H), 0,95-0,91 (m, 2H), 0,80-0,77 (m, 2H).	99,9	436,46
C1242	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ ppm = 7,63 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 7,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,00-0,93 (m, 4H)	98,2	412,44

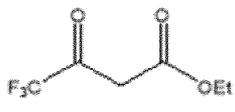
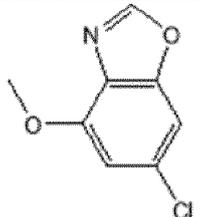
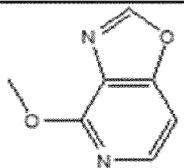
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1283	Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ ppm = 8,03 (ddd, <i>J</i> = 11,0 Гц, 2,5 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 4,5 Гц, 0,5 Гц, 2H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,91 (квint., <i>J</i> = 4,5 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).	99,9	416,1

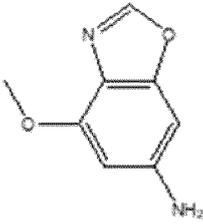
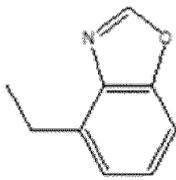
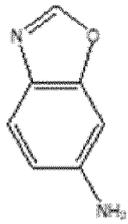
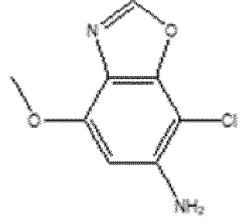
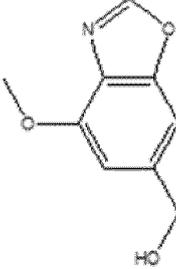
[00429] Соединения, приведенные ниже в таблице 5А, синтезировали аналогично способам, описанным на приведенных выше стадиях 1-2, необязательно заменяя **I-15** на указанное

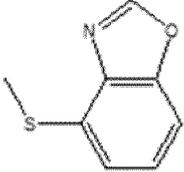
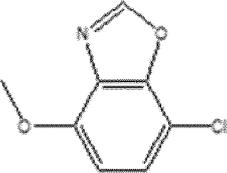
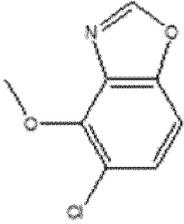
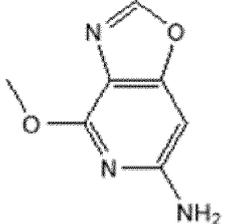
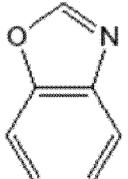
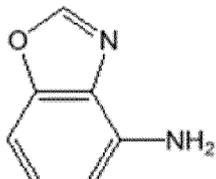


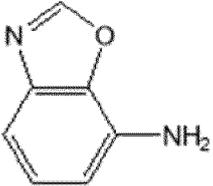
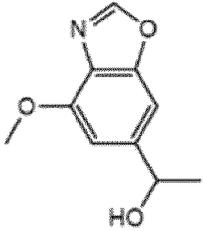
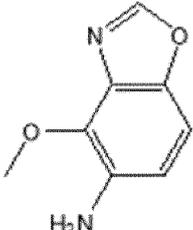
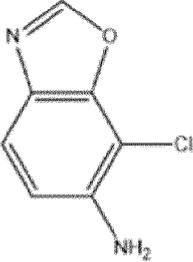
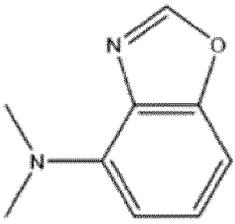
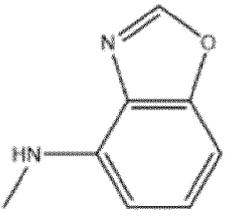
соединение и/или заменяя **I-10**, если это указано, и заменяя **I-1** на получение подходящего аналога **I-11** (согласно примеру 3).

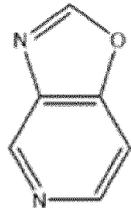
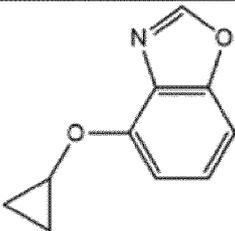
Таблица 5А

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1118	Замена I-10 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 8,05 – 8,00 (m, 2H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,39 – 7,29 (m, 3H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 7,9, 0,8 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H).	99,5	452,2
C1160		(500 МГц, ДМСО) δ 8,01 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 3H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).	98,2	431,9
C1167		(500 МГц, ДМСО) δ 8,12 – 8,01 (m, 3H), 7,54 – 7,42 (m, 3H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H).	399,2	99,7

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1175		(500 МГц, ДМСО) δ 8,08 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,29 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,38 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,20 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	95,3	413,0
C1181		(500 МГц, ДМСО) δ 8,38 (s, 2H), 8,07 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,35 – 7,19 (m, 2H), 6,85 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,61 (dd, J = 8,6, 2,1 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H).	97,2	382,9
C1188		(500 МГц, ДМСО) δ 13,16 (шир.s, 1H), 7,71 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 7,62–7,57 (m, 3H), 7,49 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 2,99 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,6 Гц, 3H).	100	396,1
C1193		(500 МГц, ДМСО) 8,16 – 7,99 (m, 2H), 7,59 – 7,42 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 1H), 6,78 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,60 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).	100	383,1
C1202		(400 МГц, ДМСО): δ 13,10 (шир.s, 1H), 7,68 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,50 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).	96,9	447,2
C1203		(500 МГц, ДМСО): δ 7,75 (m, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,49–7,45 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).	94,9	428,0

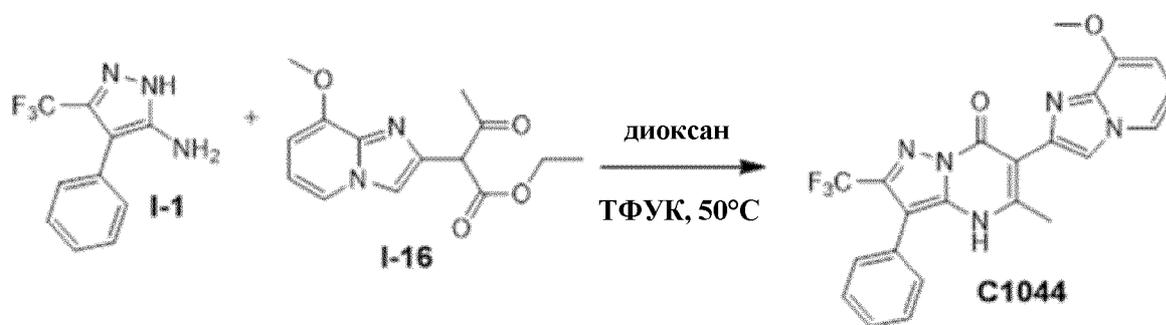
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1204		(500 МГц, ДМСО-d6): δ ppm = 8,36 (шир.s, 1H), 8,08-8,05 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,32 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 7,5 Гц, 0,5 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).	97,0	413,46
C1205		(500 МГц, ДМСО-d6): δ ppm = 8,34 (шир.s, 1H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,48 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).	95,7	431,84
C1206		(500 МГц, ДМСО-d6): δ ppm = 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,38 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).	96,8	431,84
C1218		(500 МГц, ДМСО) δ 8,10 – 8,02 (m, J = 8,3, 1,1 Гц, 2H), 7,51 – 7,42 (m, J = 7,8 Гц, 2H), 7,29 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).	98	414,1
C1222		(500 МГц, ДМСО): δ 8,11 – 8,04 (m, 2H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,72 – 7,69 (m, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,47 (s, 3H).	97,0	368,0
C1223		(500 МГц, ДМСО): δ 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,56 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,08 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,66 (шир.s, 1H), 2,49 (s, 3H).	94,0	383,1

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1230		(400 МГц, ДМСО): δ 8,07 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,49 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 6,96 – 6,90 (m, 1H), 6,61 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).	95,6	383,1
C1240		(500 МГц, ДМСО): δ 8,09 – 8,07 (m, 2H), 7,50 – 7,47 (m, 2H), 7,31 – 7,28 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,28 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 4,87 – 4,81 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Гц, 3H).	97,6	442,1
C1250		(400 МГц, ДМСО): δ 8,08 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).	97,1	413,1
C1271		(500 МГц, ДМСО) δ 8,08 (dd, J = 8,4, 1,2 Гц, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,29 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).	100	417,2
C1272		(400 МГц, ДМСО) δ 7,73 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,24 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,21 (s, 6H), 2,55 (s, 3H).	94,5	411,2
C1274		(500 МГц, ДМСО) δ 8,01 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,50 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,33 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,14 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,40 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,00 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	100	397,2

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1275		(500 МГц, MeOD) δ 8,87 (s, 1H), 8,42 – 8,37 (m, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,86 (dd, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 2,55 (s, 3H).	94,1	369,2
C1277		(500 МГц, ДМСО) δ 8,07 (dd, J = 8,4, 1,2 Гц, 2H), 7,47 (dd, J = 11,1, 4,6 Гц, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 3H), 7,15 (dd, J = 6,1, 2,9 Гц, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 0,86 – 0,77 (m, 4H).	97,2	424,2

Пример 5

[00430] Синтез 6-(8-метоксиимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (C1044) проводили в одну стадию следующим образом:

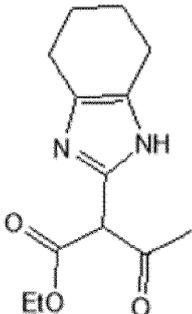
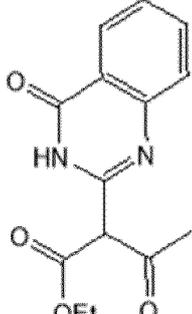
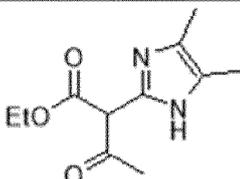
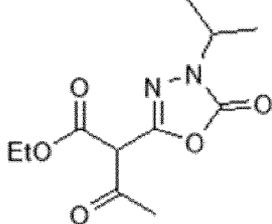


[00431] Стадия 1: В раствор 4-фенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-амина (I-1, 55,0 мг, 242 мкмоль) и этил-2-(8-метоксиимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-3-оксобутаноата (I-16, 73,6 мг, 266 мкмоль) в диоксане (807 мкл) добавляли ТФУК (403 мкл) и грели реакцию при 50°C в течение 6 часов. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Удаляли летучие вещества в вакууме. Очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой хроматографии на Companion Combiflash с использованием 10 г колонки C18, элюируя с градиентом 20-50% смеси MeCN/H₂O (0,1% буфер формиата аммония) в течение 15 минут с расходом 30 мл/мин. Объединяли чистые фракции и лиофилизировали с получением

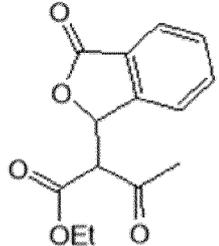
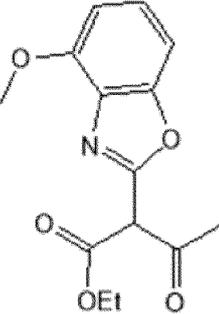
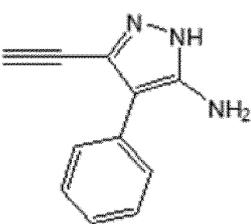
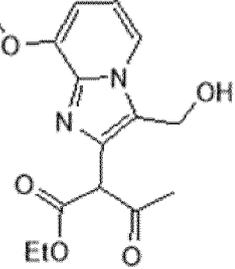
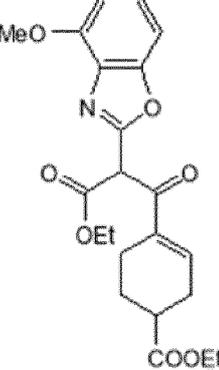
соединения **C1044**. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,71 – 2,60 (m, 3H). МС (m/z): 440,2 $[\text{M}+1]^+$, 98,1%.

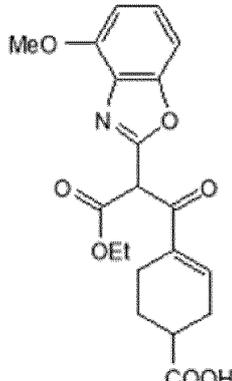
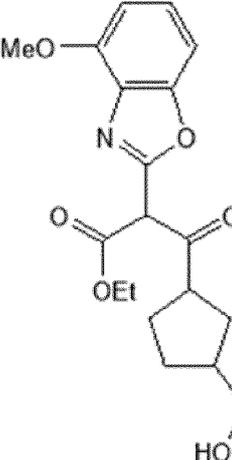
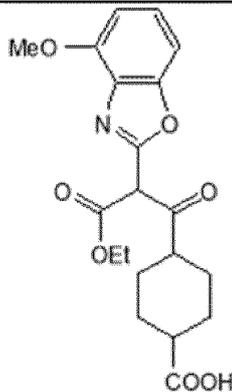
[00432] Ниже в таблице 6 приведены соединения, которые могут быть синтезированы аналогично способам, описанным на приведенной выше стадии, с заменой **I-16** на указанное соединение, а также с заменой **I-1**, если это указано. Данные синтезированных соединений приведены в столбцах 3-5.

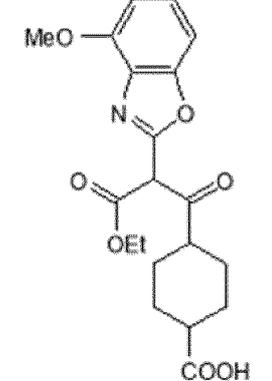
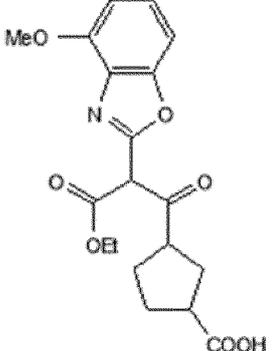
Таблица 6

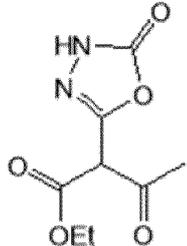
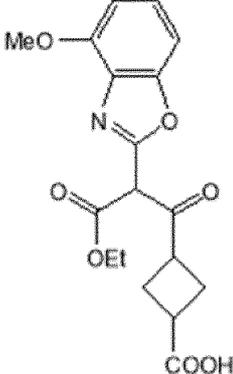
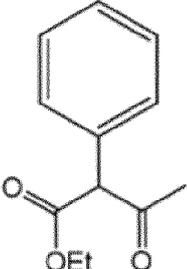
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-16	^1H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1017		(500 МГц, ДМСО) δ 7,58 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,29 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 2,64 – 2,57 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,84 – 1,78 (m, 4H).	98,6	414,2
C1019		(500 МГц, ДМСО) δ 12,76 (s, 1H), 12,45 (s, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Гц, 1H), 7,91 – 7,78 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,60 – 7,42 (m, 6H), 2,44 (s, 3H).	99,1	438,2
C1021		(500 МГц, MeOD) δ 7,63 (s, 2H), 6,71 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 6,62 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 6,54 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).	99,0	388,1
C1023		(500 МГц, ДМСО) δ 7,52-7,51 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,36 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,32 – 4,24 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H).	98,9	420,2

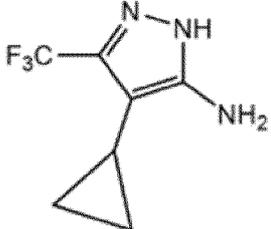
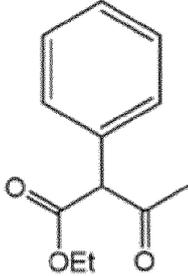
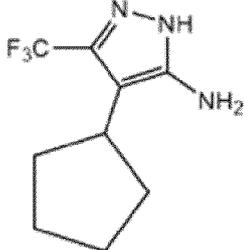
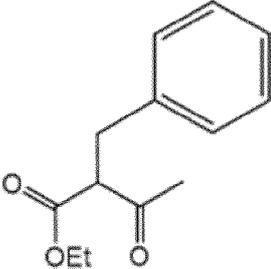
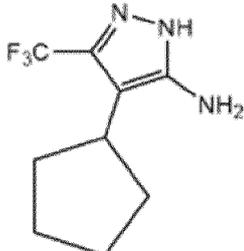
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-16	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1024		(500 МГц, ДМСО) δ 12,66 (s, 1H), 7,61 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 4H), 7,38 – 7,28 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,96 – 6,91 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,48 – 2,44 (m, 3H).	98,9	468,1
C1025		(500 МГц, ДМСО) δ 12,74 (s, 1H), 12,41 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 4H), 7,41 (dd, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	99,1	468,2
C1026		(500 МГц, ДМСО) δ 13,43 (s, 1H), 12,52 (s, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 5H), 7,10 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).	98,7	440,1
C1029		(500 МГц, ДМСО) δ 12,62 (s, 2H), 7,56 – 7,47 (m, 10H), 4,28 (d, J = 1,4 Гц, 4H), 3,20 (s, 6H).	99,1	645,2
C1057		(500 МГц, ДМСО) δ 12,45 (шир.s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,51 – 7,13 (m, 7H), 6,46 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).	97,7	440,2

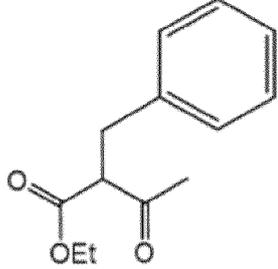
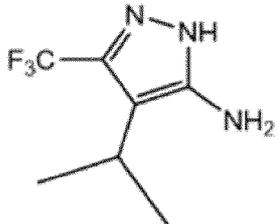
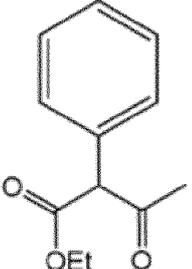
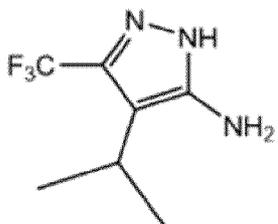
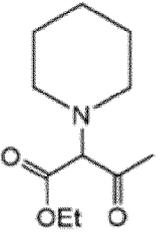
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-16	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1168		(500 МГц, ДМСО) δ 12,53 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 1H), 7,61 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 3H), 7,44 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,57 (s, 3H).	426,0	97,4
C1211	 Также замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ ppm = 8,30 (шир.s, 1H), 8,22-8,20 (m, 2H), 7,39 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 5,5 Гц, 3,0 Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)	97,1	396,41
C1215		(500 МГц, ДМСО) δ 12,54 (s, 1H), 8,23 – 7,98 (m, 1H), 7,62 – 7,47 (m, 4H), 7,46 – 7,33 (m, 1H), 7,04 – 6,84 (m, 1H), 6,83 – 6,61 (m, 1H), 5,23 – 4,98 (m, 1H), 4,65 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).	98,06	470,0
C1233		(500 МГц, ДМСО) δ 7,62 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 3H), 6,88 (dd, J = 6,9, 2,2 Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 5H), 2,37 – 2,34 (m, 1H), 2,06 – 1,88 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 1H), 1,26 (t, J = 6,9 Гц, 3H), 1,17 – 1,05 (m, 3H).	96,6	579,2

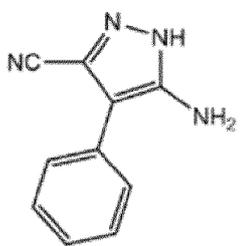
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-16	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1234		(500 МГц, ДМСО) δ 12,99 (s, 1H), 12,15 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 4H), 7,33-7,30 (m, 3H), 6,99 – 6,91 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,30 – 1,85 (m, 4H), 1,45-1,40 (m, 1H), 1,25-1,22 (m, 2H).	96,2	551,2
C1236		(500 МГц, ДМСО) δ 7,74-7,72 (m, 2H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 3H), 6,92-6,90 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,02-4,01 (m, 3H), 3,26 – 3,16 (m, 2H), 1,96 – 1,84 (m, 3H), 1,71 – 1,66 (m, 1H), 1,57 – 1,51 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 1H).	98,3	525,3
C1237		(500 МГц, ДМСО) δ 12,27 (s, 1H), 12,03 (s, 1H), 7,74 – 7,29 (m, 7H), 6,94 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,94 – 1,80 (m, 4H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 2H). (изомер 1)	99,6	553,2

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-16	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1238		(500 МГц, ДМСО) δ 12,73 (s, 1H), 11,99 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,53-7,41 (m, 5H), 6,92-6,88 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,87 – 2,79 (m, 1H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 2,12 – 2,04 (m, 2H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,40 – 1,29 (m, 2H). (изомер 2)	98,7	553,2
C1239		(500 МГц, ДМСО) δ 7,73 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,34 – 7,21 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 5,0, 4,0 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,53 – 2,51 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,98 – 1,85 (m, 2H), 1,79 – 1,67 (m, 2H).	99,5	539,2
C1241	 <p>Также замена I-1 на</p>	(500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ ppm = 8,87 (шир.s, 0,5H), 8,34 (шир.s, 0,5H), 7,58 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,41 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,12 (шир.s, 1H), 6,88 (dd, J = 6,0 Гц, 2,5 Гц, 1H), 6,81 (dd, J = 17,5 Гц, 11,0 Гц, 1H), 6,00 (dd, J = 17,5 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 11,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)	97,5	398,42

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-16	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1247		(500 МГц, ДМСО) δ 12,94 (шир. s, 1H), 12,49 (s, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 5H), 2,39 (s, 3H).	97,1	378,1
C1252		(500 МГц, ДМСО) δ 7,74 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 6,92-6,89 (m, 1H), 4,03-4,01 (m, 3H), 3,83-3,66 (m, 1H), 2,97 – 2,83 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,13-2,10 (m, 2H).	98,6	525,2
C1264	 <p>Также замена I-1 на</p>	(500 МГц, ДМСО) δ 11,94 (s, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 4H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,72 – 1,65 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 2H), 0,61 – 0,56 (m, 2H).	99,6	348,1
C1265		(500 МГц, ДМСО) δ 12,13 (s, 1H), 7,45 (ddd, J = 7,6, 4,5, 1,2 Гц, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,77 – 1,69 (m, 1H), 1,01 – 0,95 (m, 2H), 0,65 – 0,59 (m, 2H).	99,6	334,2

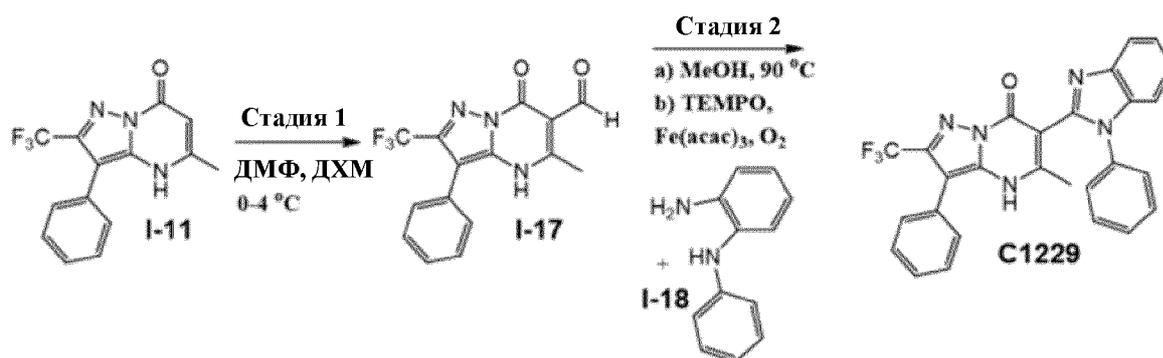
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-16	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
	Также замена I-1 на 			
C1266	 Также замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,94 (s, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,98 – 1,90 (m, 2H), 1,83 (dt, J = 9,3, 6,6 Гц, 2H), 1,71 (ddd, J = 26,5, 11,7, 6,7 Гц, 4H).	100	334,2
C1267	 Также замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,78 (s, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 4H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,30 – 3,21 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,96 – 1,87 (m, 2H), 1,86 – 1,77 (m, 2H), 1,74 – 1,60 (m, 4H).	100	376,2

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-16	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1268	 <p>Также замена I-1 на</p> 	(500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,77 (s, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 4H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,35 – 3,27 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,29 (d, J = 7,1 Гц, 6H).	99,5	350,2
C1269	 <p>Также замена I-1 на</p> 	(500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,94 (s, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,32 (d, J = 7,1 Гц, 6H).	99,9	336,1
C1280		(500 МГц, ДМСО) δ 8,14 (s, 1H), 7,98 – 7,84 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,30 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 2,79 – 2,58 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,82 – 1,43 (m, 6H), 1,32 – 1,15 (m, 2H).	97,7	334,2

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-16	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
	Также замена I-1 на 			

Пример 6

[00433] Синтез 5-метил-3-фенил-6-(1-фенил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пирозоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**C1229**) проводили в две стадии следующим образом:



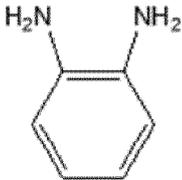
[00434] Стадия 1: Синтез 5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропирозоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегида (**I-17**): Предварительно охлаждали суспензию 5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пирозоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**I-11**, 1,00 г, 3,41 ммоль) в сухом ДМФ (3,40 мл) до 0-4°C на бане лед/вода. В отдельной колбе растворяли хлорангидрид щавелевой кислоты (383 мкл, 4,43 ммоль) в ДХМ (3,41 мл) и охлаждали до 0-4°C на бане лед/вода. В полученный раствор добавляли ДМФ (343 мкл, 4,43 ммоль) и по каплям добавляли полученную смесь в суспензию соединения **I-11**. Перемешивали реакционную смесь при 0-4°C и постепенно нагревали до комнатной температуры. После выдерживания в течение ночи при комнатной температуре выливали реакционную смесь в лед и 1М водный раствор NaOH. Затем добавляли EtOAc и разделяли слои. Промывали органический слой солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄,

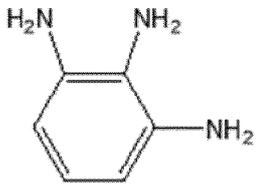
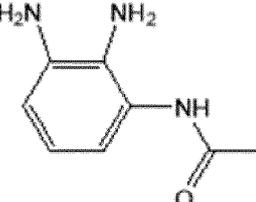
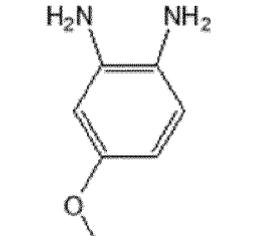
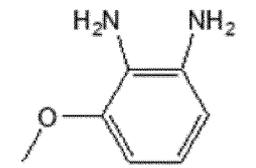
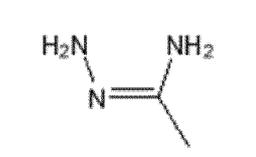
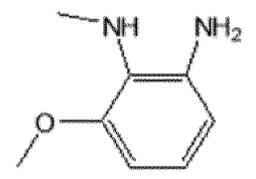
фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенное маслянистое вещество путем нормально-фазовой хроматографии (SiO_2 , использовали градиент от 0 до 20% MeOH в ДХМ) с получением соединения **I-17**. МС (m/z): 322,0 $[\text{M}+1]^+$, 92,25%.

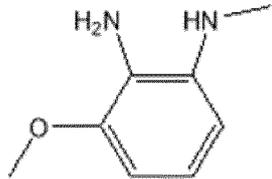
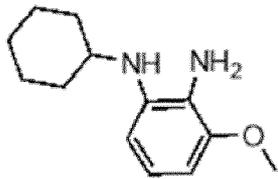
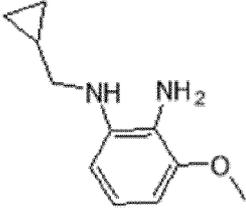
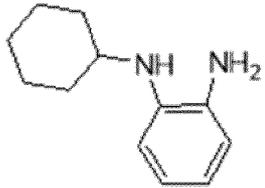
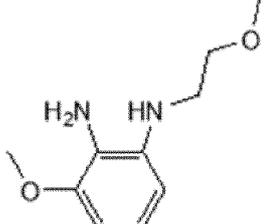
[00435] Стадия 2: Синтез 5-метил-3-фенил-6-(1-фенил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**C1229**): В перемешиваемый раствор соединения **I-17** (50 мг, 0,156 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли *N*-фенилбензол-1,2-диамин (**I-18**, 28,7 мг, 0,156 ммоль). Помещали реакционную смесь на предварительно нагретую масляную баню при 90°C на ночь. После этого охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и добавляли TEMPO (2,5 мг, 0,016 ммоль), а затем ацетилацетонат железа (III) (11 мг, 0,031 ммоль). Продували O_2 через темный раствор в течение 5 минут и грели полученную смесь при 40°C в течение 2 часов. После этого концентрировали реакционную смесь в вакууме досуха. Очищали остаток путем обращенно-фазовой флэш-хроматографии (КР-С18-Н5, использовали градиент от 0 до 100 MeCN/ H_2O (0,1% буфер формиата аммония) с получением соединения **C1229** после лиофилизации. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,68 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,55 – 7,33 (m, 10H), 7,32 – 7,11 (m, 3H), 2,21 (s, 3H); МС (m/z): 486,1 $[\text{M}+1]^+$, 99,4%.

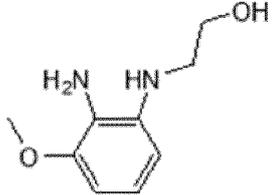
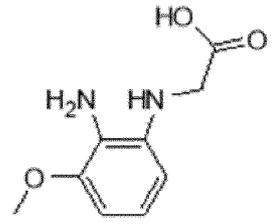
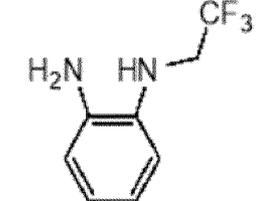
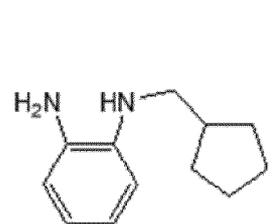
[00436] Ниже в таблице 7 приведены дополнительные соединения, которые могут быть синтезированы согласно способам, описанным выше на стадиях 1-2, с заменой **I-18** на указанное соединение, а также с заменой **I-1** (согласно примеру 3), если это указано, с получением подходящего аналога **I-11**. Данные синтезированных соединений приведены в столбцах 3-5.

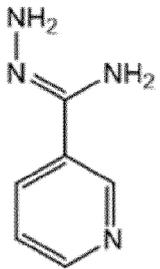
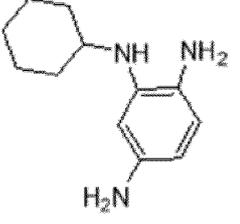
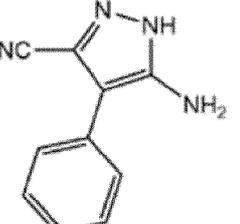
Таблица 7

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-18	^1H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1005		(500 МГц, ДМСО) δ 12,99 (шир.s, 1H), 7,66 (шир.s, 2H), 7,60 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,45 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,25 (шир.s, 2H), 2,75 (s, 3H).	96,4	410,1

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-18	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1008		(500 МГц, ДМСО) δ 8,32 (s, 2H), 7,63 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 6,83 – 6,76 (m, 2H), 6,35 – 6,26 (m, 1H), 2,79 (s, 3H).	97,7	425,1
C1009		(500 МГц, ДМСО) δ 12,92 (s, 1H), 12,07 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,48 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,38 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,18 (dt, J = 15,7, 7,9 Гц, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).	95,1	467,1
C1016		(500 МГц, ДМСО) δ 12,89 (s, 2H), 7,61 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,50 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,31 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).	96,5	440,3
C1018		(500 МГц, ДМСО) δ 7,56 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,49 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,92 (шир.s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).	99,3	440,2
C1020		(500 МГц, ДМСО) δ 12,82 (шир.s, 1H), 7,49 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,08 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,98 (dd, J = 6,6, 2,3 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).	92,3	375,2
C1065		(500 МГц, ДМСО) δ 7,63 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,42 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 1H), 6,80 – 6,74 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	94,1	454,2

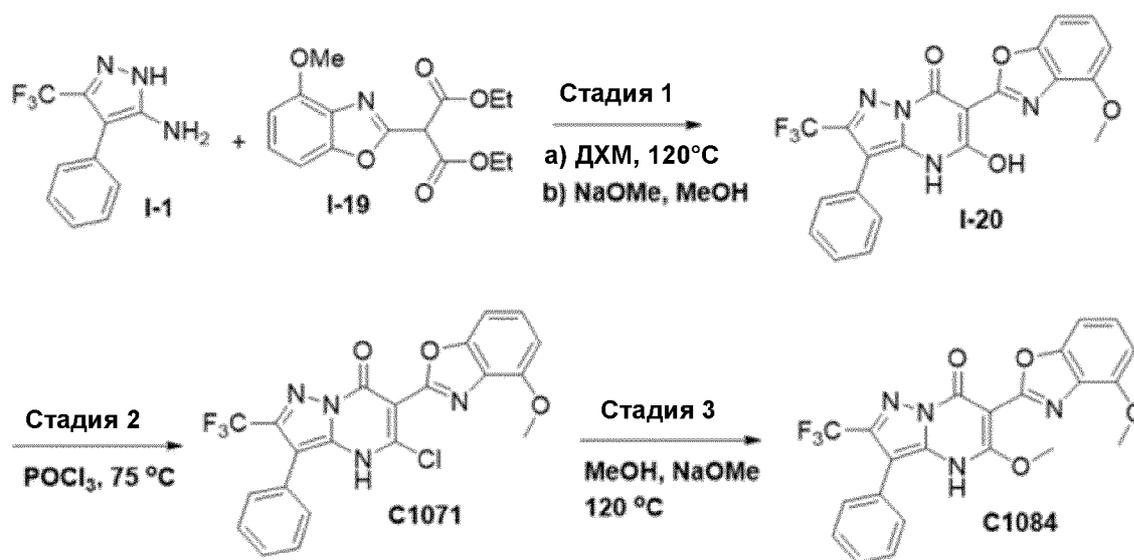
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-18	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1087		(500 МГц, ДМСО) δ 7,62 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).	99,4	454,1
C1176		(500 МГц, ДМСО) δ 12,72 (шир.s, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,43 – 7,32 (m, 2H), 7,25 – 7,12 (m, 1H), 6,88 – 6,68 (m, 1H), 4,18 – 4,03 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,27 – 2,14 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,83 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 1,76 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 1,72 – 1,56 (m, 2H), 1,41 – 1,18 (m, 3H).	98,05	522,0
C1189		(500 МГц, ДМСО) δ 8,25 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 7,12 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,07 – 3,98 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,86 – 3,74 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,10 – 1,01 (m, 1H), 0,41 – 0,30 (m, 2H), 0,30 – 0,22 (m, 1H), 0,13 – 0,03 (m, 1H).	99,37	494,0
C1190		(500 МГц, ДМСО) δ 12,74 (s, 1H), 8,09 – 7,86 (m, 1H), 7,77 – 7,64 (m, 1H), 7,61 – 7,47 (m, 4H), 7,46 – 7,20 (m, 3H), 4,29 – 4,12 (m, 1H), 2,33 – 2,09 (m, 6H), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 2H), 1,69 – 1,53 (m, 1H), 1,47 – 1,17 (m, 3H).	99,69	492,1
C1200		(500 МГц, ДМСО) δ 12,81 (s, 1H), 7,76 – 7,11 (m, 7H), 7,03 – 6,63 (m, 1H), 4,57 – 4,10 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,73 – 3,55 (m, 1H), 3,53 – 3,41 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).	99,9	498,0

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-18	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1201		(500 МГц, ДМСО) δ 12,77 (s, 1H), 7,72 – 7,13 (m, 7H), 7,04 – 6,63 (m, 1H), 4,89 – 4,64 (m, 1H), 4,40 – 4,04 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,73 – 3,49 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).	98,48	484,0
C1221		(500 МГц, ДМСО) δ 13,13 (s, 2H), 7,55 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 7,43 – 7,33 (m, 1H), 7,26 – 7,05 (m, 2H), 6,87 – 6,69 (m, 1H), 5,17 – 4,72 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).	99,9	498,1
C1231		(500 МГц, ДМСО) δ 12,83 (s, 1H), 7,80 – 7,68 (m, 2H), 7,63 – 7,44 (m, 5H), 7,43 – 7,24 (m, 2H), 5,53 – 5,29 (m, 1H), 5,15 – 4,91 (m, 1H), 2,22 (s, 3H).	98,47	492,1
C1235		(500 МГц, ДМСО) δ 7,86 – 7,76 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 2H), 7,44 – 7,29 (m, 3H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 4,14 – 4,03 (m, 1H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,61 – 1,33 (m, 6H), 1,22 – 0,99 (m, 2H).	96,92	492,2
C1276	Также замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 8,36 – 7,75 (m, 4H), 7,72 – 7,26 (m, 5H), 4,29 (шир.s, 1H), 4,19 – 3,81 (m, 3H), 2,32 – 2,19 (m, 4H), 1,89 – 1,74 (m, 2H), 1,68 – 1,59 (m, 1H), 1,45 – 1,22 (m, 3H).	100	449,2

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-18	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1278		(500 МГц, ДМСО) δ 8,40 (s, 1H), 7,81 – 7,56 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,75 – 6,45 (m, 5H), 1,88 (s, 3H).	97,2	438,1
C1279	 Также замена I-1 на 	(500 МГц, MeOD) δ 7,85 – 7,81 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 3H), 7,25 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 6,77 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,9 Гц, 1H), 4,11 – 4,02 (m, 1H), 2,25 – 2,19 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,84 – 1,68 (m, 4H), 1,34 – 1,22 (m, 4H).	95,2	464,3

Пример 7

[00437] Синтез 5-хлор-6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (C1071) и 5-метокси-6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (C1084) проводили в две и три стадии, соответственно, следующим образом:



[00438] **Стадия 1:** Синтез 5-гидрокси-6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**I-20**): Смесь 4-фенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-амина (**I-1**, 1,68 г, 7,40 ммоль) и 2-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)малоната (**I-19**, 2,50 г, 8,14 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). Концентрировали реакционную смесь в вакууме и грели остаток при 120°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия, растворяли неочищенную смесь в MeOH (5 мл) и добавляли метоксид натрия в MeOH (30 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 3 часов. Гасили реакцию AcOH и концентрировали смесь в вакууме. Целевое соединение осаждалось после добавления воды. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество и сушили в вакууме с получением соединения **I-20**. МС (m/z): 443,0 [M+1]⁺.

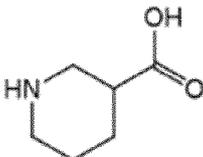
[00439] **Стадия 2:** Синтез 5-хлор-6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**C1071**): Растворяли соединение **I-20** (2,0 г, 4,52 ммоль) в POCl₃ (10 мл) и грели при 75°C в течение 4 часов в закрытой пробирке. Удаляли избыток POCl₃ в вакууме и очищали неочищенное вещество непосредственно путем нормально-фазовой флэш-хроматографии (гексаны:EtOAc, от 100:10 до 0:100) с получением соединения **C1071**. МС (m/z): 460,8 [M+1]⁺.

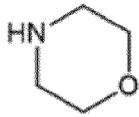
[00440] **Стадия 3:** Синтез 5-метокси-6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**C1084**): В раствор соединения **C1071** (10 мг, 0,0217 ммоль) в MeOH (1,0 мл, в качестве альтернативы можно использовать ДМФ в зависимости от целевого соединения) добавляли метоксид натрия (0,05 мл 25% раствора

MeOH, 0,217 ммоль) при перемешивании, затем грели при 120°C в течение 1 часа. Гасили реакцию нас. NH₄Cl, разбавляли смесь EtOAc (5 мл) и разделяли две фазы. Промывали органический слой нас. NH₄Cl, затем соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Концентрировали смесь в вакууме и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием MeCN/H₂O (0,1% буфер формиата аммония) в качестве элюента с получением соединения **C1084**. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,66 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,29 (m, 3H), 6,98 – 6,94 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,83 (s, 3H). MS (m/z): 457,1 [M+1]⁺, 96,0%.

[00441] Ниже в таблице 8 представлены дополнительные соединения, которые могут быть синтезированы аналогично способам, описанным на приведенной выше стадии 3, с заменой NaOMe на указанное соединение на стадии 3. Данные синтезированных соединений приведены в столбцах 3-5.

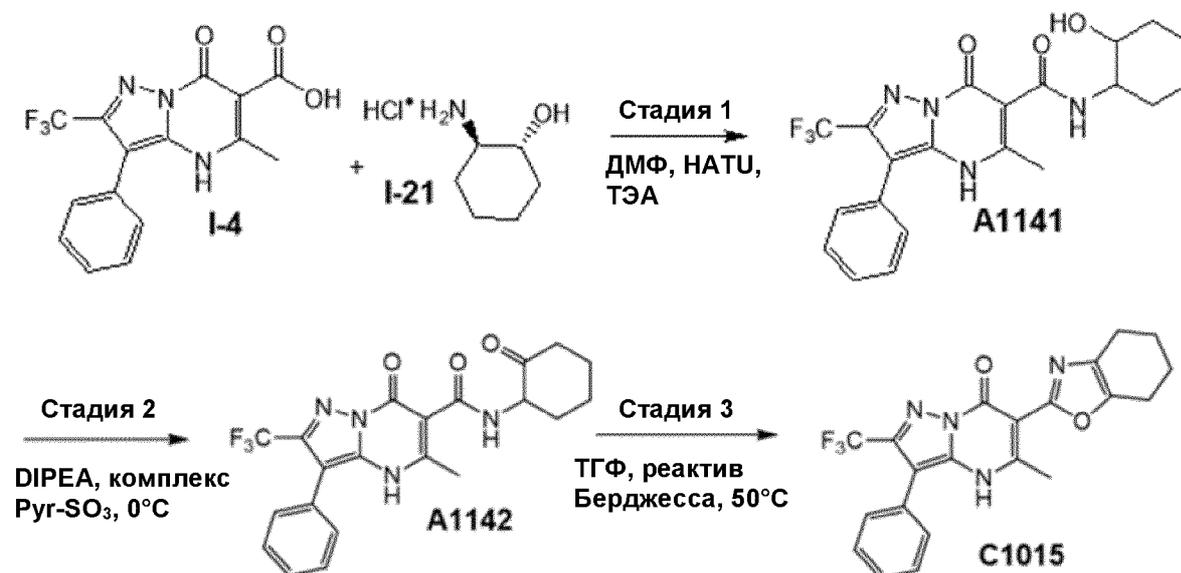
Таблица 8

№ соединения	Соединение, используемое вместо NaOMe	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1067		(400 МГц, ДМСО) δ 7,63 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,43 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 6,92 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,56 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,67 (s, 6H).	96,6	514,9
C1085	NH ₃	(500 МГц, ДМСО) δ 8,15 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H).	94,0	442,0
C1121	NaSMe	(500 МГц, ДМСО) δ 7,72 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,43 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,29 – 7,24 (m, 3H), 6,90-6,88 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).	97,8	472,9
C1257		(500 МГц, ДМСО) δ 7,73 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,26 – 7,18 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 6,5, 2,4 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,75 – 2,68 (m, 1H), 2,62 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 1,89 -1,84 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 3H).	99,9	554,2

№ соединения	Соединение, используемое вместо NaOMe	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1258		(500 МГц, ДМСО) δ 7,67 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 7,40 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 3H), 6,88 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,50 – 3,46 (m, 4H), 3,06 – 3,02 (m, 4H).	99,9	512,2

Пример 8

[00442] Синтез *N*-(2-гидроксициклогексил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксамида (**A1141**), 5-метил-7-оксо-*N*-(2-оксоциклогексил)-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксамида (**A1142**) и 5-метил-3-фенил-6-(4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]оксазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**C1015**) проводили в одну, две и три стадии, соответственно, следующим образом:



[00443] **Стадия 1:** Синтез *N*-(2-гидроксициклогексил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксамида (**A1141**): В смесь 5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (**I-4**, 50,0 мг, 148 мкмоль), гидрохлорида транс-2-аминоциклогексанола (**I-21**, 45,0 мг, 297 мкмоль), NATU (58,1 мг, 148 мкмоль) в ДМФ (740 мкл) добавляли ТЭА

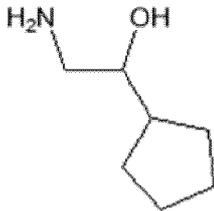
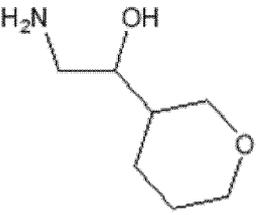
(83,5 мкл, 593 мкмоль) и перемешивали раствор при к.т. в течение 24 часов. После этого очищали реакционную смесь непосредственно путем обращенно-фазовой флэш-хроматографии (КР-С18-Н5, использовали градиент от 0 до 100% MeCN в 10 mM водном буфере формиата аммония) с получением соединения **A1141** в виде белого твердого вещества после лиофилизации. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,53 (s, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 5H), 4,65 (s, 1H), 3,68 – 3,52 (m, 1H), 3,37 – 3,31 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,98 – 1,91 (m, 1H), 1,89 – 1,82 (m, 1H), 1,68 – 1,56 (m, 2H), 1,33 – 1,15 (m, 4H); MS (m/z): 435,3 [M+1]⁺.

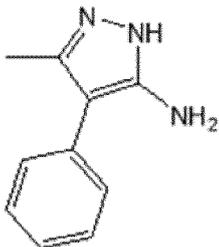
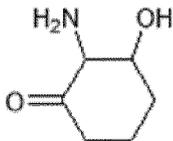
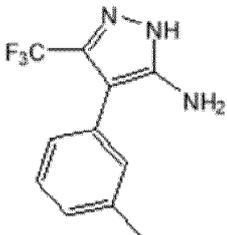
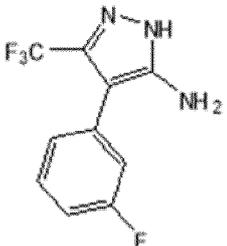
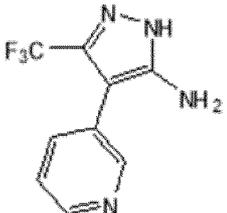
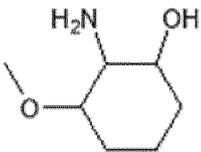
[00444] Стадия 2: Синтез 5-метил-7-оксо-*N*-(2-оксоциклогексил)-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксамиды (**A1142**): В раствор соединения **A1141** (50,0 мг, 115 мкмоль) в DIPEA (241 мкл, 1,37 ммоль) добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (220 мг, 1,38 ммоль), затем DIPEA (241 мкл, 1,37 ммоль) при 0°C. Постепенно нагревали реакционную смесь до к.т. в течение ночи. Через 18 часов разбавляли реакционную смесь 1n. HCl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Промывали органическую фракцию солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенную реакционную смесь непосредственно путем обращенно-фазовой флэш-хроматографии (КР-С18-Н5, использовали градиент от 0 до 100% MeCN в 10 mM водном буфере формиата аммония) с получением соединения **A1142** (22,5 мг, 45%) в виде белого твердого вещества после лиофилизации. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,71 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,60 (dt, *J* = 12,3, 6,2 Гц, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,47 – 2,38 (m, 2H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,50 – 1,39 (m, 1H). MS (m/z): 433,1 [M+1]⁺, 96,9%.

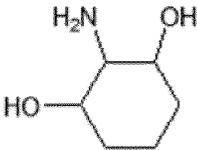
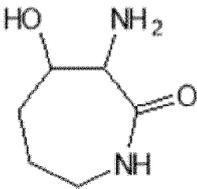
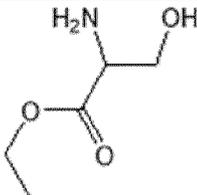
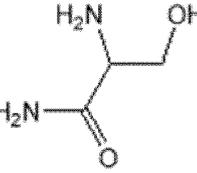
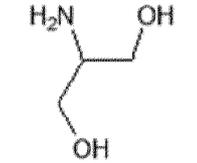
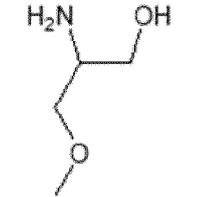
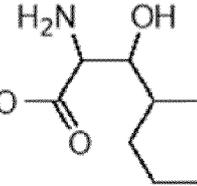
[00445] Стадия 3: Синтез 5-метил-3-фенил-6-(4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]оксазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**C1015**): В 10 мл колбу, содержащую соединение **A1142** (21,5 мг, 49,7 мкмоль) в ТГФ (2,50 мл), добавляли реактив Берджесса (30,6 мг, 124 мкмоль). Перемешивали полученный раствор в течение ночи при 50°C. Добавляли дополнительное количество реактива Берджесса (61,4 мг, 249 мкмоль) и перемешивали до полного израсходования исходного вещества. После этого очищали неочищенный раствор непосредственно путем обращенно-фазовой флэш-хроматографии (КР-С18-Н5, использовали градиент от 0 до 100% MeCN в 10 mM водном буфере формиата аммония) с получением соединения **C1015** после лиофилизации. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,41 (s, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 2,67 – 2,60 (m, 2H), 2,50 – 2,46 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,87 – 1,74 (m, 4H). MS (m/z): 415,2 [M+1]⁺, 97,9%.

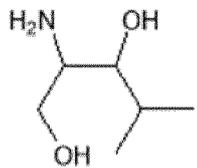
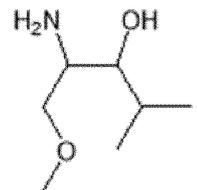
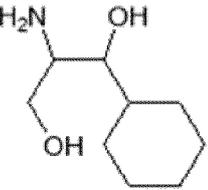
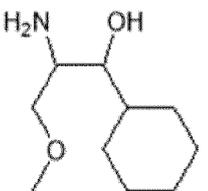
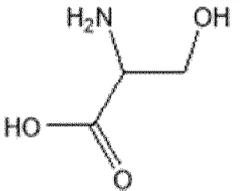
[00446] Ниже в таблице 9 представлены дополнительные соединения, которые могут быть синтезированы аналогично способам, описанным на приведенных выше стадиях 1-3, необязательно с заменой **I-21** на указанное соединение и/или заменой **I-1** и/или **I-2** (см. пример 1), если это указано, с получением подходящего аналога **I-4**. Данные синтезированных соединений приведены в столбцах 3-5.

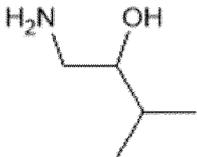
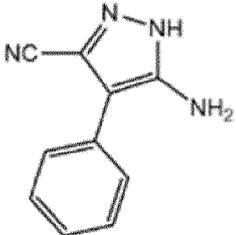
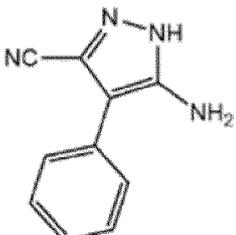
Таблица 9

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-21	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1010		(500 МГц, ДМСО) δ 7,55 – 7,40 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 3,24 – 3,16 (m, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 3H), 2,05 – 1,95 (m, 2H), 1,76 – 1,59 (m, 6H).	95,5	429,9
C1013	 Также замена I-2 на	(500 МГц, ДМСО) δ 7,53 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,35 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,21 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,09 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,70 – 1,49 (m, 6H).	100	459,2
C1027		(500 МГц, ДМСО) δ 12,73 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,39 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,98 (dd, J = 10,9, 2,9 Гц, 1H), 3,80 (dt, J = 11,7, 3,7 Гц, 1H), 3,48 – 3,40 (m, 2H), 3,05 – 2,97 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,12 – 2,04 (m, 1H), 1,79 – 1,59 (m, 3H).	97,7	445,1

C1032	<p>Замена I-1 на</p> 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,68 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 7,41 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,88-1,75 (m, 4H).	99,2	361,2
C1033		(500 МГц, ДМСО) δ 7,54 – 7,36 (m, 5H), 3,05 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 2,55 – 2,51 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,21 – 2,13 (m, 2H).	96,8	429,2
C1034	<p>Замена I-1 на</p> 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,74 (шир.s, 1H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,18-7,17 (m, 1H), 2,66-2,64 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (шир.s, 2H), 1,88-1,75 (m, 4H).	100	429,2
C1035	<p>Замена I-1 на</p> 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,77 (шир.s, 1H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,15-7,08 (m, 1H), 3,18 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 4H).	97,0	433,4
C1036	<p>Замена I-1 на</p> 	(500 МГц, ДМСО) δ 8,80 (s, 1H), 8,46 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 7,9, 4,7 Гц, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,88-1,76 (m, 4H), 1,27-1,21 (m, 2H).	98,9	416,6
C1048		(500 МГц, ДМСО) δ 12,67 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,37 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,26 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 4,20 (t, J = 3,5 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,64 (ddd, J = 16,5, 5,7, 3,4 Гц, 1H), 2,59 – 2,50 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,94 – 1,80 (m, 2H), 1,80 – 1,64 (m, 2H).	99,6	445,3

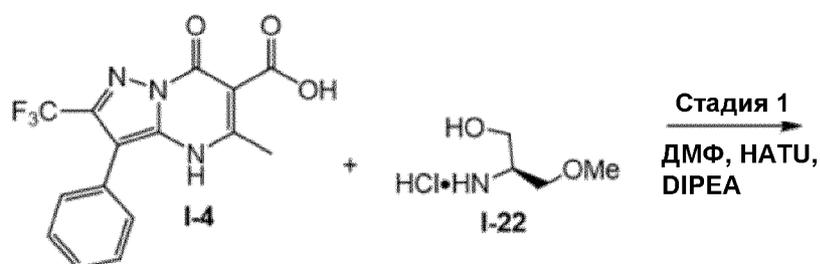
C1052		(500 МГц, ДМСО) δ 7,59 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 5,02 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 2,60 – 2,56 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,85 – 1,72 (m, 3H).	98,0	431,2
C1059		(400 МГц, ДМСО) δ 7,89 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,45 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,36 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 3,25 (dd, J = 9,1, 5,6 Гц, 2H), 3,03 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,99 (dd, J = 14,4, 6,0 Гц, 2H).	95,1	444,2
C1101		(500 МГц, ДМСО) δ 12,93 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Гц, 3H).	99,0	433,0
C1102		(500 МГц, ДМСО) δ 8,52 (s, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,41 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 7,28 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,07 (шир.s, 2H), 2,25 (s, 3H).	98,9	404,1
C1104		(500 МГц, ДМСО) δ 7,91 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,32 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,42 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H).	98,5	391,1
C1108		(500 МГц, ДМСО) δ 7,58 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 4,34 (d, J = 0,6 Гц, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).	99,7	405,1
C1169		(500 МГц, ДМСО) δ 12,84 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,28 (m, 1H), 3,48 – 3,41 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,90 – 1,76 (m, 4H), 1,69 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 1,59 – 1,48 (m, 2H), 1,40 – 1,22 (m, 3H).	100	487,0

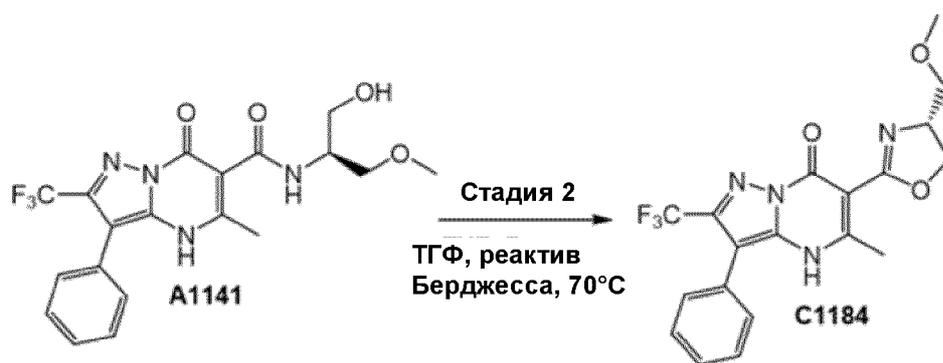
C1170		(500 МГц, ДМСО) δ 8,12 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 2,23 (s, 3H).	100	361,0
C1143		(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,50 – 7,40 (m, 4H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,24 – 3,14 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,21 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).	97,1	433,1
C1153		(500 МГц, MeOD) δ 7,51 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H).	99,3	447,1
C1157		(500 МГц, MeOD) δ 7,51 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,92 (dddd, $J = 12,0, 12,0, 3,5, 3,5$ Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,98 – 1,90 (m, 2H), 1,90 – 1,83 (m, 2H), 1,79 – 1,72 (m, 1H), 1,71 – 1,60 (m, 2H), 1,51 – 1,39 (m, 2H), 1,38 – 1,26 (m, 1H).	100	473,1
C1158		(400 МГц, MeOD) δ 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,04 (tt, $J = 11,9, 3,4$ Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,00 – 1,91 (m, 2H), 1,91 – 1,82 (m, 2H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,69 – 1,58 (m, 2H), 1,52 – 1,39 (m, 2H), 1,37 – 1,26 (m, 1H).	99,6	487,2
C1165		(500 МГц, MeOD) δ 8,44 (s, 1H), 7,54 – 7,37 (m, 5H), 2,46 (s, 3H).	95,2	405,0

C1260	 Замена I-1 на 			
C1270	 Замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 8,26 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,57 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,47 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,41 (s, 3H).	97,7	318,1

Пример 9

[00447] Синтез (*S*)-*N*-(1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксамид (**A1143**) и (*R*)-6-(4-(метоксиметил)-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**C1184**) проводили в одну и две стадии, соответственно, следующим образом:





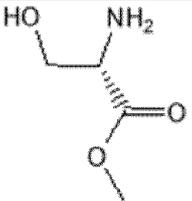
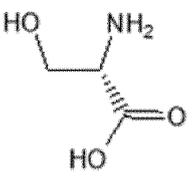
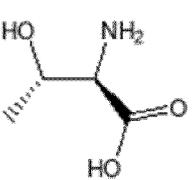
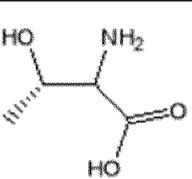
[00448] **Стадия 1:** Синтез (*S*)-*N*-(1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)-5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксамида (**A1143**): Раствор 5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (**I-4**, см. пример 1, 1,00 г, 2,97 ммоль), НАТУ (4,51 г, 11,9 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (2,61 мл, 14,8 ммоль) в ДМФ (319 мкл) перемешивали в течение 30 минут. Добавляли гидрохлорид простого метилового эфира *L*-серина (**I-22**, 840 мг, 5,93 ммоль). Перемешивали полученный раствор при к.т. в течение 1 часа. Добавляли 1н. HCl и экстрагировали смесь EtOAc (3 x 20 мл). Промывали органический слой нас. NH₄Cl (10 мл), затем соевым раствором (10 мл) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения **A1143**. МС (m/z): 425,0 [M+1]⁺.

[00449] **Стадия 2:** Синтез (*R*)-6-(4-(метоксиметил)-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**C1184**): В 10 мл колбу, содержащую соединение **A1143** (30,0 мг, 70,7 мкмоль) в ТГФ (1,18 мл), добавляли реактив Берджесса (20,9 мг, 84,8 мкмоль). Перемешивали полученный раствор в течение ночи при 70°C. После этого разбавляли реакционную смесь насыщенным хлоридом аммония (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Промывали органическую фазу соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Хранили продукт в минимальном количестве EtOAc в течение ночи. Отфильтровывали полученный осадок и промывали EtOAc, затем сушили с получением соединения **C1184**. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,20 (s, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,51 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 4,96 – 4,89 (m, 1H), 5,00 – 4,87 (m, 1H), 4,75 (dd, *J* = 8,8, 6,0 Гц, 1H), 4,56 – 4,50 (m, 1H), 3,69 (dd, *J* = 10,1, 3,9 Гц, 1H), 3,57 (dd, *J* = 10,2, 3,5 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). МС (m/z): 407,1 [M+1]⁺, 100%.

[00450] Ниже в таблице 10 представлены дополнительные соединения, которые могут быть синтезированы аналогично способам, описанным на приведенных выше стадиях 1-2, с заменой

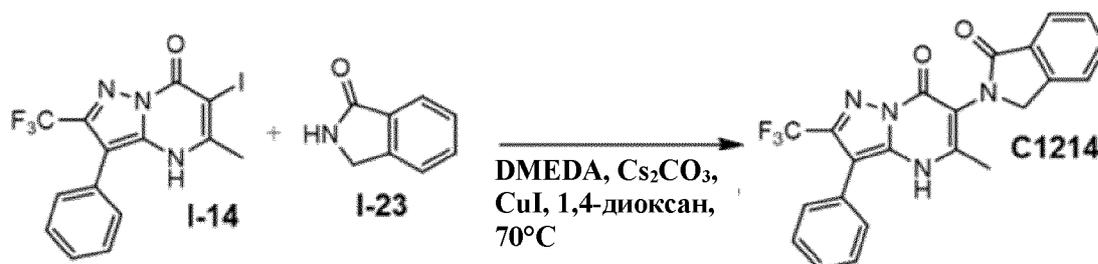
I-22 на указанное соединение. Данные синтезированных соединений приведены в столбцах 3-5.

Таблица 10

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-22	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1187		(400 МГц, ДМСО) δ 11,43 (s, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 5,10 – 4,97 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,51 – 2,50 (m, 3H)	95,6	421,0
C1192		(400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,34 (s, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 5,15 – 5,01 (m, 2H), 4,97 (dd, J = 10,6, 5,4 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H).	99,3	407,1
C1213		(500 МГц, ДМСО) δ 7,53 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 5,48 – 5,38 (m, 1H), 5,00 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,5 Гц, 3H).	98,0	435,0
C1216		(400 МГц, ДМСО) δ 7,54 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,33 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 5,42 – 5,05 (m, 1H), 4,64 – 4,12 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,59 – 1,42 (m, 3H).	100 (3:1 о.д.)	421,0

Пример 10

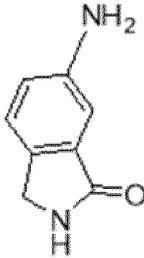
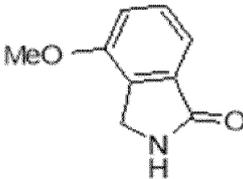
[00451] Синтез 5-метил-6-(1-оксоизоиндолин-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**C1214**) проводили в одну стадию следующим образом:



[00452] Стадия 1: В герметичную пробирку добавляли 1-изоиндолинон (**I-23**, 32,4 мг, 239 мкмоль), *N,N'*-диметилэтилендиамин (27,0 мкл, 239 мкмоль), Cs₂CO₃ (236 мг, 716 мкмоль), йодид меди (22,7 мг, 119 мкмоль) и продували азотом. После этого добавляли 1,4-диоксан (2,39 мл) и 6-йод-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (**I-14**, 100 мг, 239 мкмоль). Продували смесь азотом в течение 5 минут. Затем грели реакцию смесь при 120°C в течение ночи. Концентрировали неочищенную смесь в вакууме, затем очищали путем обращенно-фазовой флэш-хроматографии (КР-С18-Н5, использовали градиент от 0 до 100% MeCN в 10 mM водном буфере формиата аммония) с получением соединения **C1214** в виде белого твердого вещества после лиофилизации. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,69 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 4H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 4,89 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 4,60 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 2,24 (s, 3H); МС (m/z): 425,1 [M+1]⁺, 99,7%.

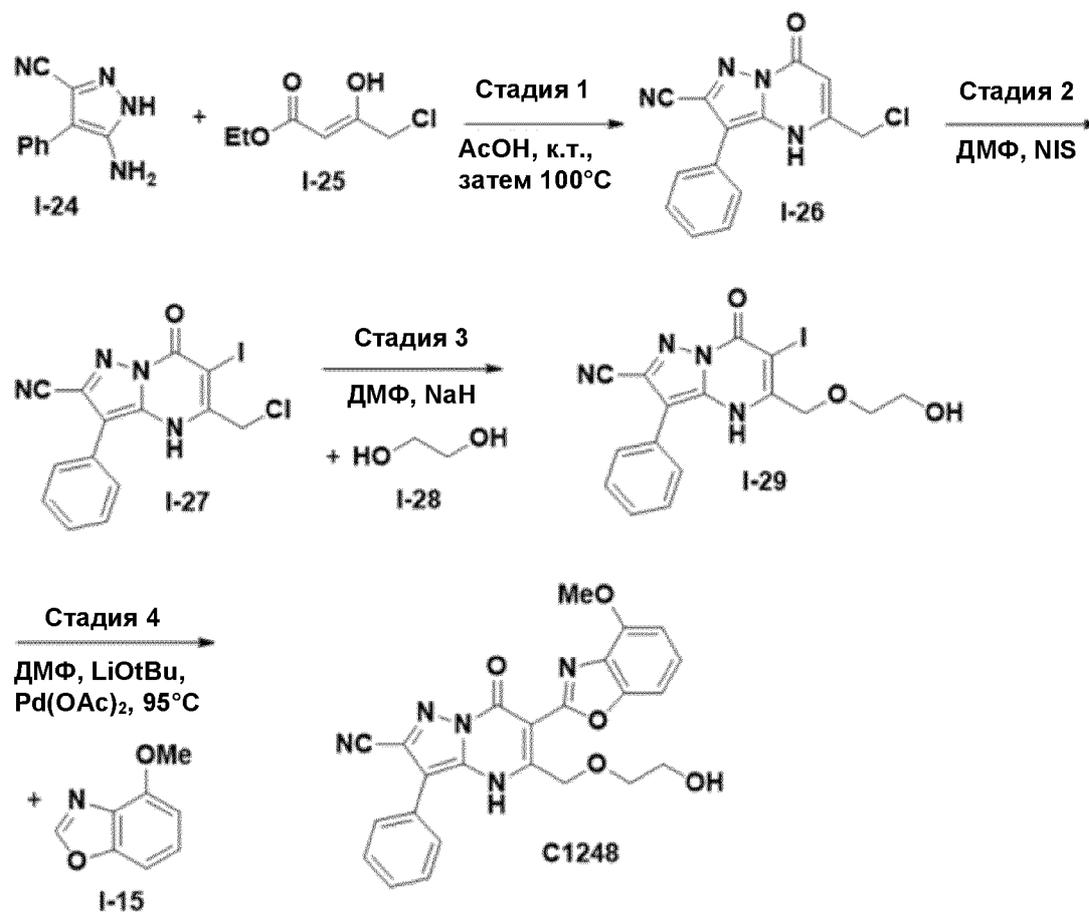
[00453] Ниже в таблице 11 представлены дополнительные соединения, которые могут быть синтезированы аналогично способам, описанным на приведенной выше стадии, с заменой **I-23** на указанное соединение. Данные синтезированных соединений приведены в столбцах 3-5.

Таблица 11

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-23	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1217		(400 МГц, ДМСО) δ 7,55 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,32 (шир.s, 2H), 4,70 (d, <i>J</i> = 15,5 Гц, 1H), 4,34 (d, <i>J</i> = 15,6 Гц, 1H), 2,15 (s, 3H).	98,9	440,0
C1220		(500 МГц, ДМСО) δ 12,68 (s, 1H), 7,58 – 7,45 (m, 5H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 4,75 (d, <i>J</i> = 17,3 Гц, 1H), 4,52 (d, <i>J</i> = 17,4 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).	98,9	455,1

Пример 11

[00454] Синтез 5-((2-гидроксиэтокси)метил)-6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбонитрила (**C1248**) проводили в четыре стадии следующим образом:



[00455] **Стадия 1:** Синтез 5-(хлорметил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбонитрила (**I-26**): В раствор 5-амино-4-фенил-1H-пиразол-3-карбонитрила (**I-24**, 1,00 г, 4,34 ммоль) в AcOH (4,93 мл) добавляли этил-4-хлорацетоат (**I-25**, 927 мкл, 6,51 ммоль). Перемешивали раствор при к.т. в течение 15 минут, а затем грели при 100°C в течение 1 часа. После охлаждения фильтровали белую суспензию и промывали полученное твердое вещество Et_2O (x3) с получением соединения **I-26** в виде бежевого твердого вещества. MS (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285,0.

[00456] **Стадия 2:** Синтез 5-(хлорметил)-6-йод-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбонитрила (**I-27**): В 20 мл пробирку для микроволнового реактора

добавляли соединение **I-26** (500 мг, 1,76 ммоль) в ДМФ (11,7 мл). Затем одной порцией добавляли N-йодсукцинимид (489 мг, 2,11 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 20 минут. Гасили реакцию водой и переносили смесь в делительную воронку. Отделяли органический слой и экстрагировали (x2) водный слой EtOAc. Объединенные органические слои последовательно промывали водным раствором тиосульфата (5%) и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Растирали продукт со смесью 1:1 диэтиловый эфир:гексаны с получением соединения **I-27** в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (m/z): [M+H]⁺ 410,9.

[00457] Стадия 3: Синтез 5-((2-гидроксиэтокси)метил)-6-йод-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбонитрила (**I-29**): В 10 мл высушенную пламенем пробирку для микроволнового реактора добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (7,1 мг, 0,49 ммоль) в сухом ДМФ (0,7 мл). Затем добавляли этиленгликоль (**I-28**, 25,1 мкл, 0,45 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение 5 минут и по каплям добавляли соединение **I-27** (80,0 мг, 0,20 ммоль) в ДМФ (0,7 мл). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 часов, затем гасили реакцию хлоридом аммония. Отделяли органические слои и экстрагировали (2x) водный слой EtOAc. Объединяли органические слои, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением коричневатого маслянистого вещества. Полученное неочищенное вещество перекристаллизовывали из смеси ДХМ/диэтиловый эфир, фильтровали и промывали диэтиловым эфиром (3x) с получением соединения **I-29** в виде желтого твердого вещества. МС (m/z): [M+H]⁺ 437,0.

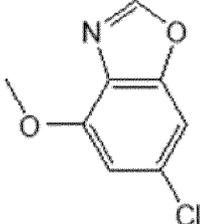
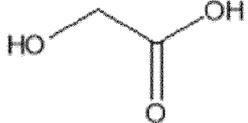
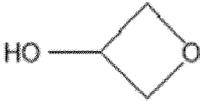
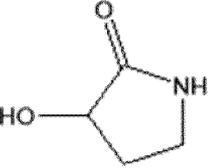
[00458] Стадия 4: Синтез 5-((2-гидроксиэтокси)метил)-6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбонитрила (**C1248**): В 10 мл высушенную пламенем пробирку для микроволнового реактора последовательно добавляли соединение **I-29** (50,0 мг, 0,12 ммоль), 4-метоксибензо[d]оксазол (**I-15**, 26,6 мг, 0,17 ммоль), *трет*-бутоксид лития (47,3 мг, 0,57 ммоль) и ацетат палладия (II) (2,63 мг, 10 мол.%) в сухом ДМФ (0,40 мл). Затем дегазировали реакционную смесь аргоном и грели при 95°C в течение 12 часов. Охлаждали реакционную смесь до к.т. и выливали в делительную воронку, содержащую хлорид аммония и EtOAc. Отделяли органические слои и экстрагировали (2x) водный слой EtOAc. Объединяли органические слои, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали полученный неочищенный продукт путем колоночной флэш-хроматографии (40 г, колонка SiO₂, градиент

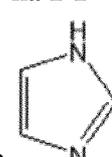
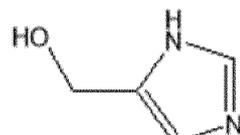
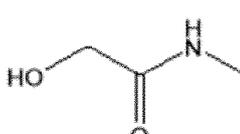
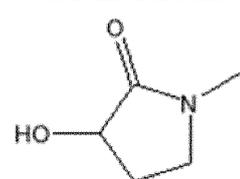
от 0 до 10% MeOH в ДХМ) с получением титльного продукта. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,08 (dd, $J = 8,3, 1,1$ Гц, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 3H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 6,6, 2,7$ Гц, 2H), 6,92 – 6,87 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,31 – 3,26 (m, 2H), 3,20 (t, $J = 5,4$ Гц, 2H). МС (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458,0; чистота > 97%.

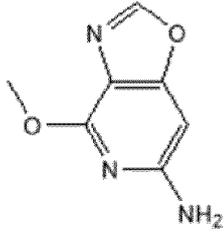
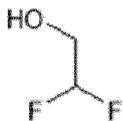
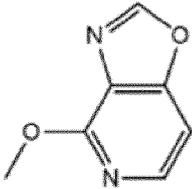
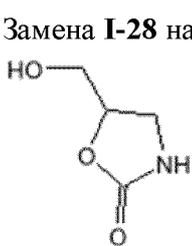
[00459] Ниже в таблице 12 представлены дополнительные соединения, которые могут быть синтезированы аналогично способам, описанным на приведенных выше стадиях 1-4, с заменой **I-15** на указанное соединение и/или с заменой **I-24** и/или **I-28**, если это указано. Данные синтезированных соединений приведены в столбцах 3-5.

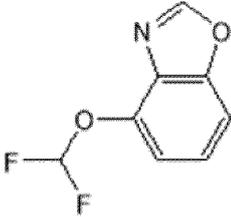
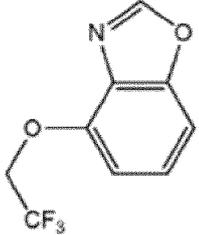
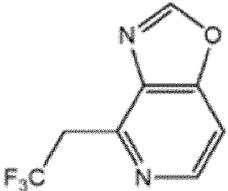
Таблица 12

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	^1H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1056	Замена I-24 на I-1 Замена I-28 на CH_3OH	(400 МГц, ДМСО) δ 12,69 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,32 – 7,19 (m, 3H), 6,88 – 6,82 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).	99,6	471,2
C1103	Замена I-24 на I-1 Замена I-28 на H_2O	(500 МГц, ДМСО) δ 7,61 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,28-7,24 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 5,21 (t, $J = 5,0$ Гц, 1H), 4,57 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,99 (s, 3H).	99,3	456,9
C1109	Замена I-24 на I-1 Замена I-28 на $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$	(500 МГц, CD_3CN) δ 7,65 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,46 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,38 – 7,34 (m, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 6,92 (dd, $J = 7,5, 1,1$ Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,91 (s, 6H)	99,0	484,2
C1136	Замена I-24 на I-1 Замена I-28 на CH_3SH	(500 МГц, ДМСО) δ 7,62 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,43 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,34 – 7,21 (m, 3H), 6,89 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 1,95 (s, 3H).	99,0	487,1
C1139	Замена I-28 на CH_3OH	(500 МГц, ДМСО) δ 8,08 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,49 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 6,94 –	95,6	428,2

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
		6,87 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).		
C1145	 Замена I-28 на CH ₃ OH	(500 МГц, ДМСО) δ 8,04 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 3H), 7,32 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,09 (s, 3H).	97,3	462,0
C1146	Замена I-24 на I-1 Замена I-28 на 	(400 МГц, ДМСО) δ 7,59 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 3H), 6,85 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (d, J = 6,2 Гц, 2H).	96,2	515,1
C1151	Замена I-24 на I-1 Замена I-28 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,62 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,43 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 6,89 (dd, J = 6,3, 2,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,09 (dd, J = 5,6, 4,3 Гц, 2H), 2,99 (s, 3H).	100	515,2
C1152	Замена I-24 на I-1 Замена I-28 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,60 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,43 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 3H), 6,90 (dd, J = 6,7, 2,3 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,46 (p, J = 5,7 Гц, 1H), 4,36 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 4,10 (dd, J = 7,0, 5,7 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H).	99,7	513,1
C1159	Замена I-24 на I-1 Замена I-28 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,64 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 3H), 6,90 (dd, J = 6,6, 2,4 Гц, 1H), 4,80 (dd, J = 43,7, 12,0 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,83 – 3,78 (m, 1H), 2,92 – 2,86 (m, 2H), 1,84 – 1,76 (m, 1H), 1,41 (m, 1H).	99,1	540,2
C1177	Замена I-24 на I-1	(500 МГц, ДМСО) δ 8,27 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,43 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,33 – 7,22 (m, 3H),	99,9	556,3

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
	Замена I-28 на 	6,90 (dd, J = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 5,01 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,66-4,51 (m, 2H), 4,40 (dd, J = 9,1, 6,5 Гц, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,75 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 3,45 – 3,38 (m, 2H).		
C1180	Замена I-24 на I-1 Замена I-28 на 	(400 МГц, ДМСО) δ 7,63 – 7,53 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 6,92 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,02 (s, 3H).	99,0	507,0
C1182	Замена I-24 на I-1 Замена I-28 на 	(500 МГц, CD ₃ CN) δ 7,64 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,37 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).	97,9	537,0
C1198	Замена I-24 на I-1 Замена I-28 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,72 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,41 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 6,69-6,66 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).	98,95	514,0
C1199	Замена I-24 на I-1 Замена I-28 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 8,97 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,93 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 6,75-6,69 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,75 (d, J = 4,6 Гц, 3H).	98,54	528,1
C1225	Замена I-24 на I-1 Замена I-28 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,63 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,43 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 6,89 (dd, J = 6,1, 2,9 Гц, 1H), 4,79 (q, J = 12,0 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,90 – 3,86 (m, 1H), 3,01 – 2,94 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 1H).	97,8	554,3
C1226	Замена I-24 на I-1	(500 МГц, ДМСО) δ 7,60 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Гц,	98,3	501,2

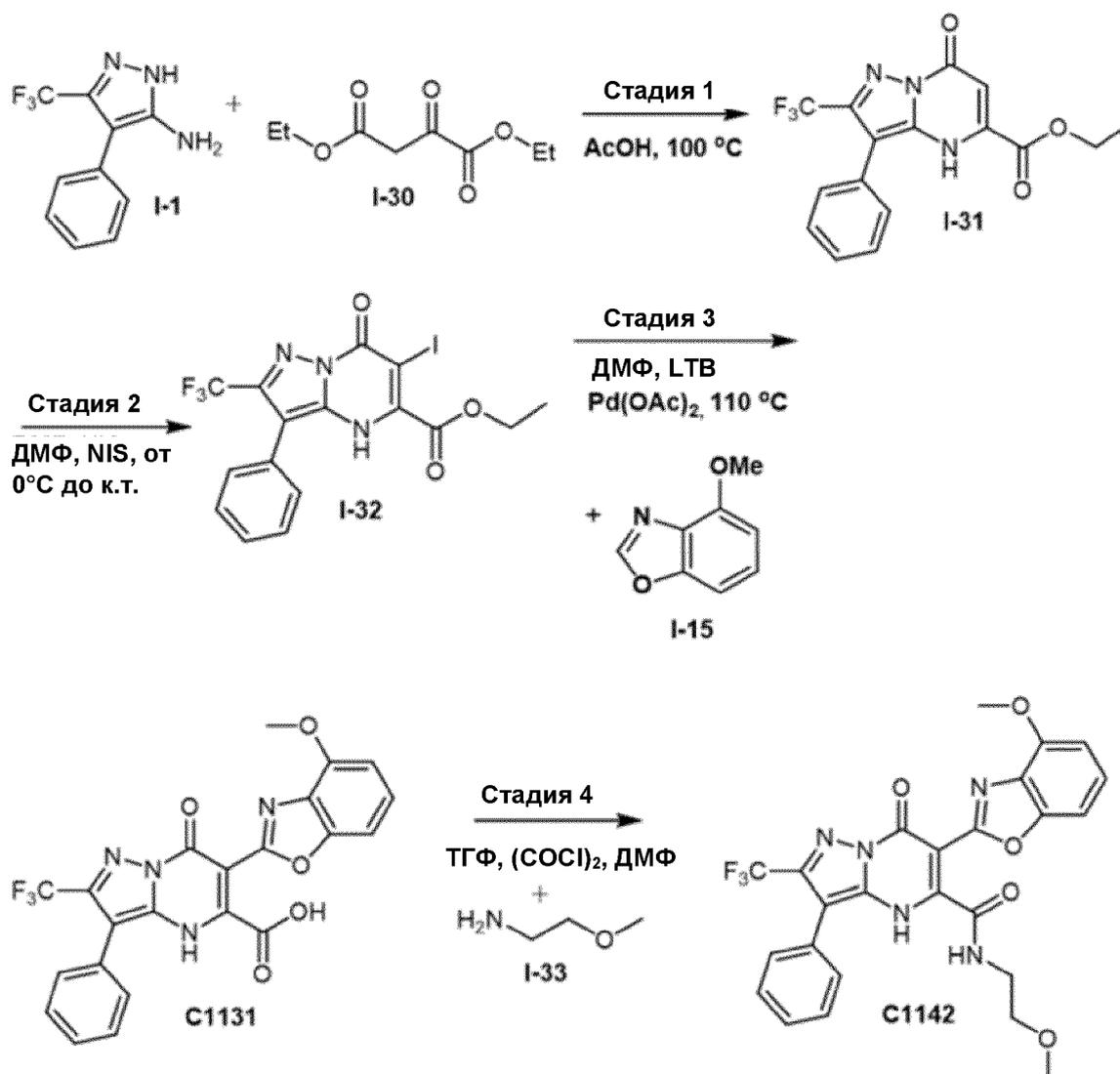
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
		2H), 7,36 – 7,26 (m, 3H), 6,92 – 6,89 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,28 – 3,25 (m, 2H), 3,21 – 3,17 (m, 2H).		
C1227	 Замена I-28 на CH ₃ OH	(400 МГц, ДМСО) δ 8,07 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).	99,7	444,2
C1232	Замена I-24 на I-1 Замена I-28 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 7,57 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 7,47 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 7,42 – 7,28 (m, 3H), 6,95 – 6,90 (m, 1H), 5,92 (tt, J = 54,8, 3,5 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,65 (td, J = 15,1, 3,7 Гц, 2H).	99,8	521,2
C1243	Замена I-28 на 	(500 МГц, ДМСО): δ 8,11 – 8,06 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,26 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,92 – 6,88 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,40 – 3,37 (m, 2H), 3,14 (dd, J = 5,6, 4,3 Гц, 2H), 3,02 (s, 3H).	99	471,2
C1246	 Замена I-28 на CH ₃ OH	(500 МГц, ДМСО) δ 8,09 – 8,02 (m, 3H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,44 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,08 (s, 3H).	99,6	429,1
C1251	Замена I-28 на 	(500 МГц, ДМСО): δ 8,09 (dd, J = 8,4, 1,2 Гц, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,33 – 7,24 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 7,3, 1,7 Гц, 1H), 5,08 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,70 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,54 – 4,47 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,78 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 3,53 (td, J = 5,6,	99	513,2

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-15	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
		2,2 Гц, 2H), 3,44 (dd, <i>J</i> = 8,3, 6,7 Гц, 1H).		
C1259	Замена I-28 на 	(500 МГц, ДМСО): δ 8,05 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 7,49 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 3H), 6,94 – 6,89 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,55 – 4,49 (m, 1H), 4,41 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 4,14 (dd, <i>J</i> = 7,1, 5,7 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H).	99	470,2
C1261	 Замена I-28 на CH ₃ OH			
C1262	 Замена I-28 на CH ₃ OH			
C1263	 Замена I-28 на 			

Пример 12

[00460] Синтез 6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоновой кислоты (C1131) и 6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-*N*-(2-метоксиэтил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-

дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксамид (**C1142**) проводили в три и четыре стадии, соответственно, следующим образом:



[00461] Стадия 1: Синтез этил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилата (**I-31**): В перемешиваемый раствор 4-фенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-амина (**I-1**, 1,0 г, 4,48 ммоль) в AcOH (5 мл) добавляли диэтил-оксалацетат (**I-30**, 0,98 г, 5,2 ммоль). Грели реакционную смесь при 100°C в течение 120 минут. Удаляли уксусную кислоту в вакууме. Добавляли смесь Et₂O/гексан 1:1 (5 мл) и перемешивали при к.т. в течение 5 минут. Фильтровали смесь, промывали смесью Et₂O/гексан 1:1 (2x30 мл) и сушили в вакууме с получением соединения **I-31** в виде белого твердого вещества. МС (m/z): 352,1 [M+1]⁺, 100%.

[00462] Стадия 2: Синтез этил-6-йод-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилата (**I-32**): В перемешиваемый раствор соединения **I-31** (1,2 г, 3,36 ммоль) в ДМФ (11,2 мл), охлажденный до 0°C (белая суспензия), добавляли *N*-йодсукцинимид (0,87 г, 3,52 ммоль), затем нагревали до к.т. Через 1 час анализ ЖХМС указывал на полную конверсию. Выливали реакционную смесь в разб. Na₂S₂O₃ (30 мл). Отфильтровывали осажденное твердое вещество, промывали разб. NaHCO₃ и сушили в вакууме с получением соединения **I-32** в виде белого твердого вещества. МС (m/z): 477,9 [M+1]⁺.

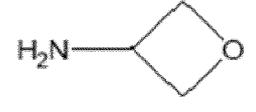
[00463] Стадия 3: Синтез 6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоновой кислоты (**C1131**): В ДМФ (2 мл) добавляли соединение **I-32** (300 мг, 629 мкмоль), 4-метоксибензо[*d*]оксазол (**I-15**, 1,5 экв., 141 мг, 943 мкмоль), *трет*-бутоксид лития (292 мкл, 3,14 ммоль), ацетат палладия (II) (14,3 мг, 62,9 мкмоль). Дегазировали реакционную смесь азотом, затем грели при 110°C в течение 4 часов. Охлаждали реакционную смесь до к.т. и осаждали продукт при помощи 1н. HCl, а затем фильтровали. Очищали полученное твердое вещество путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 0 – 100% смесей MeCN/H₂O (0,1% буфер бикарбоната аммония) и лиофилизировали с получением соединения **C1131** в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,60 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,24 – 7,21 (m, 2H), 6,89 – 6,84 (m, 1H), 3,98 (s, 3H); МС (m/z): 471,1/427,1 [M+1]⁺, 100%.

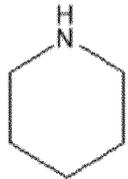
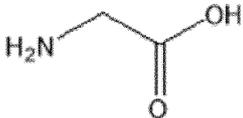
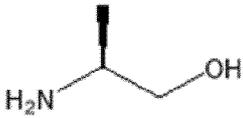
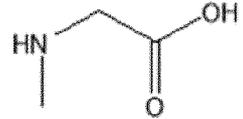
[00464] Стадия 4: Синтез 6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-*N*-(2-метоксиэтил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксамида (**C1142**): Охлаждали раствор соединения **C1131** (25,0 мг, 53,2 мкмоль) в ТГФ (500 мкл) до 0°C. Добавляли хлорангидрид щавелевой кислоты (13,8 мкл, 159 мкмоль), затем одну каплю ДМФ и перемешивали реакционную смесь в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь, добавляли ТГФ (500 мкл) и снова концентрировали. Добавляли ТГФ (500 мкл) и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли 2-метоксиэтиламин (**I-33**, 5,60 мкл, 79,7 мкмоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Удаляли летучие вещества в вакууме и очищали остаток путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 0 – 100% смесей MeCN/H₂O (0,1% буфер бикарбоната аммония) и лиофилизировали с получением соединения **C1142**. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,25 (t, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Гц, 2H),

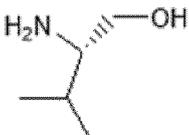
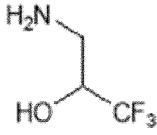
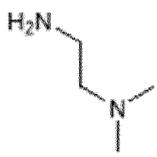
7,33 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 6,90 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,37 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,28 – 3,24 (m, 2H), 3,24 (s, 3H); МС (m/z): 527,9 [M+1]⁺, 96%.

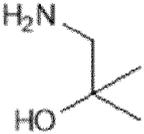
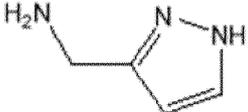
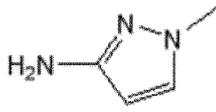
[00465] Ниже в таблице 13 представлены дополнительные соединения, которые могут быть синтезированы аналогично способам, описанным на приведенных выше стадиях 1-4, с заменой **I-33** на указанное соединение и/или с заменой **I-1** на **I-24**, если это указано. Данные синтезированных соединений приведены в столбцах 3-5.

Таблица 13

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-33	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1132	NH ₃	(500 МГц, ДМСО) δ 7,61 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,55 (шир.s, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,17 – 7,16 (m, 1H), 6,98 (шир.s, 2H), 6,81 (dd, $J = 7,5, 1,6$ Гц, 1H), 3,91 (s, 3H)	100	470,0
C1178		(500 МГц, ДМСО) δ 8,22 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,32 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,24 (dt, $J = 8,1, 7,5$ Гц, 2H), 6,89 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,67 (t, $J = 5,4$ Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,41 (q, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,17 (q, $J = 6,2$ Гц, 2H).	96,0	513,13
C1179		(500 МГц, ДМСО) (смесь ротамеров): δ 7,56 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,23 (dd, $J = 13,3, 7,4$ Гц, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 1H), 4,03 (s, 1,34H), 3,98 (s, 1,66H), 3,58 – 3,51 (m, 2H), 3,49 – 3,43 (m, 2H), 3,23 (s, 1,80H), 3,15 (s, 1,20H), 2,95 (s, 1,66H), 2,92 (s, 1,30H).	98,03	541,16
C1185		(500 МГц, ДМСО) δ 8,90 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 6,88 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Гц, 1H), 4,82 – 4,75	95,7	525,13

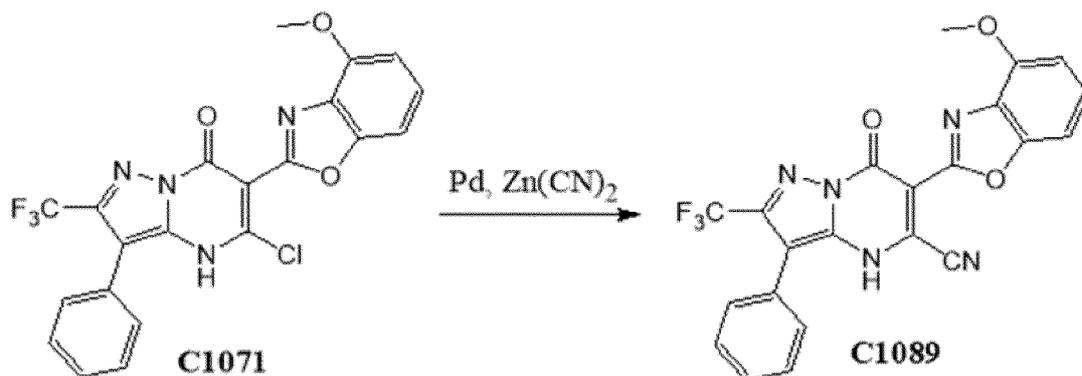
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-33	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
		(m, 1H), 4,67 – 4,62 (m, 2H), 4,53 (t, <i>J</i> = 6,5 Гц, 2H), 3,96 (s, 3H).		
C1186		(500 МГц, ДМСО) δ 7,55 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 10,6, 4,9 Гц, 2H), 7,33 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 6,92 – 6,85 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,53 – 3,41 (m, 4H), 1,62 – 1,46 (m, <i>J</i> = 24,3 Гц, 6H).	98,2	537,16
C1194		(500 МГц, ДМСО) δ 8,41 – 8,33 (m, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 6,93 – 6,89 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,77 – 3,71 (m, 3H), 3,30 (td, <i>J</i> = 11,4, 2,1 Гц, 3H), 1,71 – 1,63 (m, 2H), 1,42 – 1,33 (m, 2H).	99	553,16
C1195		(500 МГц, MeOD) δ 7,66 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2H), 7,46 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 7,37 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (s, 2H).	96,3	527,11
C1196		(500 МГц, ДМСО) δ 8,17 – 8,06 (m, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,46 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,72 (dt, <i>J</i> = 12,8, 6,4 Гц, 1H), 3,24 (dd, <i>J</i> = 10,6, 6,2 Гц, 3H), 1,02 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).	99	527,14
C1197		(500 МГц, ДМСО) смесь ротамеров δ 12,63 (s, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 16,3, 7,9 Гц, 2H), 7,33 (dt, <i>J</i> = 11,2, 7,4 Гц, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 6,87 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 4,11 (s,	99	541,12

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-33	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
		0,92H), 4,07 (s, 1,14H), 4,06 – 3,98 (m, 3H), 2,99 (s, 1,74H), 2,96 (s, 1,43H).		
C1207		(500 МГц, ДМСО): δ 7,54 (dd, <i>J</i> = 12,3, 7,5 Гц, 2H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 15,2, 7,6 Гц, 2H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 15,9, 8,2 Гц, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 6,90 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 – 3,89 (m, 1H), 3,64 (dd, <i>J</i> = 10,6, 4,1 Гц, 1H), 3,56 – 3,52 (m, 2H), 3,24 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,4, 2,7 Гц, 1H), 1,98 – 1,79 (m, 4H).	95,1	553,2
C1208		(500 МГц, ДМСО) δ 8,13 (d, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 10,6, 4,8 Гц, 2H), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,28 (t, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 3,43 (dd, <i>J</i> = 11,0, 4,9 Гц, 1H), 3,34 (dd, <i>J</i> = 10,9, 5,7 Гц, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 0,81 (dd, <i>J</i> = 6,8, 3,0 Гц, 6H).	97,9	555,17
C1209		(500 МГц, ДМСО): δ 8,47 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 6,90 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,50 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 6,6, 4,3 Гц, 1H), 3,20 (ddd, <i>J</i> = 14,3, 8,2, 5,9 Гц, 1H).	95,4	581,1
C1212		(500 МГц, ДМСО) δ 8,27 (t, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,45 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 7,32 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 6,89 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,19 (dd, <i>J</i> = 12,3, 6,3 Гц, 2H), 2,37 (t, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 2,18 (s, 6H).	99	540,2

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-33	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
C1219		(500 МГц, ДМСО) δ 8,28 – 8,20 (m, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 7,45 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 6,90 (dd, <i>J</i> = 8,1, 0,8 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,05 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 1,04 (s, 6H).	98,14	541,2
C1244		(500 МГц, ДМСО) δ 10,21 (s, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 4H), 7,43 – 7,37 (m, 3H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 7,21 – 7,17 (m, 2H), 6,83 – 6,79 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).	97,2	536,3
C1245		(500 МГц, ДМСО) δ 8,60 (s, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 – 6,86 (m, 1H), 6,19 – 6,17 (m, 1H), 4,32 – 4,26 (m, 2H), 3,97 (s, 3H).	95,2	550,2
C1249	Замена I-1 на I-24 Выделение после стадии 3	(500 МГц, ДМСО) δ 8,09 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 7,46 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,30 – 7,18 (m, 3H), 6,86 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H).		428,0
C1256		(500 МГц, ДМСО) δ 10,31 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,67 – 7,65 (m, 2H), 7,52 – 7,50 (m, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 7,22 – 7,20 (m, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 1H), 6,32 – 6,30 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).	95	550,2

Пример 13

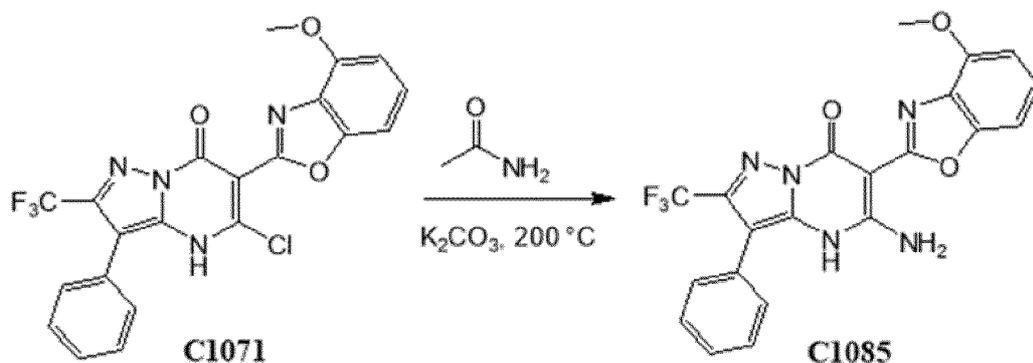
[00466] Синтез 6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбонитрила (**C1089**) проводили в одну стадию следующим образом:



[00467] **Стадия 1:** В стеклянную пробирку с завинчивающимся тефлоновым колпачком, содержащую вкладыш магнитной мешалки, последовательно помещали соединение **C1071** (см. пример 7, стадия 2, 20,0 мг, 0,0434 ммоль), Pd(TFA)₂ (1,44 мг, 0,00434 ммоль), цианид цинка (5,20 мг, 0,0434 ммоль), TrisPhos (3,53 мг, 0,00868 ммоль), Zn (0,203 мкл, 0,0217 ммоль). Вакуумировали пробирку и заполняли азотом. При помощи шприца добавляли DMAС (безводный, 99,8%, 3 мл) и дегазировали полученную реакционную смесь. Затем грели реакционную смесь при 110°C в течение 14 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли MeCN, фильтровали через Celite. Выпаривали растворитель и очищали неочищенное вещество путем полупрепаративной ВЭЖХ-МС с использованием MeCN и 10 mM водного буфера Ам.Ф. в качестве элюента с получением соединения **C1089** (8,00 мг, 41%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,27 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,48 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 3H), 6,94 (dd, J = 7,3, 1,7 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H). ЖХМС m/z: [M+H]⁺ = 452,2; 5-100% MeCN/H₂O (0,1% буфер Ам.Ф.) в течение 7 минут.

Пример 14

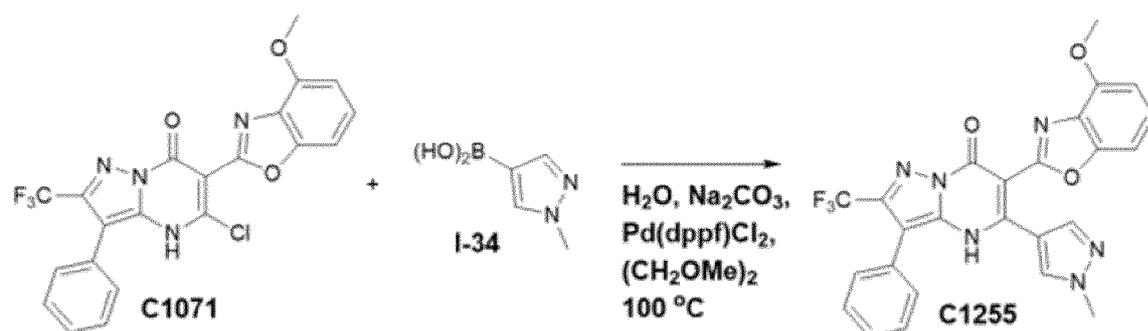
[00468] Синтез 5-амино-6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**C1085**) проводили в одну стадию следующим образом:



[00469] Стадия 1: Смесь ацетамида (51,8 мг, 868 мкмоль), C1071 (см. пример 7, стадия 2, 10,0 мг, 21,7 мкмоль) и K₂CO₃ (51,8 мг, 109 мкмоль) грели при 200°C в течение 2 часов. Растворяли реакционную смесь в 1 мл ДМСО и очищали путем обращенно-фазовой флэш-хроматографии (колонка с обращенной фазой КР-С18-Н5, использовали MeCN и 10 мМ водный буфер Ам.Ф. в качестве элюента) с получением C1085 (2 мг, 21%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,15 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 7,37 (t, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,86 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H). ЖХМС m/z: [M+H]⁺ = 442,0; 5-100% MeCN/H₂O (0,1% буфер Ам.Ф.) в течение 7 минут.

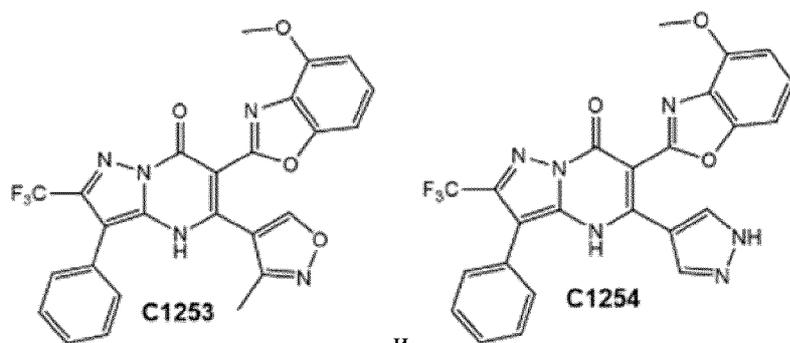
Пример 15

[00470] Синтез 6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-она (C1255) проводили в одну стадию следующим образом:



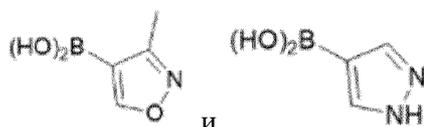
[00471] Стадия 1: Смесь соединения C1071 (см. пример 7, стадия 2, 30,0 мг, 62,9 мкмоль), (1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (I-34, 12,5 мг, 94,4 мкмоль), карбоната натрия (13,3 мг, 126 мкмоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (30,6 мг, 37,4 мкмоль) в воде (110 мкл) и диметоксиэтаноле (220 мкл) дегазировали, продувая азот, в течение 5 минут. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 110°C. Концентрировали неочищенную смесь в вакууме, затем очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (КР-С18-Н5, использовали градиент от 0 до 100% MeCN в 10 мМ водном буфере Ам.Ф.) с получением соединения C1255 после лиофилизации. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,76 (s, 3H); МС (m/z): 507,3 [M+1]⁺.

[00472] Соединения 6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-5-(3-метилизоксазол-4-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (C1253) и 6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-3-фенил-5-(1*H*-пиразол-4-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (C1254)



и

получали аналогично описанному



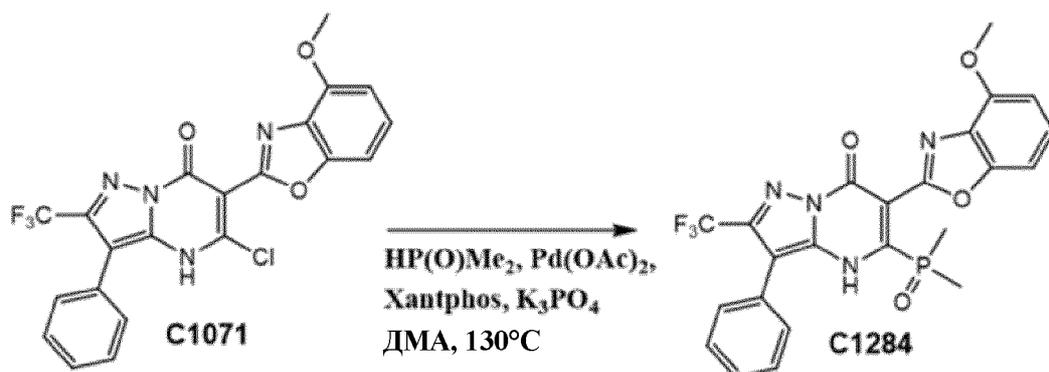
выше способу с заменой I-34 на

и

, соответственно.

Пример 16

[00473] Синтез 5-(диметилфосфорил)-6-(4-метоксибензо[*d*]оксазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (C1284) проводили в одну стадию следующим образом:

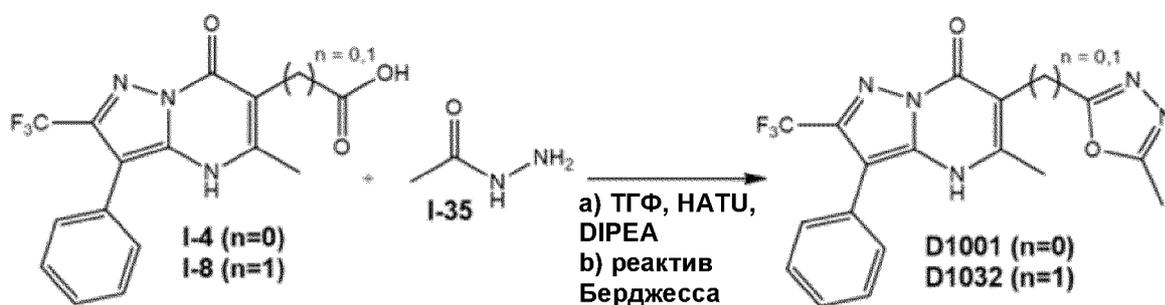


[00474] **Стадия 1:** Смесь соединения C1071 (см. пример 7, стадия 2, 20,0 мг, 0,043 ммоль), оксида диметилфосфина (10,0 мг, 0,130 ммоль), Pd(OAc)₂ (1,48 мг, 0,00651 ммоль), Xantphos (7,69 мг, 0,013 ммоль) и K₃PO₄ (27,6 мг, 0,130 ммоль) в ДМФ (500 мкл) дегазировали N₂. Затем грели реакционную смесь при 130°C в течение 3 часов, после чего фильтровали через целит и промывали MeOH. Выпаривали фильтрат в вакууме и очищали полученное вещество путем

обращенно-фазовой ВЭЖХ (Ам.Ф./MeCN) с получением соединения **C1284**. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,69 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,44 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 6,89 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,67 (s, 3H); МС (m/z): 503,1 $[\text{M}+1]^+$, 100%.

Пример 17

[00475] Синтез 5-метил-6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**D1001**) или 5-метил-6-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**D1032**) проводили в одну стадию следующим образом:



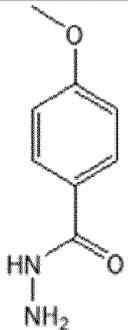
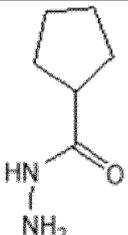
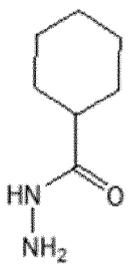
[00476] **Стадия 1:** Получение 5-метил-6-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**D1032**): В перемешиваемую суспензию 2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)уксусной кислоты (**I-8**, 70 мг, 0,2 ммоль, см. пример 2) в ТГФ (2 мл) добавляли НАТУ (76 мг, 0,2 ммоль), ацетилгидразин (**I-35**, 15 мг, 0,2 ммоль) и DIPEA (70 мкл, 0,40 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 часов. После добавления реактива Берджесса (124 мг, 0,50 ммоль) перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 дней. Добавляли дополнительное количество реактива Берджесса (124 мг, 0,50 ммоль) и грели реакционную смесь при 40°C в течение 3 часов и концентрировали. Очищали остаток путем обращенно-фазовой флэш-хроматографии (КР-С18-Н5, использовали градиент от 0 до 100% MeCN в 10 mM водном буфере формиата аммония) с получением соединения **D1032** (122 мг, 0,27 ммоль, 75%) в виде белого твердого вещества после лиофилизации. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,36 (s, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 5H), 4,11 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); МС (m/z): 390,0 $[\text{M}+1]^+$, 99,9%.

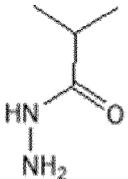
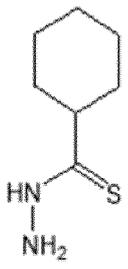
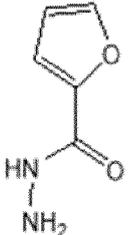
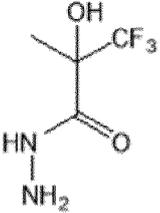
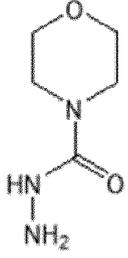
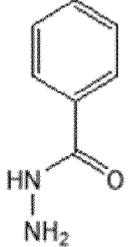
[00477] **Стадия 1:** 5-метил-6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фенил-2-(трифторметил)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (**D1001**) получали согласно указанному способу с

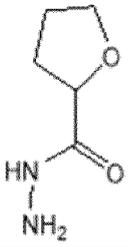
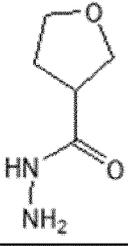
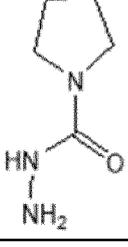
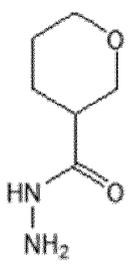
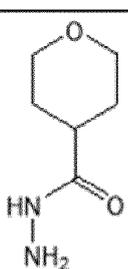
использованием в качестве исходного вещества соединения **I-4** (см. пример 1). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,54 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,45 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,35 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); МС (m/z): 376,1 $[\text{M}+1]^+$, 99,0%.

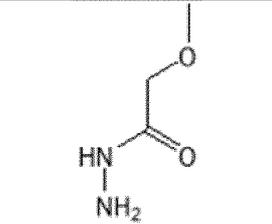
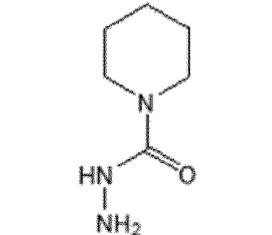
[00478] Ниже в таблице 14 представлены дополнительные соединения, которые могут быть синтезированы аналогично способам, описанным на приведенной выше стадии, из **I-4**, если конкретно не указано иное, с заменой **I-35** на указанное соединение и/или с заменой **I-1** и/или **I-2**, если это указано, с получением подходящего аналога **I-4** (согласно примеру 1). Данные синтезированных соединений приведены в столбцах 3-5.

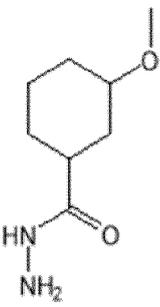
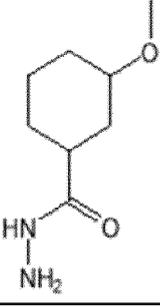
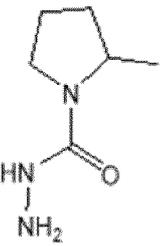
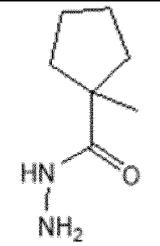
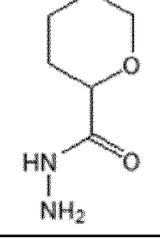
Таблица 14

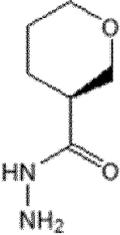
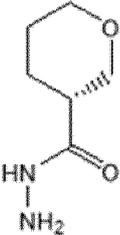
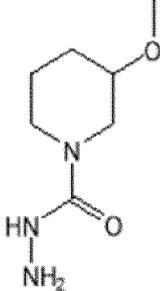
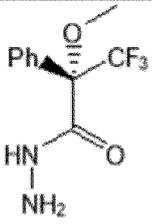
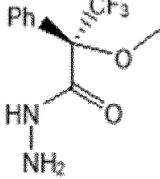
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	^1H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1002		(500 МГц, ДМСО) δ 13,05 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,55 – 7,42 (m, 5H), 7,18 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).	97,3	468,1
D1003		(500 МГц, ДМСО) δ 7,55 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,44 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,33 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 – 2,04 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,78 – 1,62 (m, 4H).	97,8	430,2
D1004		(500 МГц, ДМСО) δ 12,96 (шир. s, 1H), 7,53 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,46 (dd, $J = 10,5, 4,9$ Гц, 2H), 7,37 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,01 (tt, $J = 10,9, 3,6$ Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,08 – 2,01 (m, 2H), 1,80 – 1,73 (m, 2H), 1,69 – 1,53 (m, 3H), 1,46 – 1,37 (m, 2H), 1,34 – 1,24 (m, 1H).	99,9	444,2

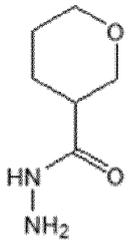
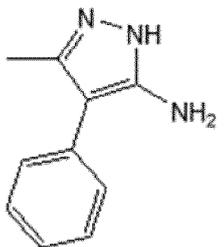
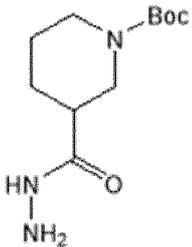
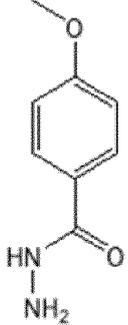
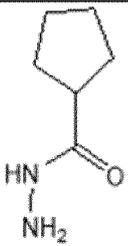
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1005		(500 МГц, ДМСО) δ 7,52 – 7,46 (m, 4H), 7,41 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,9 Гц, 6H).	97,3	404,1
D1006	 (Образует триадиазол)	(500 МГц, ДМСО) δ 12,99 (s, 1H), 7,57 – 7,41 (m, 5H), 3,21 – 3,15 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,13 – 2,06 (m, 2H), 1,84 – 1,77 (m, 2H), 1,74 – 1,67 (m, 1H), 1,58 (ddd, J = 24,2, 12,5, 3,2 Гц, 2H), 1,44 (ddt, J = 25,3, 12,6, 3,3 Гц, 2H), 1,35 – 1,25 (m, 1H).	100	460,2
D1007		(500 МГц, ДМСО) δ 8,06 (dd, J = 1,7, 0,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 3,5, 1,8 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H).	99,4	428,0
D1008		¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 13,08 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 – 7,40 (m, J = 25,2 Гц, 5H), 2,37 (s, 3H), 1,84 (s, 3H).	96,3	474,1
D1009		(500 МГц, ДМСО) δ 7,51 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,46 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,38 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 3,76 – 3,70 (m, 4H), 3,44 – 3,39 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).	97,9	447,2
D1011		¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 13,07 (s, 1H), 8,11 – 7,98 (m, 2H), 7,73 – 7,60 (m, 3H), 7,59 – 7,42 (m, 5H), 2,54 (s, 3H).	99,2	438,2

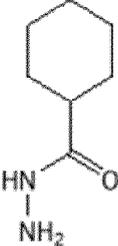
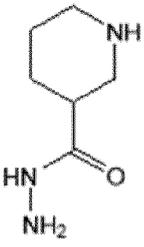
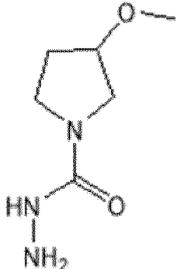
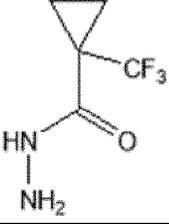
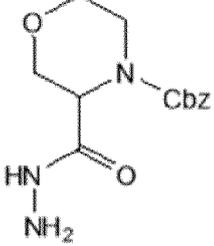
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1012		¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 13,02 (s, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 5H), 5,22 (dd, J = 7,7, 5,5 Гц, 1H), 3,96 – 3,81 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,38 – 2,23 (m, 2H), 2,13 – 1,97 (m, 2H).	99,5	432,2
D1013		¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 13,00 (s, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 5H), 4,11 – 3,98 (m, 1H), 3,97 – 3,75 (m, 4H), 2,43 – 2,32 (m, 4H), 2,28 – 2,20 (m, 1H).	96,3	432,2
D1014		(500 МГц, ДМСО) δ 12,85 (шир.s, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 4H), 7,37 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 3,43 (шир.s, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,96 (s, 4H).	99,4	431,9
D1015		(500 МГц, ДМСО) δ 12,99 (s, 1H), 7,61 – 7,39 (m, 5H), 4,07 (dd, J = 11,1, 2,9 Гц, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 1H), 3,71 – 3,64 (m, 1H), 3,55 – 3,45 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,68 – 1,55 (m, 1H).	97,7	446,2
D1016		(500 МГц, ДМСО) δ 13,23 – 12,65 (m, 1H), 7,56 – 7,28 (m, 5H), 3,99 – 3,78 (m, 2H), 3,54 – 3,44 (m, 2H), 2,36 (d, J = 16,9 Гц, 3H), 2,07 – 1,96 (m, 2H), 1,86 – 1,67 (m, 2H).	97,4	446,2

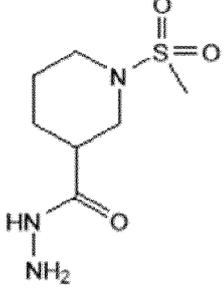
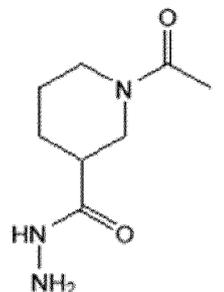
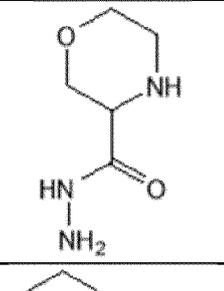
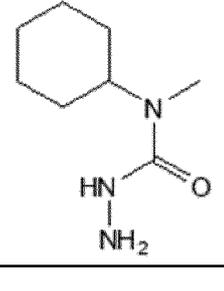
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1017	 <p>Также замена I-1 на</p>	(500 МГц, ДМСО) 3,29 – 3,19 (m, 1H), 3,03 – 2,96 (m, 1H), 2,45 – 2,31 (m, 3H), 2,07 – 2,00 (m, 2H), 1,92 – 1,80 (m, 5H), 1,79 – 1,71 (m, 2H), 1,69 – 1,52 (m, 5H), 1,46 – 1,36 (m, 2H), 1,33 – 1,22 (m, 2H).	95,0	436,2
D1018	 <p>Также замена I-2 на</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,58 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,11 – 2,03 (m, 2H), 1,90 – 1,81 (m, 2H), 1,78 – 1,62 (m, 4H).	96,5	460,2
D1019		(500 МГц, ДМСО) δ 12,95 (s, 1H), 7,52 – 7,30 (m, 5H), 4,67 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).	95,1	406,1
D1020		(500 МГц, ДМСО) δ 12,89 (s, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 5H), 3,44 (шир.s, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,61 (шир.s, 6H).	99,3	445,2

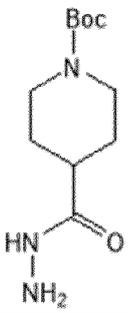
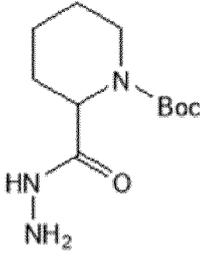
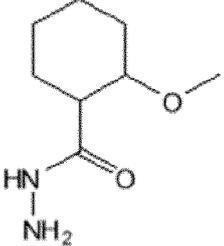
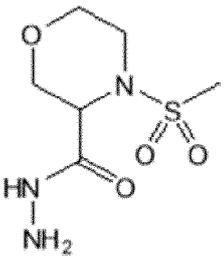
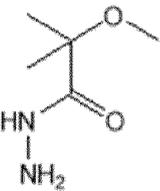
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1021 Изомер-1		(500 МГц, ДМСО) δ 8,28 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,41 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,28 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,06 – 2,97 (m, 1H), 2,41 (d, J = 15,4 Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,04 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,48 – 1,31 (m, 3H), 1,17 – 1,07 (m, 1H). (изомер 1)	99,1	747,1
D1021 Изомер-2		(Также выделяемый изомер 2)		
D1022		(500 МГц, ДМСО) δ 12,88 (s, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 4H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 1H), 3,56 – 3,49 (m, 1H), 3,46 – 3,39 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,98 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,69 – 1,62 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,3 Гц, 3H).		445,2
D1023		(500 МГц, CDCl ₃) δ 7,27 – 7,06 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 2,27 – 2,17 (m, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 6H), 1,49 (s, 3H).	99,6	444,2
D1024		(500 МГц, CDCl ₃) δ 7,31 (s, 1H), 7,17 (d, J = 25,4 Гц, 4H), 4,72 (dd, J = 10,2, 2,7 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,56 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,11 – 1,90 (m, 3H), 1,61 (m, 3H).	98,9	446,2

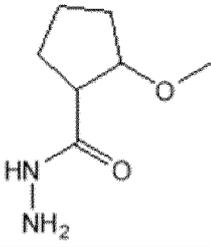
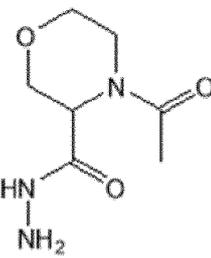
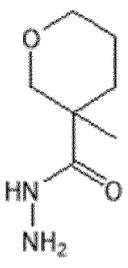
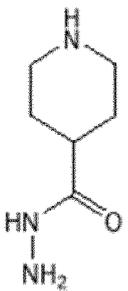
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1025		(500 МГц, ДМСО) δ 13,00 (s, 1H), 7,58 – 7,32 (m, J = 16,0 Гц, 5H), 4,07 (dd, J = 11,1, 2,8 Гц, 1H), 3,81 – 3,75 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 11,1, 8,6 Гц, 1H), 3,55 – 3,45 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 2,37 (dd, J = 6,6, 4,7 Гц, 3H), 2,18 (dd, J = 13,1, 5,3 Гц, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 9,0, 4,6 Гц, 1H), 1,69 – 1,59 (m, 1H).	98,3	446,2
D1026		(500 МГц, ДМСО) δ 13,00 (s, 1H), 7,60 – 7,38 (m, 5H), 4,07 (dd, J = 11,1, 2,9 Гц, 1H), 3,83 – 3,75 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 11,2, 8,5 Гц, 1H), 3,55 – 3,48 (m, 1H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,99 – 1,87 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 8,8, 4,4 Гц, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 1H).	99,5	446,2
D1027		(500 МГц, ДМСО) δ 12,82 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,39 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,29 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,54 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,39 – 3,27 (m, 5H), 3,22 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,84 – 1,77 (m, 1H), 1,77 – 1,69 (m, 1H), 1,55 – 1,47 (m, 1H), 1,43 (m, 1H).		475,2
D1028		(500 МГц, ДМСО) δ 8,15 (s, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 7H), 7,42 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,29 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	95,5	550,2
D1029		(500 МГц, ДМСО) δ 8,13 (s, 1H), 7,59 – 7,39 (m, 10H), 3,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	98,9	550,2

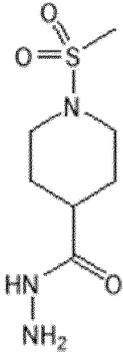
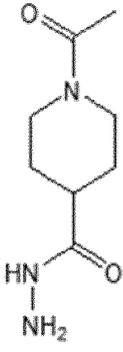
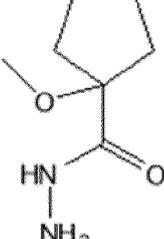
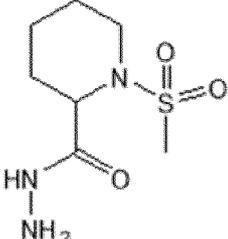
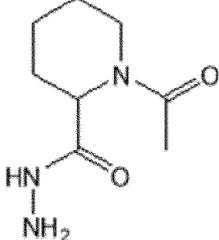
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1030	 Также замена I-1 на 	(500 МГц, ДМСО) δ 12,52 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 11,3, 3,8 Гц, 1H), 3,82 – 3,76 (m, 1H), 3,67 (dd, J = 11,1, 8,7 Гц, 1H), 3,52 – 3,46 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 6H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,78 – 1,70 (m, 1H), 1,68 – 1,60 (m, 1H).	98,9	392,2
D1031		(500 МГц, ДМСО) δ 13,00 (s, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 5H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,21 – 3,14 (m, 1H), 3,07 (t, J = 10,4 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 3H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).	98,5	545,4
D1033	 Также замена I-4 на I-8	(500 МГц, ДМСО) δ 12,38 (s, 1H), 7,91 – 7,87 (m, 2H), 7,53-7,43 (m, 5H), 7,14 – 7,10 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).	99,9	482,1
D1034	 Также замена I-4 на I-8	(400 МГц, ДМСО) δ 12,37 (s, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,33 – 3,22 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,08 – 1,95 (m, 2H), 1,85 – 1,55 (m, 6H).	98,9	444,0

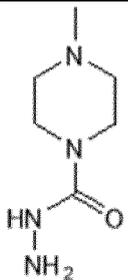
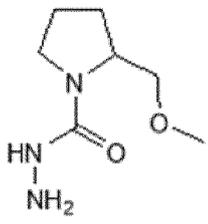
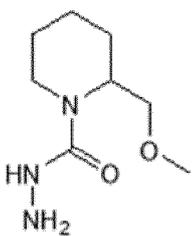
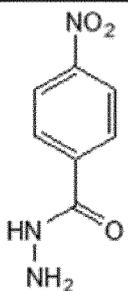
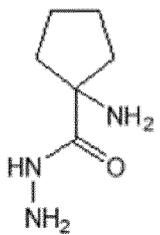
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1035	 <p>Также замена I-4 на I-8</p>	(400 МГц, ДМСО) δ 12,37 (s, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 5H), 4,11 (s, 2H), 2,89 (tt, J = 10,9, 3,7 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,01 – 1,90 (m, 2H), 1,78 – 1,67 (m, 2H), 1,67 – 1,58 (m, 1H), 1,54 – 1,42 (m, 2H), 1,42 – 1,17 (m, 3H).	99,4	458,0
D1036		(500 МГц, ДМСО) δ 8,82-8,50 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 3,67 – 3,62 (m, 1H), 3,49 – 3,41 (m, 1H), 3,28 – 3,24 (m, 2H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,22 – 2,16 (m, 1H), 1,92-1,73 (m, 3H).	99,5	445,2
D1037		(500 МГц, ДМСО) δ 7,55 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,35 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 4,12 – 4,08 (m, 1H), 3,59 – 3,41 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,11 – 2,05 (m, 2H).	100	461,3
D1038		(500 МГц, ДМСО) δ 7,53 – 7,45 (m, 4H), 7,40 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,73 – 1,61 (m, 4H).	98,8	470,1
D1039		(500 МГц, CDCl ₃) δ 7,39 – 7,11 (m, 10H), 5,43 (d, J = 34,8 Гц, 1H), 5,17 (d, J = 34,7 Гц, 2H), 4,43 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,60 (m, 2H), 2,69 (s, 3H).	98,4	581,2

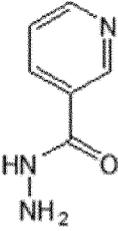
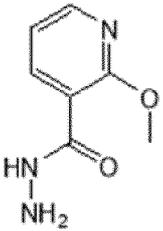
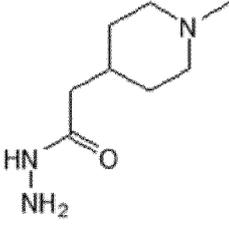
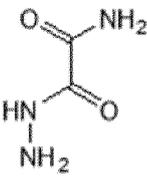
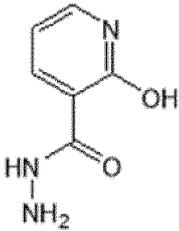
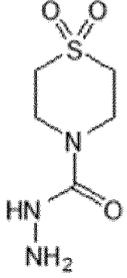
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1040		(500 МГц, ДМСО) δ 13,00 (s, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 5H), 3,82 (dd, J = 11,6, 3,3 Гц, 1H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 11,6, 9,7 Гц, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 1,91 – 1,84 (m, 1H), 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H).	97,8	523,3
D1041		Смесь ротамеров: (500 МГц, ДМСО) δ 12,98 (s, 1H), 7,54-7,45 (m, 4H), 7,42-7,36 (m, 1H), 4,48 (d, J = 10,1 Гц, 0,5H), 3,94 (dd, J = 13,8, 3,4 Гц, 0,5H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 3,66 (dd, J = 13,7, 8,0 Гц, 0,5H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,23 – 2,08 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 3H), 1,96 – 1,89 (m, 0,5H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,72 – 1,45 (m, 2H).	99,5	487,2
D1042		(500 МГц, ДМСО) δ 8,13 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,43 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,31 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,91 – 3,79 (m, 32H), 3,71 – 3,63 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,30 (s, 3H).	98,4	447,1
D1043		(500 МГц, ДМСО) δ 12,88 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 4H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 3,75 – 3,63 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,85 – 1,72 (m, 4H), 1,66 – 1,52 (m, 3H), 1,38 – 1,27 (m, 2H), 1,20 – 1,07 (m, 1H).	100	473,3

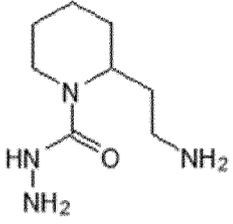
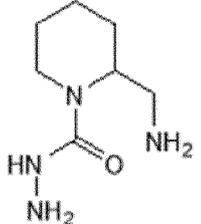
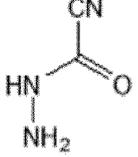
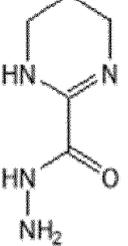
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1044		(500 МГц, ДМСО) δ 12,98 (s, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 5H), 3,93 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,05 (dd, J = 13,1, 3,1 Гц, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).	98,3	543,5 (M-H)
D1045		(500 МГц, ДМСО) δ 13,10 – 12,93 (m, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 5H), 5,61-5,52 (m, 1H), 4,70-4,58 (m, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 3,94 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 1,91-1,83 (s, 1H), 1,72-1,58 (m, 3H), 1,42 (s, 9H).	95,7	543,4 (M-H)
D1046		(500 МГц, ДМСО) δ 8,34 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17-2,15 (m, 1H), 2,10-2,08 (m, 3H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,35-1,33 (m, 2H).	99,1	474,3
D1047		(500 МГц, ДМСО) δ 8,20 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,24 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,86 (dd, J = 12,0, 3,4 Гц, 1H), 3,61 – 3,47 (m, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).	98,9	525,3
D1048		(500 МГц, CDCl ₃) δ 7,19 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,72 (s, 6H).	98,6	434,2

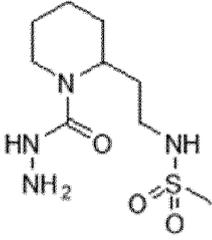
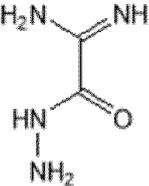
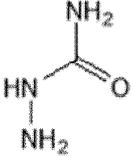
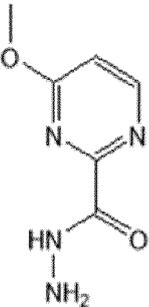
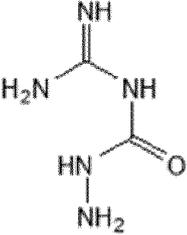
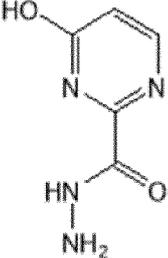
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1049		(500 МГц, ДМСО) δ 12,97 (s, 1H), 7,46-7,53 (m, 5H), 4,07 (dt, J = 6,3, 4,2 Гц, 1H), 3,43 – 3,37 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,22-2,19 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,80 – 1,66 (m, 3H).	99,8	460,3
D1050		(500 МГц, ДМСО) δ 8,26 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,42 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,28 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 2,9 Гц, 0,6H), 5,48 (s, 0,4H), 4,26-4,35 (m, 1H), 4,14 (d, J = 2,9 Гц, 0,5H) 3,89-3,75 (m, 1,5H), 3,91 – 3,80 (m, 1,5H), 3,78 – 3,74 (m, 1H), 3,61 – 3,51 (m, 2H), 2,87-2,92 (m, 0,5H), 2,30 (s, 1H), 2,26 (s, 2H), 2,13 (3H).	98,1	489,3
D1051		(500 МГц, ДМСО) δ 12,97 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 10,3, 2,8 Гц, 4H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 4,06 – 4,00 (m, 1H), 3,71 – 3,66 (m, 1H), 3,61 – 3,58 (m, 1H), 3,57 – 3,48 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 – 2,26 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,30 (s, 3H).	95,6	460,2
D1052		(500 МГц, ДМСО) δ 7,51 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 3,33 – 3,27 (m, 3H), 2,98 (td, J = 12,5, 3,0 Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (dd, J = 14,2, 3,3 Гц, 2H), 1,89 – 1,80 (m, 2H).	100	445,2

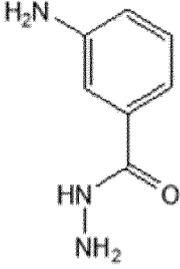
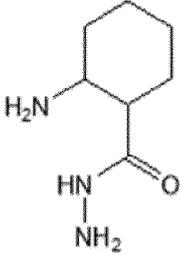
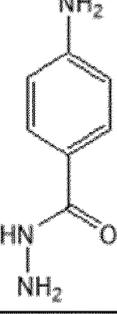
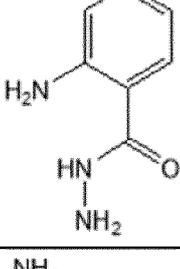
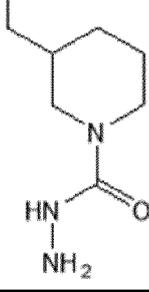
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1053		(500 МГц, ДМСО) δ 13,00 (s, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 5H), 3,60 (td, J = 8,7, 3,7 Гц, 2H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,98 (td, J = 12,1, 2,7 Гц, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (dd, J = 13,5, 3,5 Гц, 2H), 1,88 – 1,78 (m, 2H).	98,4	523,2
D1054		(500 МГц, ДМСО) δ 7,56 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H).	99,3	487,2
D1055		(500 МГц, ДМСО) δ 13,02 (s, 1H), 7,56 – 7,42 (m, 5H), 3,12 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,21 – 2,11 (m, 4H), 1,84 – 1,69 (m, 4H).	99,3	460,3
D1056		(500 МГц, ДМСО) δ 7,55 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,33 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 5,39 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,09 (td, J = 12,8, 2,4 Гц, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23-2,17 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,67 – 1,46 (m, 2H).	100	523,2
D1057		(500 МГц, ДМСО) (смесь ротамеров) δ 7,58 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,01-5,96 (m, 1H), 5,60-5,55 (m, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,25-3,18 (m,	100	487,3

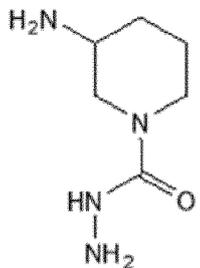
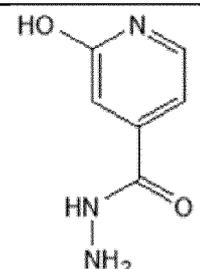
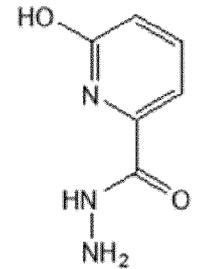
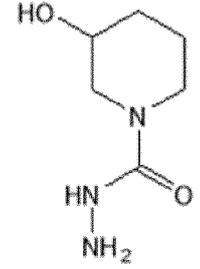
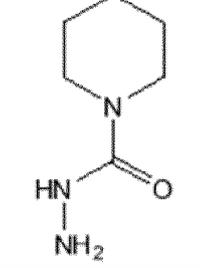
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
		1H), 2,30-2,23 (m, 3H), 2,17-2,10 (m, 3H), 1,81-1,64 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).		
D1058		(500 МГц, ДМСО) δ 8,25 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,28 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 4,28 – 3,66 (m, 6H), 3,43 – 3,40 (m, 2H), 2,51 – 2,48 (m, 3H), 2,46 – 2,42 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).	96	460,1
D1059		(500 МГц, ДМСО) δ 8,20 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,53 – 3,50 (m, 1H), 3,44 – 3,40 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,31-2,22 (m, 3H), 2,03 – 1,88 (m, 4H)	99	475,2
D1060		(500 МГц, ДМСО) δ 12,87 (s, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 4H), 4,20 – 4,10 (m, 1H), 3,78 – 3,65 (m, 2H), 3,55 – 3,49 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,25 – 3,23 (m, 1H), 3,19 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,74 – 1,51 (m, 6H)	98,8	489,2
D1061		(500 МГц, ДМСО) δ 10,94 (s, 1H), 8,48 – 8,44 (m, 1H), 8,37 – 8,28 (m, 2H), 8,14 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,41 – 7,31 (m, 3H), 3,32 (s, 3H)	95	483,1
D1062		(500 МГц, ДМСО) δ 7,58 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,65 – 2,63 (m, 1H), 2,38 – 2,36 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 2H), 2,03 – 1,99 (m, 1H), 1,93 – 1,88 (m, 2H), 1,83 – 1,77 (m, 2H).	99,7	445,2

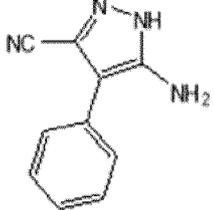
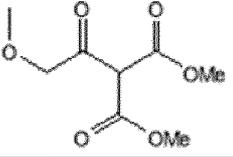
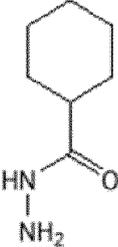
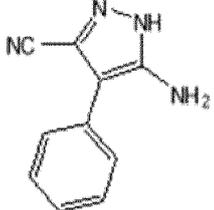
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1063		(500 МГц, ДМСО) δ 9,12 (s, 1H), 8,71 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 2H), 7,36 – 7,32 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 1,14 (s, 3H)	98,7	439,1
D1064		(500 МГц, ДМСО) δ 8,39 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)	98,4	468,9
D1065		(500 МГц, ДМСО) δ 9,12 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,11 – 1,93 (m, 3H), 1,62 – 1,45 (m, 2H), 1,31 – 1,21 (m, 1H)	96,8	473,1
D1066		(500 МГц, ДМСО) δ 8,47 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,43 – 7,30 (m, J = 7,6 Гц, 2H), 7,25 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H). (соль аммония)	99,7	405,0
D1067		(500 МГц, ДМСО) δ 8,19 – 8,14 (m, 1H), 7,69 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,42 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 2,32 (s, 3H)	99,1	455,0
D1068		(500 МГц, ДМСО) δ 12,91 (s, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 5H), 3,98 – 3,89 (m, 4H), 3,38 – 3,34 (m, 4H), 2,45 (s, 3H)	97,9	495,0

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1069		(500 МГц, ДМСО) δ 7,93 – 7,73 (m, 2H), 7,53 – 7,38 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,81 – 3,73 (m, 1H), 3,69 – 3,63 (m, 1H), 3,20 – 3,14 (m, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,50 – 2,49 (m, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,67 – 1,61 (m, 2H), 1,53 (s, 1H), 1,29 – 1,09 (m, 1H)	97	486,2 (M-H)
D1070		(500 МГц, ДМСО) δ 11,14 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 3,92 (d, J = 14,3 Гц, 2H), 3,76 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 3,25 – 3,20 (m, 1H), 3,07 (t, J = 12,7 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,46 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 1,24 (s, 1H).	99,5	474,1
D1071	 Дегидратация первичного амида после заключительной стадии	(500 МГц, ДМСО) δ 13,53 – 12,91 (шир.s, 1H), 7,52 (s, 5H), 2,59 (s, 3H).	100	387,0
D1072		(500 МГц, ДМСО) δ 13,53 – 12,91 (m, 1H), 7,52 (s, 5H), 2,59 (s, 3H).	99,1	443,9

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1073		(500 МГц, ДМСО) δ 12,90 (s, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,04 – 6,98 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,77 – 3,72 (m, 1H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 3,04 – 2,92 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,70 – 1,62 (m, 4H), 1,52 (s, 1H), 1,25 (s, 1H)	98,7	566,1
D1074		(500 МГц, ДМСО) δ 9,78 (s, 3H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,36 – 7,23 (m, 1H), 2,40 (s, 3H).	97,9	404,1
D1075		(500 МГц, ДМСО) δ 12,85 (s, 1H), 7,56 – 7,35 (m, 5H), 7,13 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).	97,9	377,1
D1076		(500 МГц, ДМСО) δ 13,03 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 5H), 7,19 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)	98,4	470,0
D1077		(500 МГц, ДМСО) δ 7,59 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,41 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,27 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,87 (шир.s, 4H), 2,19 (s, 3H).	96,1	419,0
D1078		(500 МГц, ДМСО) δ 13,12 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 2,38 (s, 3H)	99,8	456,1

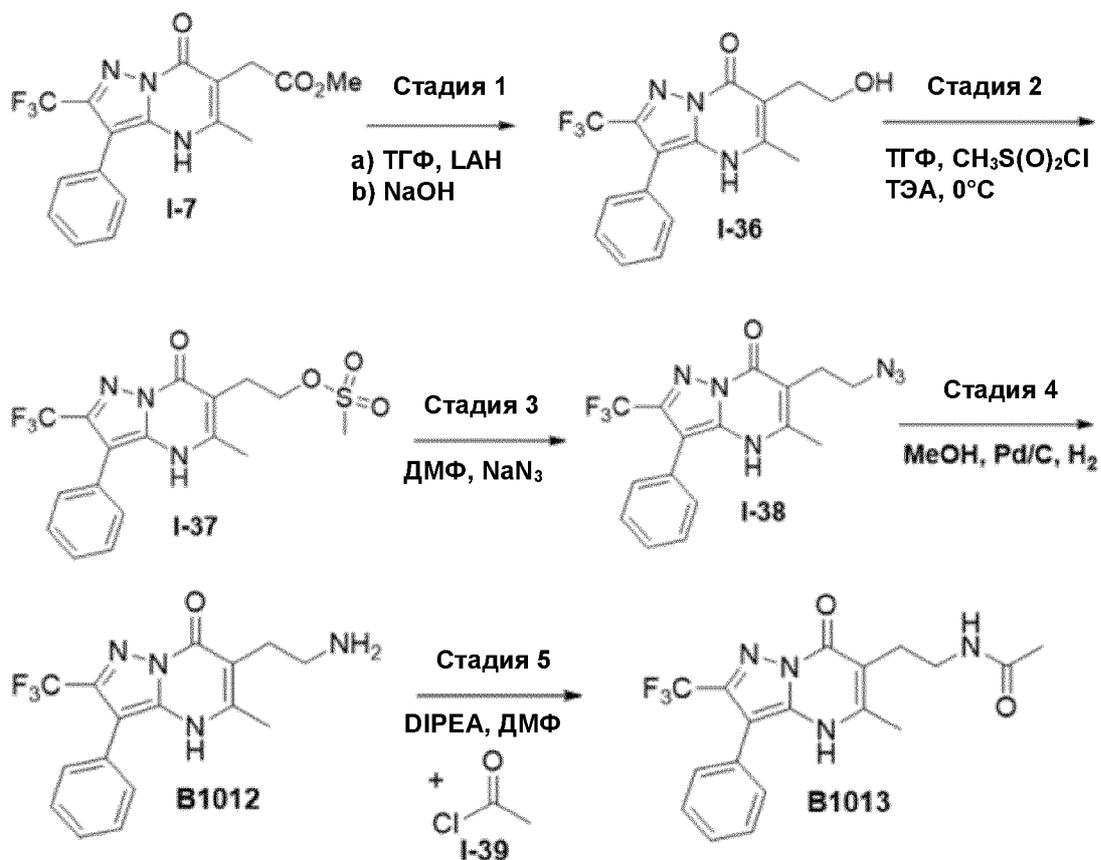
№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1079		(500 МГц, ДМСО) δ 8,35 (s, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,17 – 7,14 (m, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 1H), 6,79 – 6,75 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)	96,2	453,1
D1080		(500 МГц, ДМСО) δ 7,59 – 7,56 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,86 – 2,81 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,08 – 1,91 (m, 3H), 1,74 (s, 2H), 1,62 – 1,48 (m, 1H), 1,39 – 1,22 (m, 4H)	97,9	495,0
D1081		(500 МГц, ДМСО) δ 8,48 (s, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,62 – 7,58 (m, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 6,71 – 6,67 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 2,30 (s, 3H)	95,8	453,1
D1082		(500 МГц, ДМСО) δ 8,20 (s, 1H), 7,67 – 7,63 (m, 1H), 7,56 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 6,90 – 6,85 (m, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,68 – 6,62 (m, 1H), 2,33 (s, 3H)	98,2	453,1
D1083		(500 МГц, ДМСО) δ 7,60 – 7,57 (m, 2H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 3,95 – 3,91 (m, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 2H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 3,11 – 3,03 (m, 1H), 2,92 – 2,76 (m, 4H), 2,55 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,97 – 1,84 (m, 2H), 1,31 – 1,21 (m, 1H), 1,13 – 1,04 (m, 1H)	95,6	474,1

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
D1084		(500 МГц, ДМСО) δ 7,74 (s, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 2H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 3,92 – 3,70 (m, 2H), 3,62 – 3,56 (m, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,68 – 1,56 (m, 2H), 1,28 – 1,07 (m, 1H)	98,1	460,1
D1085		(500 МГц, ДМСО) δ 11,98 (s, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 1H), 6,77 – 6,70 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,44 (s, 3H)	97,4	455,1
D1086		(500 МГц, ДМСО) δ 13,08 (s, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 1H), 7,68 – 7,54 (m, 3H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,86 – 6,82 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,43 (s, 3H)	96,2	455,1
D1087		(500 МГц, ДМСО) δ 7,53 – 7,41 (m, 5H), 5,01 (s, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 1H), 3,67 – 3,53 (m, 2H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 3,22 – 3,13 (m, 1H), 3,04 – 2,96 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,92 – 1,77 (m, 2H), 1,58 – 1,37 (m, 2H).	97,0	461,1
D1088				

№ соединения	Соединение, используемое вместо I-35	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
	<p>Также замена I-1 на</p>  <p>Также замена I-2 на</p> 			
D1089	 <p>Также замена I-1 на</p> 	(500 МГц, ДМСО) δ 8,00 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,08 – 2,01 (m, 2H), 1,78 – 1,74 (m, 2H), 1,62 – 1,54 (m, 2H), 1,44 – 1,38 (m, 2H)	96,8	401,3

Пример 18

[00479] Синтез 6-(2-аминоэтил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**B1012**) и *N*-(2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)этил)ацетамида (**B1013**) проводили в четыре и пять стадий, соответственно, следующим образом:



[00480] Стадия 1: Синтез 6-(2-гидроксиэтил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**I-36**): В белую суспензию метил-2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)ацетата (**I-7**, 2,27 г, 6,21 ммоль, см. пример 2) в ТГФ (60 мл) добавляли алюмогидрид лития (457 мкл, 12,4 ммоль). Перемешивали раствор при к.т. в течение 1,5 часа. Добавляли 2М NaOH (12 мл) и перемешивали при к.т. в течение 30 минут, фильтровали смесь, промывали ТГФ (2x15 мл) и концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой хроматографии (КР-С18-Н5, 30 г, смеси от 0 до 100% MeCN в воде и 10 mM формиате аммония, 20 объемов колонки) с получением соединения **I-36**. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,09 (s, 1H), 7,55 – 7,20 (m, 5H), 4,61 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 3,50 (dd, J = 12,6, 6,8 Гц, 2H), 2,67 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H); МС (m/z): 338,0 [M+1]⁺.

[00481] Стадия 2: Синтез 2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)этил-метансульфоната (**I-37**): В раствор **I-36** (500 мг, 1,48 ммоль) и триэтиламина (417 мкл, 2,96 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли метансульфонилхлорид (127 мкл, 1,63 ммоль) при 0°C. Перемешивали раствор при 0°C в

течение 1,5 часа. Добавляли EtOAc (75 мл), воду (50 мл) и 10% HCl (3 мл) и разделяли слои. Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Растирали твердое вещество с ДХМ (20 мл) в течение 15 минут, фильтровали, промывали ДХМ (2 x 5 мл) и сушили в вакууме с получением соединения **I-37**. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,19 (s, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 3H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 4,32 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 2,40 (s 3H). MS (m/z): 416,0 [M+1]⁺.

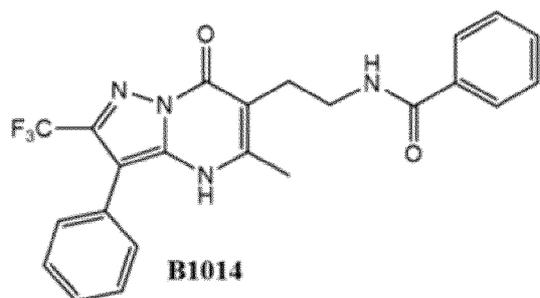
[00482] Стадия 3: Синтез 6-(2-азидоэтил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**I-38**): В раствор **I-37** (200 мг, 481 мкмоль) в ДМФ (3,00 мл) добавляли азид натрия (37,7 мкл, 578 мкмоль). Перемешивали раствор при к.т. в течение 1 часа. Добавляли EtOAc (25 мл), воду (25 мл) и 10% HCl (1 мл) и разделяли слои. Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 25 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением соединения **I-38**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,19 (s, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 5H), 3,47 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,79 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H). MS (m/z): 363,2 [M+1]⁺.

[00483] Стадия 4: Синтез 6-(2-аминоэтил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**B1012**): Смесь **I-38** (162 мг, 447 мкмоль), палладия на углеродной подложке с содержанием металла 10% (200 мг, 188 мкмоль) в MeOH (10 мл) гидрировали в атмосфере водорода в течение 18 часов. Фильтровали смесь через целит, промывали MeOH (2 x 10 мл) и концентрировали в вакууме с получением соединения **B1012**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,76 (s, 2H), 7,58 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,38 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,23 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 2,93 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,80 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,26 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

[00484] Стадия 5: Синтез *N*-(2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)этил)ацетамида (**B1013**): В раствор **B1012** (40,0 мг, 119 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (62,2 мкл, 357 мкмоль) в ДМФ (2,00 мл) добавляли хлорангидрид уксусной кислоты (**I-39**, 10,3 мкл, 143 мкмоль). Перемешивали желтый раствор при к.т. в течение 17 часов. Добавляли EtOAc (25 мл), воду (25 мл) и 10% HCl (1 мл) и разделяли слои. Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 25 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой хроматографии (КР-С18-Н5, 12 г, смеси от 0 до 100% MeCN в воде и 10 mM формиате аммония, 40 объемов колонки) приводила к получению соединения **B1013**.

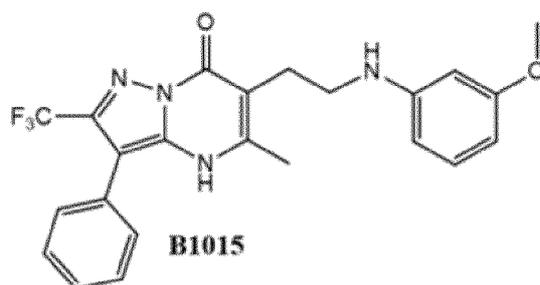
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,08 (s, 1H), 7,93 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 3,17 (dd, J = 13,5 Гц, 6,5 Гц, 2H), 2,62 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). МС (m/z): 379,1 [M+1]⁺.

[00485] N-(2-(5-метил-7-оксо-3-фенил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)этил)бензамид (**B1014**)

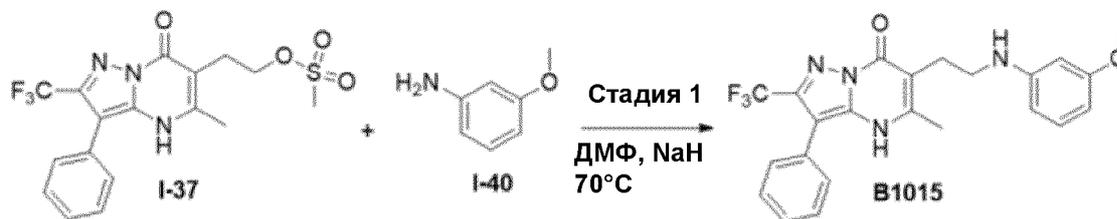


получали аналогично, заменяя **I-39** на бензоилхлорид на стадии 5.

[00486] 6-(2-((3-метоксифенил)амино)этил)-5-метил-3-фенил-2-(трифторметил)-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он (**B1015**)



получали из соединения **I-38** (получено выше на стадии 2) в одну стадию следующим образом:



[00487] Стадия 1: В раствор **I-37** (50,0 мг, 120 мкмоль) и мета-анидина (**I-40**, 17,1 мкл, 144 мкмоль) в ДМФ (1,00 мл) добавляли гидрид натрия (3,76 мг, 156 мкмоль). Грели раствор при 70°C в течение 45 минут. Добавляли EtOAc (25 мл), воду (25 мл) и 10% HCl (1 мл) и разделяли слои. Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 25 мл). Промывали объединенные

органические слои соевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой хроматографии (КР-С18-Н5, 12 г, смеси от 0 до 100% MeCN в воде и 10 mM формиате аммония, 20 объемов колонки) приводила к получению соединения **B1015**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,17 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,40 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,28 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,94 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 6,23 – 6,15 (m, 2H), 6,10 – 6,03 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,15 – 3,05 (m, 2H), 2,75 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,27 (s, 3H). МС (m/z): 443,1 [M+1]⁺.

Пример 19: Синтез триазолопиримидиновых аналогов.

[00488] Триазолопиримидиновые аналоги пиразолопиримидиновых соединений, описанных выше в примерах 1-18, например, соединений формулы Ia, могут быть получены схожими способами, в которых исходный аминопиразол, например, соединение **I-1**, и схожие исходные вещества, используемые в примерах 1-18, могут быть заменены на соответствующий аминотриазол для получения целевых соединений. Например, 6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (**E1001**) получали способом согласно примеру 4 с использованием в качестве исходного соединения 4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-5-амина (**I-41**) вместо 4-фенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-амина (**I-1**) на стадии 1 в примере 3.

[00489] **Стадия 1:** Синтез 5-метил-3-фенил-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**I-42**): Проводили взаимодействие 4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-5-амина (**I-41**) с этилацетоацетатом (**I-10**) согласно способам, описанным на стадии 1 в примере 3, с получением целевого соединения **I-42**.

[00490] **Стадия 2:** Синтез 6-йод-5-метил-3-фенил-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**I-43**): Проводили взаимодействие с использованием соединения **I-42** согласно способам, описанным на стадии 1 в примере 4, с получением целевого соединения **I-43**.

[00491] **Стадия 3:** Синтез 6-(4-метоксибензо[d]оксазол-2-ил)-5-метил-3-фенил-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**E1001**): Проводили взаимодействие соединения **I-43** с 4-метоксибензо[d]оксазолом (**I-15**) согласно способам, описанным на стадии 2 в примере 4, с получением целевого соединения **E1001**. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,40 – 8,33 (m, 3H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,30 – 7,26 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,94 – 6,89 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). МС (m/z): 374,1 [M+1]⁺, 94%.

Пример 20: Исследование биохимической активности cGAS

[00492] Последовательность человеческого cGAS, кодирующую аминокислоты 155-522, клонировали в экспрессионную плазмиду на основе pET (EMD Millipore). Полученный конструкт содержал тандемную N-концевую метку гексагистидина, связывающий мальтозу химерный белок и отщепляемый протеазой вируса гравировки табака линкер, перед аминокислотами cGAS 155-522.

[00493] Последовательность конструкта: Аминокислоты 155-522, Человеческий cGAS

DAAPGASKLRAVLEKLLSRDDISTAAGMVKGVVDHLLLRLKCDSA FRGVGLLNTGSYYE
HVKISAPNEFDVMFKLEVPRIQLEEYSNTRAYYFVKFKRNPKENPLSQFLEGEILSASKMLS
KFRKIIKKEEINDIKD TDVIMKRKRGGSPAVTLLISEKISVDITLALESKSSWPASTQEGLRIQN
WLSAKVRKQLRLKPFYLVPKHAKEGNGFQEETWRLSFSHIEKEILNNHGKSKTCCENKEEK
CCRKDCLKMKYLLQLKERFKDKKHLDKFSSYHVKT AFFHVCTQNPQDSQWDRKDLGL
CFDNCV TYFLQCLRTEKLENYFIPEFNLFSSNLIDKRSKEFLTKQIEYERNNEFPVFDEF, SEQ.
ID No. 1

[00494] Экспрессировали белок и очищали с использованием клеток *E. coli* BL21 DE3 Rosetta 2 (EMD Millipore) стандартными способами. Выращивали клетки в 2х триптонной среде с дрожжевым экстрактом и инициировали экспрессию добавлением изопропил- β -D-1-тиогалактопиранозида. Проводили экспрессию в течение ночи при 18°C. Собирали клетки центрифугированием и затем проводили лизис с обработкой ультразвуком. Удаляли нерастворимую фракцию центрифугированием. Химерные белки, гибридизированные с мальтоза-связывающим белком (MBP), очищали на колонке с декстрин-сефарозой (GE Healthcare) и удаляли метку MBP с использованием протеазы вируса гравировки табака путем диализа в течение ночи. Дополнительно очищали белок на колонке с гепарином (GE Healthcare) и элюировали с градиентом NaCl. Объединяли собранные на колонке фракции и дополнительно очищали на колонке для гель-фильтрации Superdex 75 (GE Healthcare). Проводили количественное определение белка по поглощению при 280 нм. Затем быстро замораживали белок в жидком азоте и хранили при -80°C до использования.

[00495] Разбавляли потенциальные антагонисты в 100% диметилсульфоксиде и добавляли в реакционную смесь. Конечная концентрация диметилсульфоксида составляла 5%.

Соединения исследовали, начиная с 1 мкМ концентрации, проводя последовательное 3- или 4-кратное разбавление до 0,000051 или 0,000004 мкМ, соответственно.

[00496] Проводили отжиг двух комплементарных олигомерных DNA (IDT DNA) путем медленного охлаждения от 95°C. Полученную двухцепочечную ДНК использовали для активации cGAS.

[00497] Цепь верхнего олигомера: 5'-TACAGATCTACTAGTGATCTATGACTGATCTGTACATGATCTACA-3' SEQ. ID No. 2

[00498] Цепь нижнего олигомера: 3'-TGTAGATCATGTACAGATCAGTCATAGATCACTAGTAGATCTGTA-3' SEQ. ID No. 3

[00499] Реакции проводили при 37°C в течение 1,25 часа. Реакционный буфер: 20 mM Tris HCl pH 9, 100 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 0,1 мг/мл бычий гамма-глобулин, 250 мкМ аденозинтрифосфат, 100 мкМ гуанозинтрифосфат, 0,5 mM гидрохлорид трис(2-карбоксиитил)фосфина, 1 мкМ двухцепочечная ДНК и 300 нМ очищенный белок cGAS.

[00500] Останавливали реакции и измеряли уровень АТФ в реакционной смеси в исследовании, основанном на измерении сигнала люциферазы. Исследование Promega Kinase-Glo Max Assay. Измеряли люминесценцию на анализаторе планшетов (Molecular Devices). Нормировали значения по контрольным лункам, в которых соединение отсутствовало.

[00501] Ниже в таблице 15 приведены данные IC₅₀ для определенных соединений согласно изобретению в отношении cGAS. «А» соответствует значению IC₅₀ менее чем 20 мкМ, «В» соответствует значению IC₅₀ от 20 до 250 мкМ, а «С» указывает на то, что значение IC₅₀ выше верхнего предела для данного исследования (250 мкМ), или что значение IC₅₀ не может быть получено на основании собранных данных.

Таблица 15

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
A1001	В
A1002	А
A1003	С
A1004	С

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
A1005	В
A1006	А
A1007	В
A1008	В

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
A1009	С
A1010	В
A1011	С
A1012	В

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
A1013	C
A1014	B
A1015	B
A1016	B
A1017	A
A1018	B
A1019	C
A1020	B
A1021	B
A1022	A
A1023	B
A1024	A
A1025	B
A1026	B
A1027	B
A1028	A
A1029	A
A1030	A
A1031	A
A1032	A
A1033	B
A1034	C
A1035	C
A1036	B
A1037	B
A1038	B
A1039	B
A1040	B

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
A1041	B
A1042	B
A1043	B
A1044	B
A1045	A
A1046	B
A1047	B
A1048	B
A1049	B
A1050	B
A1051	A
A1052	B
A1053	B
A1054	B
A1055	B
A1056	A
A1057	B
A1058	B
A1059	A
A1060	B
A1061	B
A1062	A
A1063	A
A1064	A
A1065	A
A1066	A
A1067	A
A1068	B

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
A1069	A
A1070	A
A1071	B
A1072	B
A1073	B
A1074	A
A1075	A
A1076	A
A1077	A
A1078	B
A1079	A
A1080	B
A1081	A
A1082	A
A1083	A
A1084	A
A1085	B
A1086	A
A1087	B
A1088	B
A1089	A
A1090	A
A1091	B
A1092	B
A1093	B
A1094	A
A1095	A
A1096	A

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
A1097	В
A1098	В
A1099	В
A1100	А
A1101	А
A1102	А
A1103	В
A1104	А
A1105	А
A1106	А
A1107	А
A1108	В
A1109	В
A1110	А
A1111	А
A1112	А
A1113	В
A1114	С
A1115	В
A1116	А
A1117	В
A1118	В
A1119	В
A1120	А
A1121	А
A1122	В
A1123	С
A1124	А

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
A1125	А
A1126	С
A1127	А
A1128	А
A1129	А
A1130	В
A1131	В
A1132	А
A1133	А
A1134	А
A1135	А
A1136	А
A1137	В
A1138	В
A1139	А
A1140	В
B1001	В
B1002	С
B1003	С
B1004	В
B1005	В
B1006	В
B1007	С
B1008	В
B1009	С
B1010	В
B1011	В
B1013	В

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
B1014	В
B1015	А
C1001	В
C1002	В
C1003	В
C1004	В
C1005	В
C1006	С
C1007	В
C1008	В
C1009	А
C1010	С
C1011	С
C1012	С
C1013	С
C1014	А
C1015	С
C1016	А
C1017	А
C1018	А
C1019	А
C1020	В
C1021	В
C1022	А
C1023	А
C1024	А
C1025	А
C1026	В

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
C1027	A
C1028	C
C1029	B
C1030	A
C1032	A
C1033	A
C1034	C
C1035	C
C1036	C
C1037	A
C1038	A
C1039	A
C1040	A
C1041	A
C1042	A
C1043	C
C1044	A
C1045	A
C1046	A
C1047	A
C1048	A
C1049	B
C1050	A
C1051	A
C1052	A
C1053	A
C1054	B
C1055	A

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
C1056	A
C1057	A
C1058	A
C1059	A
C1060	A
C1061	B
C1062	A
C1063	C
C1064	B
C1065	B
C1066	A
C1067	C
C1068	B
C1070	A
C1071	A
C1072	B
C1073	A
C1074	B
C1075	A
C1076	A
C1077	A
C1078	A
C1079	C
C1080	B
C1081	A
C1082	A
C1083	C
C1084	A

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
C1085	A
C1086	C
C1087	B
C1088	A
C1089	A
C1090	B
C1091	A
C1092	A
C1093	A
C1094	A
C1095	A
C1096	A
C1097	A
C1098	A
C1099	A
C1100	A
C1101	A
C1102	B
C1103	A
C1104	A
C1105	A
C1106	A
C1107	C
C1108	A
C1109	A
C1110	B
C1111	A
C1112	B

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
C1113	A
C1114	A
C1115	B
C1116	A
C1117	A
C1118	A
C1119	A
C1120	B
C1121	A
C1122	A
C1123	A
C1125	A
C1126	A
C1127	B
C1128	C
C1129	B
C1130	A
C1131	A
C1132	A
C1133	B
C1134	A
C1135	A ¹
C1136	A
C1137	A
C1138	A
C1139	A
C1140	B
C1141	A

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
C1142	A
C1143	A
C1144	B
C1145	A
C1146	A
C1147	B
C1148	B
C1149	A
C1150	B
C1151	A
C1152	A
C1153	A
C1154	A
C1155	A
C1156	A
C1157	A
C1158	C
C1159	A
C1160	A
C1161	A
C1162	A
C1163	A
C1164	C
C1165	A
C1166	A
C1167	A
C1168	B
C1169	A

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
C1170	A
C1171	B
C1172	A
C1173	A
C1174	A
C1175	A
C1176	B
C1177	A
C1178	A
C1179	B
C1180	A
C1181	A
C1182	A
C1183	A
C1184	A
C1185	A
C1186	B
C1187	A
C1188	A
C1189	B
C1190	B
C1191	C
C1192	A
C1193	A
C1194	A
C1195	A
C1196	A
C1197	B

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
C1198	B
C1199	B
C1200	B
C1201	B
C1202	A
C1203	A
C1204	A
C1205	A
C1206	A
C1207	B
C1208	B
C1209	A
C1210	A
C1211	A
C1212	B
C1213	A
C1214	B
C1215	B
C1216	A
C1217	B
C1218	A
C1219	A
C1220	B
C1221	B
C1222	A
C1223	A
C1224	A
C1225	A

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
C1226	A
C1227	A
C1228	B
C1229	B
C1230	A
C1231	B
C1232	A
C1233	A
C1234	A
C1235	B
C1236	A
C1237	B
C1238	B
C1239	A
C1240	A
C1241	A
C1242	C
C1243	A
C1244	A
C1245	A
C1246	A
C1247	A
C1248	A
C1249	A
C1250	A
C1251	A
C1252	A
C1253	A

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
C1254	A
C1255	A
C1256	A
C1257	A
C1258	A
C1259	A
C1264	C
C1265	C
C1266	C
C1267	C
C1268	C
C1269	C
C1270	A
C1271	A
C1272	A
C1273	A
C1274	A
C1275	A
C1276	A
C1277	A
C1284	A
D1001	B
D1002	C
D1003	A
D1004	A
D1005	B
D1006	A
D1007	C

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
D1008	В
D1009	В
D1011	С
D1012	А
D1013	В
D1014	А
D1015	В
D1016	А
D1017	С
D1018	А
D1019	А
D1020	А
D1021 Изомер-1	А
D1021 Изомер-2	А
D1022	А
D1023	А
D1024	А
D1025	А
D1026	А
D1027	А
D1028	А
D1029	А
D1030	А
D1031	В
D1032	В
D1033	В
D1034	В

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
D1035	В
D1036	В
D1037	А
D1038	А
D1039	В
D1040	А
D1041	В
D1042	В
D1043	С
D1044	В
D1045	В
D1046 Изомер-1	А
D1046 Изомер-2	А
D1046 Изомер-3	А
D1047	А
D1048	В
D1049 Изомер-1	А
D1049 Изомер-2	А
D1050	В
D1051	В
D1052	В
D1053	В
D1054	В
D1055	А
D1056	А
D1057	А

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
D1058	В
D1059	В
D1060	В
D1061	В
D1062	А
D1063	В
D1064	С
D1065	В
D1066	А
D1067	А
D1068	В
D1069	В
D1070	А
D1071	А
D1072	А
D1073	А
D1074	А
D1075	В
D1076	В
D1077	А
D1078	А
D1079	С
D1080	С
D1081	С
D1082	В
D1083	В
D1084	А
D1085	А

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
D1086	A
D1087	B

№ соединения	cGAS IC ₅₀ (мкМ)
D1089	A
E1001	A

¹соль HCl нерастворимого свободного основания (C1128)

Пример 21: Исследование активности пути cGAS/STING в клетках THP1

[00502] Для оценки способности соединений согласно изобретению ингибировать путь cGAS/STING можно использовать клеточные исследования. Клетки, экспрессирующие репортер на основе люциферазы, который связан с активацией IRF-3, применяют для определения зависимости ответа от концентрации соединения. Указанное исследование описано в Vincent et al., Nature Communications 2017, 8(1):750, doi: 10.1038/s41467-017-00833-9. Соединения согласно изобретению оценивали при помощи схожих способов в рамках клеточного исследования THP1 и получали значения IC₅₀, приведенные в последующей таблице 16. В этой таблице уровень активности «А» соответствует значению IC₅₀ менее чем 20 мкМ, «В» соответствует значению IC₅₀ от 20 до 100 мкМ, а «С» указывает на то, что значение IC₅₀ выше верхнего предела для данного исследования (100 мкМ), или что значение IC₅₀ не может быть получено на основании собранных данных.

Таблица 16

№ соединения	THP-1 IC ₅₀ (мкМ)
A1002	B
A1006	C
A1023	B
A1028	B
A1029	B
A1031	C
A1032	A
A1033	B
A1048	B
A1051	B

№ соединения	THP-1 IC ₅₀ (мкМ)
A1056	B
A1059	A
A1062	A
A1063	B
A1064	B
A1065	B
A1066	A
A1067	C
A1068	C
A1069	B

№ соединения	THP-1 IC ₅₀ (мкМ)
A1070	A
A1072	B
A1073	C
A1074	C
A1075	B
A1076	B
A1077	C
A1079	C
A1081	B
A1082	A

№ соединения	ТНР-1 IC ₅₀ (мкМ)
A1083	С
A1084	В
A1088	В
A1089	С
A1095	А
A1096	В
A1099	С
A1100	В
A1101	А
A1102	С
A1104	В
A1106	С
A1107	А
A1110	С
A1111	С
A1112	В
A1113	С
A1115	С
A1116	В
A1117	С
A1118	С
A1120	С
A1121	С
A1124	С
A1125	В
A1127	В
A1128	С
A1129	В

№ соединения	ТНР-1 IC ₅₀ (мкМ)
A1132	В
A1134	А
A1135	А
A1136	В
A1139	А
B1010	В
B1011	В
C1005	С
C1008	С
C1009	В
C1010	А
C1011	А
C1012	А
C1013	А
C1014	А
C1015	А
C1016	А
C1017	В
C1018	С
C1019	В
C1020	С
C1022	В
C1023	С
C1024	В
C1025	С
C1026	А
C1027	В
C1030	С

№ соединения	ТНР-1 IC ₅₀ (мкМ)
C1032	В
C1033	С
C1037	А
C1038	А
C1039	С
C1040	А
C1041	А
C1042	А
C1045	А
C1046	А
C1047	А
C1048	В
C1050	А
C1051	В
C1052	В
C1053	В
C1054	С
C1055	А
C1056	А
C1057	С
C1058	С
C1059	С
C1060	А
C1061	В
C1062	С
C1064	А
C1065	С
C1066	С

№ соединения	ТНР-1 IC ₅₀ (мкМ)
C1070	A
C1071	A
C1073	A
C1074	C
C1075	C
C1076	A
C1077	A
C1078	A
C1079	A
C1081	A
C1082	A
C1084	A
C1085	C
C1088	B
C1089	A
C1091	A
C1092	C
C1093	B
C1094	A
C1095	C
C1096	C
C1097	C
C1098	A
C1099	A
C1100	B
C1101	B
C1103	B
C1104	C

№ соединения	ТНР-1 IC ₅₀ (мкМ)
C1105	A
C1106	B
C1107	A
C1108	C
C1109	C
C1111	A
C1112	C
C1113	A
C1114	A
C1116	C
C1117	C
C1118	A
C1119	A
C1121	A
C1122	B
C1123	B
C1125	B
C1126	B
C1130	B
C1131	C
C1132	C
C1134	A
C1135	C
C1136	A
C1137	C
C1138	C
C1139	A
C1141	C

№ соединения	ТНР-1 IC ₅₀ (мкМ)
C1143	C
C1145	A
C1146	C
C1149	B
C1151	A
C1152	B
C1153	B
C1154	A
C1155	B
C1156	B
C1157	A
C1159	C
C1160	C
C1161	A
C1162	A
C1163	C
C1165	C
C1166	B
C1167	A
C1169	B
C1170	C
C1173	B
C1174	C
C1175	B
C1177	B
C1178	A
C1180	C
C1181	C

№ соединения	ТНР-1 IC ₅₀ (мкМ)
C1182	C
C1183	A
C1184	C
C1185	B
C1187	C
C1188	A
C1193	C
C1194	C
C1195	C
C1202	B
C1203	C
C1204	C
C1205	C
C1206	C
C1209	C
C1211	C
C1213	B
C1216	C
C1218	C
C1219	C
C1222	B
C1223	B
C1224	C
C1226	B
C1227	C
C1229	A
C1230	C
C1231	A

№ соединения	ТНР-1 IC ₅₀ (мкМ)
C1232	B
C1233	A
C1234	C
C1240	A
C1241	A
C1243	A
C1244	A
C1245	C
C1246	C
C1248	C
C1249	C
C1250	C
C1251	C
C1252	C
C1253	B
C1254	C
C1255	C
C1256	C
C1257	C
C1258	A
C1259	C
C1269	B
C1271	C
C1272	A
C1273	A
C1274	C
C1275	C
D1004	C

№ соединения	ТНР-1 IC ₅₀ (мкМ)
D1007	B
D1008	C
D1012	C
D1014	C
D1015	C
D1016	C
D1018	B
D1019	C
D1020	C
D1021 Изомер-1	B
D1021 Изомер-2	C
D1022	C
D1023	C
D1024	C
D1025	B
D1026	C
D1027	C
D1028	C
D1029	C
D1030	C
D1038	A
D1040	C
D1041	C
D1042	C
D1046 Изомер-1	A
D1046 Изомер-3	C

№ соединения	ТНР-1 IC ₅₀ (мкМ)
D1047	С
D1048	С
D1049 Изомер-2	С
D1050	С
D1051	С

№ соединения	ТНР-1 IC ₅₀ (мкМ)
D1055	В
D1056	С
D1057	В
D1062	С
D1070	С
D1071	А

№ соединения	ТНР-1 IC ₅₀ (мкМ)
D1072	С
D1077	С
D1078	С
D1085	С
D1086	С

Пример 22: Ингибирование выработки цитокинов в макрофагах, выделенных из костного мозга (ВММ) с нокаутом (КО) *Trex1*

[00503] Ингибирование секретлируемого цитокина измеряли в макрофагах (ВММ), выделенных из костного мозга больных мышей, для оценки эффективности соединений согласно изобретению, таких как описано в настоящем документе. У мышей, у которых отсутствует ген белка *Trex1* (*trex1*^{-/-} или *Trex1*-КО), имеются зависящие от пути cGAS/STING аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания, проявления которых включают повышенную выработку цитокинов в клетках. Для получения макрофагов костного мозга выращивали клетки костного мозга, выделенного из бедренных и большеберцовых костей у мышей *Trex1*-КО, в питательной среде, дополненной макрофагальным колониестимулирующим фактором (М-КСФ). Собирали дифференцированные ВММ и замораживали для последующих экспериментов. Для обработки соединением С1089 (см. пример 13) размораживали замороженный рабочий материал *Trex1*-КО ВММ и помещали 1×10^5 клеток в планшет в 96-луночным формате. Обработывали ВММ последовательно разбавленным С1089 и инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO₂, после чего собирали клеточные надосадочные жидкости и хранили при -80°C для последующего анализа. Среда, которую использовали для последовательного разбавления, не содержала ФБР. Оценивали жизнеспособность оставшихся клеток с использованием набора Cell Titer Glo 2.0 согласно инструкциям производителя. В надосадочных жидкостях ВММ оценивали уровень цитокина, экспрессируемого и секретлируемого нормальными Т-клетками (RANTES/CCL5), или уровень секретлируемого цитокина моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1/CCL2) с использованием наборов для цитометрического мультиплексного анализа для мышей Flex Set

(BD Biosciences). Вычисляли концентрацию цитокина по стандартной кривой и нормировали по клеткам, обработанным носителем (ДМСО).

[00504] На фиг. 1 показано, что C1089 может значительно ингибировать секрецию цитокинов в болезненных Treg1-KO BMM (RANTES/CCL5 IC₅₀ = 1,251 мкМ, MCP-1/CCL2 IC₅₀ = 6,973 мкМ). Кроме того, BMM имели 100% жизнеспособность при указанных концентрациях, это указывает на то, что ингибирование определяется не только клеточной цитотоксичностью. В этом исследовании оценивали дополнительные соединения.

[00505] Ниже в таблице 17 приведены данные IC₅₀ для определенных соединений согласно изобретению в отношении ингибирования экспрессии RANTES. «А» соответствует значению IC₅₀ менее чем 5 мкМ, «В» соответствует значению IC₅₀ от 5 до 20 мкМ, а «С» означает, что значение IC₅₀ не может быть получено на основании собранных данных. ОД обозначает отсутствие данных для указанного цитокина. В указанной таблице столбец М относится к MCP-1, а столбец R относится к RANTES.

Таблица 17

№ соединения	BMM IC ₅₀ (мкМ)	
	М	R
A1052	С	ОД
A1059	С	ОД
A1082	С	С
A1095	С	С
A1129	В	С
A1134	А	А
A1139	С	С
C1008	С	ОД
C1014	С	ОД
C1029	С	С
C1045	С	В
C1047	В	А
C1053	С	С

№ соединения	BMM IC ₅₀ (мкМ)	
	М	R
C1055	С	С
C1056	С	ОД
C1071	С	С
C1073	С	С
C1074	С	С
C1077	С	С
C1081	В	В
C1082	С	С
C1091	С	С
C1092	С	С
C1094	С	А
C1098	В	А
C1099	С	С

№ соединения	BMM IC ₅₀ (мкМ)	
	М	R
C1105	В	А
C1113	А	С
C1114	В	С
C1117	С	С
C1118	С	А
C1119	С	С
C1121	А	С
C1123	С	С
C1126	С	С
C1134	В	С
C1136	В	С
C1139	В	В
C1140	С	С

№ соединения	ВММ IC ₅₀ (мкМ)	
	М	Р
C1145	C	C
C1147	C	C
C1151	C	B
C1154	C	C
C1160	C	C
C1167	C	C
C1169	C	C
C1173	C	C
C1175	C	C
C1176	C	C
C1190	C	C
C1205	C	C
C1233	C	C
C1236	C	C
D1018	C	C
D1028	C	C
D1071	B	A

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

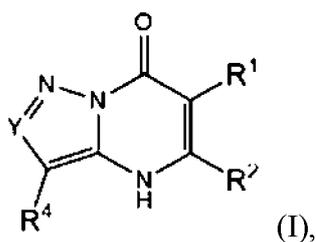
[00506] Содержание каждого(-ой) патентного документа и научной статьи, на которые ссылаются в настоящем документе, включено посредством ссылки для всех задач.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[00507] Изобретение может быть реализовано в других конкретных формах, не выходя за рамки его сущности или существенных характеристик. Таким образом, приведенные выше варианты реализации следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие изобретение, описанное в настоящем документе. Таким образом, объем изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не предшествующим описанием, и предполагается, что в него включены все изменения, не выходящие за рамки значений и диапазона эквивалентности формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат, где

Y представляет собой $-CR^3=$ или $-N=$;

R^1 представляет собой $Q^1-T^1-(X^1)_n$;

Q^1 представляет собой связь или C_{1-3} алкилен, причем C_{1-3} алкиленовая группа необязательно замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w2}$ и $-NR^{w2}R^{x2}$;

T^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, $-C(=O)C_{0-3}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-10} арил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен-5-10-членный гетероарил, $-NR^aR^b$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aS(=O)_2NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$ или $-S(=O)_2NR^aR^b$;

каждый X^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^c$, C_{0-3} алкилен- OR^c , C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^c$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)R^c$, C_{0-3} алкилен- NR^cR^d , C_{0-3} алкилен- $N^+R^cR^dR^d$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=O)R^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=O)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=O)OR^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cS(=O)_2R^c$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^cS(=O)_2R^c$, C_{0-3} алкилен- $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_2NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $C(=NR^c)NR^cR^d$, C_{0-3} алкилен- $NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$ и R^{S1} , причем R^{S1} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S1} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-3} алкилен- NR^eR^f , C_{0-3} алкилен- OR^e , C_{0-3} алкилен- $NR^eC(=O)R^e$, C_{0-3} алкилен- $NR^eC(=O)OR^e$, C_{0-3} алкилен- $NR^eC(=O)NR^eR^f$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)R^e$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^e$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^eR^f$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^e$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^e$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_2NR^eR^f$, C_{0-3} алкилен- $NR^eS(=O)_2R^e$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^eS(=O)_2R^e$, C_{0-3} алкилен- $NR^eS(=O)_2NR^eR^f$ и R^{S2} , причем R^{S2} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил,

и каждый R^{S2} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^w$ и $-NR^wR^x$;

R^2 представляет собой $Q^2-T^2-(X^2)_p$;

Q^2 представляет собой связь или C_{1-3} алкилен, причем C_{1-3} алкиленовая группа необязательно замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w3}$ и $-NR^{w3}R^{x3}$;

T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен- C_{3-8} циклоалкил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен- C_{6-10} арил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, $-C(=O)-C_{0-3}$ алкилен-5-10-членный гетероарил, $-OR^z$, $-S(=O)_mR^k$, $-P(=O)R^{kk}R^{mm}$, $-NR^kR^m$, $-C(=O)OR^k$ или $-C(=O)NR^kR^m$;

каждый X^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{0-3} алкилен- OR^n , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^n$, C_{0-3} алкилен- NR^nR^o , C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^nR^o$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^n$ и R^{S3} , причем R^{S3} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и R^{S3} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_{0-3} алкилен- OR^p , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^p$, C_{0-3} алкилен- NR^pR^q , C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^pR^q$, C_{0-3} алкилен- C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^p$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила и R^{S4} ,

причем R^{S4} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S4} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w4}$ и $-NR^{w4}R^{x4}$;

R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, $-CN$, $-OR^t$, $-C(=O)R^t$, $-S(=O)_mR^t$, NR^tR^t или $-C(=O)OR^t$, причем C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил и C_{2-3} алкинил необязательно замещены одним C_{3-6} циклоалкилом;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $S(=O)_mR^u$, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил, причем C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, OR^{w5} и $NR^{w5}R^{x5}$;

каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или R^{S5} , причем R^{S5} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и R^{S5} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-3} алкилен- OR^{c2} , C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $OC(=O)R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}C(=O)R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3} алкилен- $N(S(=O)_2R^{c2})_2$ и R^{S6} , причем R^{S6} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S6} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6}

алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₀₋₃ алкилен-NR^{e2}R^{f2}, C₀₋₃ алкилен-OR^{e2}, C₀₋₃ алкилен-NR^{e2}C(=O)R^{e2}, C₀₋₃ алкилен-NR^{e2}C(=O)OR^{e2}, C₀₋₃ алкилен-NR^{e2}C(=O)NR^{e2}R^{f2}, C₀₋₃ алкилен-OC(=O)R^{e2}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^{e2}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)NR^{e2}R^{f2}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)R^{e2}, C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mR^{e2}, C₀₋₃ алкилен-S(=O)₂NR^{e2}R^{f2}, C₀₋₃ алкилен-NR^{e2}S(=O)₂R^{e2}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)NR^{e2}S(=O)₂R^{e2}, C₀₋₃ алкилен-NR^{e2}S(=O)₂NR^{e2}R^{f2} и R^{S7}, причем R^{S7} представляет собой C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S7} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^{w6} и -NR^{w6}R^{x6};

каждый из R^c, R^{e2}, R^d, R^d и R^{d2} независимо представляет собой H или R^{S8}, причем R^{S8} представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S8} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₀₋₃ алкилен-NR^{e3}R^{f3}, C₀₋₃ алкилен-OR^{e3}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)OR^{e3}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)NR^{e3}R^{f3}, C₀₋₃ алкилен-C(=O)R^{e3}, C₀₋₃ алкилен-S(=O)_mR^{e3}, C₀₋₃ алкилен-S(=O)₂NR^{e3}R^{f3}, C₀₋₃ алкилен-NR^{f3}C(=O)R^{e3}, C₀₋₃ алкилен-NR^{f3}S(=O)_mR^{e3} и R^{S9}, причем R^{S9} представляет собой C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S9} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^{w7} и -NR^{w7}R^{x7};

каждый из R^c, R^{e2}, R^{e3}, R^f, R^{f2} и R^{f3} независимо представляет собой H или R^{S10}, причем R^{S10} представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₀₋₃ алкилен-C₃₋₈ циклоалкил, C₀₋₃ алкилен-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₃ алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C₀₋₃ алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S10} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, циано, C₁₋₆ галогеналкила, -OR^{w8} и -NR^{w8}R^{x8};

каждый из R^{kk} и R^{mm} независимо выбран из группы, состоящей из R^k , $-OR^k$ и $-NR^kR^m$;

каждый из R^k и R^m независимо представляет собой H или R^z , причем R^z представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^z необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{0-3} алкилен- $NR^{n2}R^{o2}$, C_{0-3} алкилен- OR^{n2} , C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{n2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{n2}R^{o2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)R^{n2}$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{n2}$, C_{0-3} алкилен- $S(=O)_2NR^{n2}R^{o2}$ и R^{S11} , причем R^{S11} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил, C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S11} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_{0-3} алкилен- OR^{p2} , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{p2}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3} алкилен- C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{p2}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила и R^{S12} , причем R^{S12} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый R^{S12} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w9}$ и $-NR^{w9}R^{x9}$;

каждый из R^n , R^{n2} , R^o и R^{o2} независимо представляет собой H или R^{S13} , причем R^{S13} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый R^{S13} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_{0-3} алкилен- OR^{p3} , C_{0-3} алкилен- $S(=O)_mR^{p3}$, C_{0-3} алкилен- $NR^{p3}R^{q3}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)NR^{p3}R^{q3}$, C_{0-3} алкилен- $C(=O)OR^{p3}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила и R^{S14} , причем R^{S14} представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый R^{S14} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w10}$ и $-NR^{w10}R^{x10}$;

каждый из $R^p, R^{p2}, R^{p3}, R^q, R^{q2}$ и R^{q3} независимо представляет собой H или R^{S15} , причем R^{S15} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

каждый R^{S15} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w11}$ и $-NR^{w11}R^{x11}$;

каждый из R^r, R^t и R^u независимо представляет собой H или R^{S16} , причем R^{S16} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{0-3} алкилен- C_{3-8} циклоалкил, C_{0-3} алкилен- C_{6-10} арил, C_{0-3} алкилен-3-12-членный гетероциклоалкил или C_{0-3} алкилен-5-10-членный гетероарил;

и каждый R^{S16} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-C(=O)OR^{w12}$, $-OR^{w12}$ и $-NR^{w12}R^{x12}$;

каждый $R^w, R^{w2}, R^{w3}, R^{w4}, R^{w5}, R^{w6}, R^{w7}, R^{w8}, R^{w9}, R^{w10}, R^{w11}, R^{w12}, R^x, R^{x2}, R^{x3}, R^{x4}, R^{x5}, R^{x6}, R^{x7}, R^{x8}, R^{x9}, R^{x10}, R^{x11}$ и R^{x12} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{1-6} галогеналкил;

каждый из n и p независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5, где если T^2 представляет собой H, то p равен 0; и

m равен 0, 1 или 2;

при условии, что в случае соединений, где Y представляет собой $-CR^3=$:

а) если R^1 представляет собой незамещенный фенил, R^2 представляет собой метил, и R^3 представляет собой метил, то R^4 не является этилом, незамещенным фенилом или незамещенным пиридином;

b) если R^1 представляет собой незамещенный циклогексил, R^2 представляет собой метил, и R^3 представляет собой метил, то R^4 не является незамещенным пиридином;

c) если R^1 представляет собой незамещенный циклопентил, R^2 представляет собой метил, и R^3 представляет собой метил, то R^4 не является этилом или незамещенным пиридином,

d) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой 3,4-диэтоксифенил, то R^1 не является незамещенным 1-пирролидином, незамещенным 1-пиперидином, 4-метил-1-пиперидином, 4-(фенилметил)-1-пиперидином, незамещенным 2-1,2,3,4-тетрагидроизохинолином, незамещенным морфолином или $NHCH_2CH_2$ -3-индолом;

e) если R^1 представляет собой незамещенный CH_2 -фенил, R^2 представляет собой метил, и R^3 представляет собой метил, то R^4 не является этилом, трифторметилом, 1-метилпиперидин-4-илом, незамещенным пиридином, незамещенным фенилом, 4-F-, 4-Cl, 2-метокси- или 4-метокси-монозамещенным фенилом или 3,4-метокси-дизамещенным фенилом;

f) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой незамещенный пиридин, то R^1 не является CH_2 -фенилом, где фенил замещен 4-CN, 4- NO_2 , 4-F или 2-F;

g) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой этил, то R^1 не является CH_2 -фенилом, где фенил замещен 4-CN или 4- NO_2 ;

h) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой 4-метоксифенил, то R^1 не является CH_2 -фенилом, где фенил замещен 2-Cl, 3-Cl, 4-Br, 2-метилом или 4-метилом;

i) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой незамещенный фенил, то R^1 не является CH_2 -фенилом, где фенил замещен 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br, 2-метилом, 3-метилом, 4-метилом, 4-изопропилом или 4-*tert*-бутилом; или R^1 не является незамещенным CH_2 -1-нафтиленом или незамещенным CH_2 -пиридином;

ж) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой 4-Cl-фенил, то R^1 не является CH_2 -фенилом, где фенил замещен 2-Cl, 4-Cl или 4-изопропилом;

к) если R^1 представляет собой незамещенный CH_2 -фенил, R^2 представляет собой метил, а R^3 представляет собой трифторметил, то R^4 не является незамещенным фенилом или фенилом, замещенным 2-Cl или 4-Cl;

л) указанное соединение не является соединением, в котором R^1 представляет собой CH_2 -4-Br-фенил, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой этил, а R^4 представляет собой незамещенный фенил;

м) если R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой незамещенный фенил, то R^1 не является $CH_2CH_2C(=O)NH$ -фенилом, где фенильное кольцо является незамещенным или замещено по положению 4 Cl, метилом или метокси;

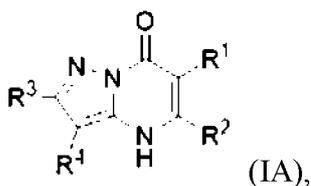
н) если R^2 представляет собой метил или этил, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой незамещенный фенил, то R^1 не является замещенным пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-илом;

о) если R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой изопропил, а R^4 представляет собой метил, то R^1 не является незамещенным пиразолом; и

р) указанное соединение не является соединением, в котором R^1 представляет собой незамещенный CH_2 -фенил, R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой метил, а R^4 представляет собой незамещенный фенил; и

при условии, что в случае соединений, где Y представляет собой $-N=$, указанное соединение не является соединением, в котором R^1 представляет собой незамещенный фенил, R^2 представляет собой H, а R^4 представляет собой 2-фторфенил.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IA):



или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат.

3. Соединение по п.п. 1 или 2, отличающееся тем, что Q^1 представляет собой связь, а T^1 представляет собой C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, и n равен 0, 1, 2, 3 или 4.

4. Соединение по п.п. 1 или 2, отличающееся тем, что Q^1 представляет собой связь или $-CH_2-$, а T^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил или $-C(=O)NR^aR^b$.

5. Соединение по п.п. 1 или 2, отличающееся тем, что Q^1 представляет собой связь или $-CH_2-$, T^1 представляет собой $-C(=O)NR^aR^b$, а n равен 0.

6. Соединение по любому из п.п. 1-4, отличающееся тем, что T^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил.

7. Соединение по любому из п.п. 1, 2, 4 и 5, отличающееся тем, что один из R^a и R^b представляет собой H или метил.

8. Соединение по любому из п.п. 1, 2, 4 и 5, отличающееся тем, что один из R^a и R^b независимо представляет собой пиридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, индолил, индазол, бензимидазол, имидазопиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, бензоксазол, оксадиазол, триазол, имидазол, фуран или тиофенил, а другой представляет собой водород или метил.

9. Соединение по любому из п.п. 1-8, отличающееся тем, что R^2 представляет собой $Q^2-T^2-(X^2)_p$, Q^2 представляет собой связь, T^2 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, а каждый X^2 независимо представляет собой галоген или $-OC_{1-6}$ алкил.

10. Соединение по любому из п.п. 1-8, отличающееся тем, что R^2 представляет собой H, циано, метил или метоксиметил.

11. Соединение по любому из п.п. 1-10, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, $-CN$, $-S(=O)_2C_{1-3}$ алкил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.

12. Соединение по любому из п.п. 1-10, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $-CN$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил или $-C(=O)OC_{1-3}$ алкил.

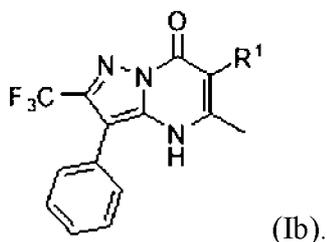
13. Соединение по любому из п.п. 1-10, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $-CN$ или $-CF_3$.
14. Соединение по любому из п.п. 1-13, отличающееся тем, что R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, $-S(=O)_2C_{1-3}$ алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где C_{3-8} циклоалкил, C_{6-10} арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$.
15. Соединение по любому из п.п. 1-13, отличающееся тем, что R^4 представляет собой C_{3-8} циклоалкил или C_{6-10} арил, где C_{3-8} циклоалкил и C_{6-10} арил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$, причем R^{w5} и R^{x5} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.
16. Соединение по любому из п.п. 1-13, отличающееся тем, что R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циано, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{w5}$ и $-NR^{w5}R^{x5}$, причем R^{w5} и R^{x5} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.
17. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 9-16, отличающееся тем, что T^1 представляет собой арил или гетероарил.
18. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 9-16, отличающееся тем, что T^1 представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9- или 10-членный бициклический гетероарил.
19. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 9-16, отличающееся тем, что T^1 представляет собой пиридинил, пирозинил, пиридазинил, пиримидинил, индолил, индолинил, изоиндолил, изоиндолинил, индазолил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, оксазолопиримидинил, оксазолопиридинил, имидазопиридинил, бензимидазолил, тетрагидробензимидазолил, бензофуранил, дигидробензофуранил, изобензофуранил, дигидроизобензофуранил, триазолопиридинил, бензотиазолил, азабензимидазолил, азабензоксазолил, азабензотиазолил, имидазопиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, бензоксазолил,

бензодиоксилил, хроманил, тетрагидрооксазолоазепинил, тетрагидробензоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиразолил, триазолил, имидазолил, фуранил или тиофенил.

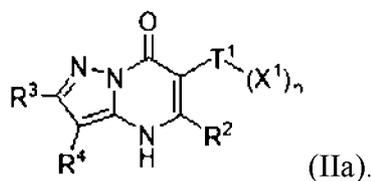
20. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 9-16, отличающееся тем, что T¹ представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил.

21. Соединение по п.20, отличающееся тем, что T¹ представляет собой пиперазин, пиперидин, хинуклидин или морфолин.

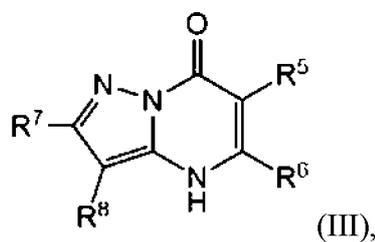
22. Соединение по п.п. 1 или 2, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (Ib):



23. Соединение по п.п. 1 или 2, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IIa):



24. Соединение формулы (III):



или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат, где

R⁵ выбран из группы, состоящей из -C(=O)NR⁹R¹⁰; -CH₂C(=O)NR¹¹R¹²; -CH₂CH₂NR¹³R¹⁴; -CH₂-фенила; -CH₂-5-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенного одним C₁₋₃ алкилом, моноциклическим C₅₋₆ циклоалкилом или

фенилом, где фенил необязательно замещен одним $-\text{OC}_{1-3}$ алкилом; фенила, необязательно замещенного одним атомом галогена или C_{1-3} алкилом; 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 R^{15} ; 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 R^{16} ; и 9- или 10-членного бициклического гетероарила, необязательно замещенного 1, 2, 3 или 4 R^{17} ;

R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из H ; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-\text{OH}$ и $-\text{OC}_{1-3}$ алкила; $-\text{CH}_2$ -фенила; $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{18}$; C_{5-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним $-\text{NH}_2$, оксо, $-\text{OH}$ или $-\text{OC}_{1-3}$ алкилом; фенила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 R^{19} ; 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним $-\text{C}_{1-3}$ алкилом, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ алкилом или $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ алкилом; 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 R^{20} ; и 9- или 10-членного бициклического гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 атомами галогенов; или

R^9 и R^{10} объединены с атомом азота, с которым они связаны, с образованием N -связанного 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним фенилом;

R^{11} и R^{12} независимо выбраны из группы, состоящей из H ; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним $-\text{OH}$ или $-\text{OC}_{1-3}$ алкилом; фенила, необязательно замещенного одним $-\text{NH}_2$ или $-\text{OC}_{1-3}$ алкилом; и 5- или 6-членного моноциклического гетероарила; или

R^{11} и R^{12} объединены с атомом азота, с которым они связаны, с образованием N -связанного 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним C_{1-3} алкилом, фенилом или $-\text{CH}_2$ -фенилом, где фенильное кольцо в фениле или $-\text{CH}_2$ -фениле необязательно замещено одним C_{1-3} алкилом;

R^{13} и R^{14} независимо выбраны из группы, состоящей из H ; $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ алкила; $-\text{C}(=\text{O})$ фенила; и фенила, необязательно замещенного одним $-\text{OC}_{1-3}$ алкилом;

каждый R^{15} независимо выбран из группы, состоящей из оксо; $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-3}$ алкила; и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним $-\text{OH}$ или $-\text{OC}_{1-3}$ алкилом;

каждый R^{16} независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-3}$ алкила; $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-3}$ алкила; $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})_2$; $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$; $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NHC}_{1-3}$ алкила; $-\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})_2$; $-\text{NHC}_{3-6}$ циклоалкила; $-\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})\text{C}_{3-6}$ циклоалкила; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-3}$

алкилом или 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклоалкилом, где моноциклический гетероциклоалкил необязательно замещен $-C_{1-3}$ алкилом; C_{1-3} галогеналкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$ и фенила; $-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним $-NH_2$, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом или $-OC_{1-3}$ алкилом; фенила, необязательно замещенного одним $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкилом, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-3}$ алкилом или $-N(C_{1-3} \text{ алкил})_2$; 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, $-OH$, $-NH_2$, $-OC_{1-3}$ алкила, $-C(=O)C_{1-3}$ алкила, $-S(=O)_2C_{1-3}$ алкила, $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила, $-C(=O)OCH_2$ -фенила и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен одним $-NH_2$, $-NHS(=O)_2C_{1-3}$ алкилом, $-OH$ или $-OC_{1-3}$ алкилом; и 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенного одним $-OH$ или $-OC_{1-3}$ алкилом;

каждый R^{17} независимо выбран из группы, состоящей из оксо; галогена; $-OH$; $-CN$; $-NH_2$; $-NHC_{1-3}$ алкила; $-N(C_{1-3} \text{ алкил})_2$; $-N^+(C_{1-3} \text{ алкил})_3$; $-NHC(=O)C_{1-3}$ алкила; $-C(=O)C_{1-3}$ алкила; $-S(=O)_mC_{1-3}$ алкила; $-C(=O)OH$; $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила; $-C(=O)NH_2$; $-C(=O)NHC_{1-3}$ алкила; $-C(=O)N(C_{1-3} \text{ алкил})_2$; $-OC(=O)NH_2$; $-OC(=O)NHC_{1-3}$ алкила; $-OC(=O)N(C_{1-3} \text{ алкил})_2$; $-C(=NH)NH_2$; $-C(=NH)NHC_{1-3}$ алкила; $-C(=NH)N(C_{1-3} \text{ алкил})_2$; $-OC_{1-3}$ галогеналкила; C_{1-3} галогеналкила; моноциклического C_{3-6} циклоалкила; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним моноциклическим C_{3-6} циклоалкилом, $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкилом, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-3}$ алкилом, $-NH_2$, $-NHC_{1-3}$ алкилом или $-N(C_{1-3} \text{ алкил})_2$; $-OC_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним моноциклическим C_{3-6} циклоалкилом, фенилом, $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкилом, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-3}$ алкилом, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_{1-3}$ алкилом, $-C(=O)N(C_{1-3} \text{ алкил})_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-3}$ алкилом, $-N(C_{1-3} \text{ алкил})_2$, $-NHC(=O)C_{1-3}$ алкилом или $-NHS(=O)_2C_{1-3}$ алкилом; и фенила, необязательно замещенного одним атомом галогена, $-CN$, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, $-OC_{1-3}$ алкилом, $-NH_2$, $-NHC_{1-3}$ алкилом или $-N(C_{1-3} \text{ алкил})_2$;

R^{18} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила; моноциклического C_{3-6} циклоалкила; 5- или 6-членного моноциклического гетероарила; фенила; и $-CH_2$ -фенила; где фенильное кольцо в фениле или $-CH_2$ -фениле необязательно замещено одним атомом галогена, $-CN$ или $-OC_{1-3}$ алкилом;

каждый R^{19} независимо выбран из группы, состоящей из галогена; $-CN$; $-NH_2$; $-NHC_{1-3}$ алкила; $-N(C_{1-3} \text{ алкил})_2$; $-NHC(=O)C_{1-3}$ алкила; $-NHS(=O)_2C_{1-3}$ алкила; $-N(S(=O)_2)C_{1-3}$ алкила); $-NHS(=O)_2C_{3-6}$ циклоалкила; $-NHS(=O)_2$ -фенила; $-NHC(=O)OH$; $-NHC(=O)OC_{1-3}$ алкила; $-S(=O)_2C_{1-3}$ алкила; $-OC_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним фенилом; C_{1-3}

галогеналкила; $-\text{OC}_{1-3}$ галогеналкила; моноциклического C_{3-6} циклоалкила; 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила; и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним моноциклическим C_{3-6} циклоалкилом, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-3}$ алкилом, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-3}$ алкилом или $-\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})_2$;

каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$; $-\text{OC}_{1-3}$ алкила; $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ алкила; C_{1-3} галогеналкила; и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним $-\text{OH}$ или $-\text{OC}_{1-3}$ алкилом; и моноциклического C_{3-6} циклоалкила;

R^6 выбран из группы, состоящей из H ; галогена; $-\text{CN}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-3}$ алкила; $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ алкила; $-\text{S}(=\text{O})_m\text{C}_{1-3}$ алкила; $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})_2$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$; C_{1-3} галогеналкила; $-\text{OC}_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-3}$ алкилом, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-3}$ алкилом или $-\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})_2$; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-3}$ алкилом, $-\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-3}$ алкилом, $-\text{S}(=\text{O})_m\text{C}_{1-3}$ алкилом, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ алкилом, $-\text{OR}^{23}$ или 5- или 6-членным моноциклическим гетероариллом, где моноциклический гетероарил необязательно замещен 1 или 2 C_{1-3} алкилами; моноциклического C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-3}$ алкилом или C_{1-3} алкилом, где C_{1-3} алкил необязательно замещен одним $-\text{OH}$ или $-\text{OC}_{1-3}$ алкилом; 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-3}$ алкилом; и 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 C_{1-3} алкилами;

R^{21} и R^{22} независимо выбраны из группы, состоящей из H ; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-3}$ алкилом, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-3}$ алкилом, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-3}$ алкилом, $-\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})_2$ или 5- или 6-членным моноциклическим гетероариллом; C_{1-3} галогеналкила, необязательно замещенного одним $-\text{OH}$ или $-\text{OC}_{1-3}$ алкилом; 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенного 1 или 2 C_{1-3} алкилами; и 4-6-членного моноциклического гетероциклоалкила; или

R^{21} и R^{22} объединены с атомом азота, с которым они связаны, с образованием N -связанного 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-3}$ алкилом или C_{1-3} алкилом, где C_{1-3} алкил необязательно замещен одним $-\text{OH}$ или $-\text{OC}_{1-3}$ алкилом;

R^{23} выбран из группы, состоящей из H ; C_{1-3} галогеналкила; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-3}$ алкилом, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-3}$ алкилом, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-3}$ алкилом, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})_2$, фенилом, 5- или 6-членным моноциклическим гетероариллом или 5- или 6-членным моноциклическим

гетероциклоалкилом, где моноциклический гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 оксо или C₁₋₃ алкилами; 4-, 5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и C₁₋₃ алкила; и 5- или 6-членного моноциклического гетероарила;

R⁷ выбран из группы, состоящей из -CN; -OH; -C(=O)OH; -C(=O)OC₁₋₃ алкила; -C(=O)C₁₋₃ алкила; -S(=O)_mC₁₋₃ алкила; -NH₂; -NHC₁₋₃ алкила; -N(C₁₋₃ алкил)₂; C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним моноциклическим C₃₋₆ циклоалкилом; C₁₋₃ галогеналкила; C₂₋₃ алкенила, необязательно замещенного одним моноциклическим C₃₋₆ циклоалкилом; C₂₋₃ алкинила, необязательно замещенного одним моноциклическим C₃₋₆ циклоалкилом; моноциклического C₃₋₆ циклоалкила; -O-5- или 6-членного моноциклического гетероциклоалкила; и -OC₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним -OH, -OC₁₋₃ алкилом, -C(=O)OH или -C(=O)OC₁₋₃ алкилом; и

R⁸ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила; C₁₋₃ галогеналкила; моноциклического C₃₋₆ циклоалкила; фенила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -CN, галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, -OC₁₋₃ алкила и -OC₁₋₃ галогеналкила; и пиридинила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -CN, галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, -OC₁₋₃ алкила и -OC₁₋₃ галогеналкила,

при условии, что:

a) если R⁵ представляет собой незамещенный фенил, R⁶ представляет собой метил, и R⁷ представляет собой метил, то R⁸ не является этилом, незамещенным фенилом или незамещенным пиридином;

b) если R⁵ представляет собой незамещенный циклогексил, R⁶ представляет собой метил, и R⁷ представляет собой метил, то R⁸ не является незамещенным пиридином;

c) если R⁵ представляет собой незамещенный циклопентил, R⁶ представляет собой метил, и R⁷ представляет собой метил, то R⁸ не является этилом или незамещенным пиридином,

d) если R⁶ представляет собой метил, R⁷ представляет собой метил, а R⁸ представляет собой 3,4-диэтоксифенил, то R⁵ не является незамещенным 1-пирролидином, незамещенным 1-пиперидином, 4-метил-1-пиперидином, незамещенным 2-1,2,3,4-тетрагидроизохинолином или незамещенным морфолином;

е) если R^5 представляет собой незамещенный CH_2 -фенил, R^6 представляет собой метил, и R^7 представляет собой метил, то R^8 не является этилом, трифторметилом, незамещенным пиридином, незамещенным фенилом, 4-F-, 4-Cl-, 2-метокси- или 4-метокси-монозамещенным фенилом или 3,4-метокси-дизамещенным фенилом;

ф) если R^5 представляет собой незамещенный CH_2 -фенил, R^6 представляет собой метил, а R^7 представляет собой трифторметил, то R^8 не является незамещенным фенилом или фенилом, замещенным 2-Cl или 4-Cl;

г) если R^6 представляет собой метил, R^7 представляет собой метил, а R^8 представляет собой незамещенный фенил, то R^5 не является $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -фенилом, где фенильное кольцо является незамещенным или замещено по положению 4 Cl, метилом или метокси;

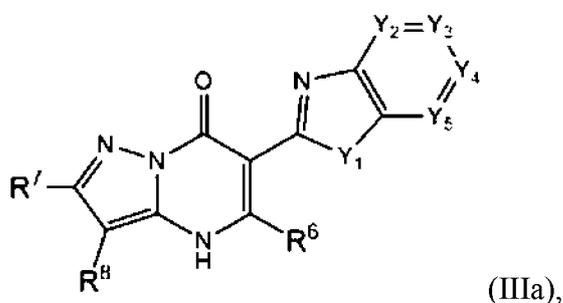
h) если R^6 представляет собой метил или этил, R^7 представляет собой метил, а R^8 представляет собой незамещенный фенил, то R^5 не является замещенным пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-илом;

i) если R^6 представляет собой H, R^7 представляет собой изопропил, а R^8 представляет собой метил, то R^5 не является незамещенным пиразолом; и

j) указанное соединение не является соединением, в котором R^5 представляет собой незамещенный CH_2 -фенил, R^6 представляет собой H, R^7 представляет собой метил, а R^8 представляет собой незамещенный фенил.

25. Соединение по п.24, отличающееся тем, что R^5 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{17} .

26. Соединение по п.24, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IIIa):



или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат, где Y_1 представляет собой -O-, -NH-, -NR²⁴- или -S-, а Y_2 , Y_3 , Y_4 и Y_5 представляют собой -N= или -CR²⁵=, при условии, что 0, 1 или 2 из Y_2 , Y_3 ,

Y₄ и Y₅ представляют собой -N=; причем R²⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ галогеналкила; моноциклического C₃₋₆ циклоалкила; C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним моноциклическим C₃₋₆ циклоалкилом, -OH, -OC₁₋₃ алкилом, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁₋₃ алкилом, -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом или -N(C₁₋₃ алкил)₂; и фенила, необязательно замещенного одним атомом галогена, -CN, C₁₋₃ алкилом, C₁₋₃ галогеналкилом, -OC₁₋₃ алкилом, -NH₂, -NHC₁₋₃ алкилом или -N(C₁₋₃ алкил)₂; и R²⁵ представляет собой H или R¹⁷, при условии, что 0, 1, 2 или 3 из Y₂, Y₃, Y₄ и Y₅ представляют собой -CR²⁵=, где R²⁵ представляет собой R¹⁷.

27. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из соединений, приведенных в таблице 1A или таблице 1B.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-27 или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат совместно с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

29. Способ ингибирования пути cGAS/STING в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением по любому из п.п. 1-27 или его фармацевтически приемлемой солью, фармацевтически приемлемым сольватом или фармацевтически приемлемым гидратом или с композицией по п.28.

30. Способ ингибирования выработки цитокинов в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением по любому из п.п. 1-27 или его фармацевтически приемлемой солью, фармацевтически приемлемым сольватом или фармацевтически приемлемым гидратом или с композицией по п.28.

31. Способ лечения состояния, опосредованного путем cGAS/STING, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или фармацевтически приемлемого гидрата или композиции по п.28.

32. Способ по п.31, отличающийся тем, что указанное состояние, опосредованное путем cGAS/STING, представляет собой аутоиммунное, воспалительное или нейродегенеративное состояние.

33. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому

из п.п. 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или фармацевтически приемлемого гидрата или композиции по п.28, отличающийся тем, что указанное заболевание выбрано из группы, состоящей из синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), сепсиса, септического шока, атеросклероза, целиакии, дерматомиозита, склеродермии, интерстициального цистита, отторжения трансплантата (например, болезни «трансплантат против хозяина»), синдрома Айкарди-Гутьерес, синдрома прогерии Хатчинсона-Гилфорда, синдрома Синглтона-Мертена, протеасома-ассоциированного аутовоспалительного синдрома, SAVI (STING-ассоциированной васкулопатии, проявляющейся в младенчестве), синдрома CANDLE (хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры, Chronic Atypical Neutrophilic Dermatosi s with Lipodystrophy and Elevated Temperature), ознобленной волчанки, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, болезни Вегенера, воспалительной болезни кишечника (например, язвенного колита, болезни Крона), идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, тромботической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной тромбоцитопении, рассеянного склероза, псориаза, IgA-нефропатии, IgM-полинейропатий, гломерулонефрита, аутоиммунного миокардита, тяжелой миастении, васкулита, диабета 1 типа, диабета 2 типа, синдрома Шегрена, X-сцепленного сетчатого нарушения пигментации, полимиозита, спондилоэнхондродисплазии, возрастной макулярной дегенерации, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

34. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-27, включая любую(-ой) его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемый гидрат, или композиции по п.28 в комбинации с ингибитором Янус-киназы (Jak), отличающийся тем, что указанное заболевание выбрано из группы, состоящей из синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), сепсиса, септического шока, атеросклероза, целиакии, дерматомиозита, склеродермии, интерстициального цистита, отторжения трансплантата (например, болезни «трансплантат против хозяина»), синдрома Айкарди-Гутьерес, синдрома прогерии Хатчинсона-Гилфорда, синдрома Синглтона-Мертена, протеасома-ассоциированного аутовоспалительного синдрома, SAVI (STING-ассоциированной васкулопатии, проявляющейся в младенчестве), синдрома CANDLE (хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры, Chronic Atypical Neutrophilic Dermatosi s with Lipodystrophy and Elevated Temperature), ознобленной

волчанки, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, болезни Вегенера, воспалительной болезни кишечника (например, язвенного колита, болезни Крона), идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, тромботической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной тромбоцитопении, рассеянного склероза, псориаза, IgA-нефропатии, IgM-полинейропатий, гломерулонефрита, аутоиммунного миокардита, тяжелой миастении, васкулита, диабета 1 типа, диабета 2 типа, синдрома Шегрена, X-сцепленного сетчатого нарушения пигментации, полимиозита, спондилоэнхондродисплазии, возрастной макулярной дегенерации, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

35. Соединение по любому из п.п. 1-27 для применения для лечения состояния, опосредованного путем cGAS/STING.

36. Соединение по любому из п.п. 1-27, для применения в комбинации с ингибитором Янус-киназы для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), сепсиса, септического шока, атеросклероза, целиакии, дерматомиозита, склеродермии, интерстициального цистита, отторжения трансплантата (например, болезни «трансплантат против хозяина»), синдрома Айкарди-Гутьерес, синдрома прогерии Хатчинсона-Гилфорда, синдрома Синглтона-Мертена, протеасома-ассоциированного аутовоспалительного синдрома, SAVI (STING-ассоциированной васкулопатии, проявляющейся в младенчестве), синдрома CANDLE (хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры, Chronic Atypical Neutrophilic Dermatoses with Lipodystrophy and Elevated Temperature), ознобленной волчанки, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, болезни Вегенера, воспалительной болезни кишечника (например, язвенного колита, болезни Крона), идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, тромботической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной тромбоцитопении, рассеянного склероза, псориаза, IgA-нефропатии, IgM-полинейропатий, гломерулонефрита, аутоиммунного миокардита, тяжелой миастении, васкулита, диабета 1 типа, диабета 2 типа, синдрома Шегрена, X-сцепленного сетчатого нарушения пигментации, полимиозита, спондилоэнхондродисплазии, возрастной макулярной дегенерации, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

37. Композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-27 и ингибитор Янус-киназы.

38. Набор, содержащий соединение по любому из п.п. 1-27 и ингибитор Янус-киназы.

ФИГ. 1

