

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091003** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.11

(22) Дата подачи заявки
2018.10.18

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

**(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛОПИРРОЛОПИРИМИДИНОНА В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ P2X3**

(31) 17198769.6

(32) 2017.10.27

(33) EP

(86) PCT/EP2018/078567

(87) WO 2019/081343 2019.05.02

(71) Заявитель:
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ;
БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

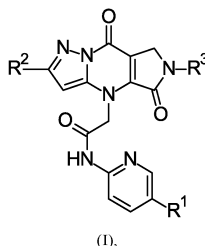
(72) Изобретатель:

Коппитц Маркус, Зибенайхер Хольгер,
Бройер Нико, Пок Элизабет, Ротгери
Андреа, Нойхаус Роланд, Фишер
Оливер Мартин, Нагель Йенс (DE),
Дейвенпорт Адам Джеймс, Карр
Джеймс Линдси, Таунсенд Роберт
Джеймс, Коннелли Урсиниова Нина,
Пэрротт Шелли Энн (GB)

(74) Представитель:

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

(57) Настоящее изобретение охватывает замещенные производные пиразолопирролопиримидинона (PPPD) общей формулы (I)



в которой R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в настоящем документе, способы получения указанных соединений, фармацевтические композиции и комбинации, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для производства фармацевтических композиций для лечения или профилактики заболеваний, в частности нейрогенных заболеваний, в виде единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.

202091003

A1

A1

202091003

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛОПИРРОЛОПИРИМИДИДИОНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ P2X₃

5

Настоящее изобретение охватывает замещенные производные пиразолопирролопиримидиндиона (PPPD соединения) общей формулы (I), как описано и определено в настоящем документе, способы получения указанных соединений, фармацевтические композиции и комбинации, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для производства фармацевтических композиций для лечения или профилактики заболеваний, в частности, нейрогенных нарушений, в виде единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

P2X₃ пуринорецептор 3 представляет собой белок, который у людей кодируется геном P2RX₃ (Garcia-Guzman M, Stuhmer W, Soto F (Sep 1997). "Molecular characterization and pharmacological properties of the human P2X₃ purinoceptor". Brain Res Mol Brain Res 47 (1–2): 59–66). Продукт этого гена относится к семейству пуринорецепторов для АТФ. Этот рецептор функционирует в качестве управляемого лигандами ионного канала и преобразовывает АТФ-индуцируемую активацию ноцирецептора.

P2X пуринорецепторы представляют собой семейство управляемых лигандами ионных каналов, которые активируются АТФ. До настоящего времени было клонировано семь представителей этого семейства, включая P2X₁₋₇ [Burnstock 2013, front Cell Neurosci 7:227]. Эти каналы могут существовать в виде гомомеров и гетеромеров [Saul 2013, front Cell Neurosci 7:250]. Как было установлено, пурины, такие как АТФ, являются важными нейротрансмиттерами и путем активации посредством их соответствующих рецепторов они вовлечены в различные физиологические и патофизиологические роли [Burnstock 1993, Drug Dev Res 28:196-206; Burnstock 2011, Prog Neurobiol 95:229-274; Jiang 2012, Cell Health Cytoskeleton 4:83-101].

Среди представителей семейства P2X, в частности, P2X₃ рецептор был распознан в качестве важного медиатора ноцицепции [Burnstock 2013, Eur J Pharmacol 716:24-40; North 2003, J Physiol 554:301-308; Chizh 2000, Pharmacol Rev

53:553-568]. Он главным образом экспрессируется в дорсальных корешковых ганглиях в поднаборе ноцицептивных чувствительных нейронов. Во время воспаления, экспрессия P2X3 рецептора повышается, и описана активация P2X3 рецептора для сенсibilизации периферических нервов [Fabretti 2013, front Cell Neurosci 7:236].

Важная роль P2X3 рецептора в ноцицепции была описана на различных животных моделях, включая модели у мышей и крыс для острой, хронической и воспалительной боли. Мыши с нокаутным P2X3 рецептором проявляют уменьшенную ответную реакцию на боль [Cockayne 2000, Nature 407:1011-1015; Souslova 2000, Nature 407:1015-1017]. Было показано, что антагонисты P2X3 рецептора действуют анти-ноцицептивно на различных моделях боли и воспалительной боли [Ford 2012, Purin Signal 8 (Suppl 1):S3-S26]. Было показано, что P2X3 рецептор интегрирует различные ноцицептивные стимулы. Гипералгезия, индуцируемая PGE₂, ET-1 и допамином, практически вся, как было показано, опосредуется путем высвобождения АТФ и активации P2X3 рецептора [Prado 2013, Neuropharm 67:252-258; Joseph 2013, Neurosci 232C: 83-89].

Кроме его важной роли в ноцицепции и связанных с болью заболеваниях, вовлекающих как хроническую, так и острую боль, было показано, что P2X3 рецептор вовлечен в урогенитальные, желудочно-кишечные и респираторные состояния и нарушения, включая сверхактивный мочевой пузырь и хронический кашель [Ford 2013, front Cell Neurosci 7:267; Burnstock 2014, Purin Signal 10(1):3-50]. АТФ-высвобождение происходит в этих двух примерах из эпителиальных клеток, которые, в свою очередь, активируют P2X3 рецептор и индуцируют сокращение мышц мочевого пузыря и легких, что соответственно приводит к преждевременному опорожнению или кашлю.

P2X3 субъединицы не только образуют гомотrimеры, но также и гетеротrimеры с P2X2 субъединицами. P2X3 субъединицы и P2X2 субъединицы также экспрессируются на нервных волокнах, иннервирующих язык, его вкусовые луковицы [Kinnamon 2013, front Cell Neurosci 7:264]. В физиологических условиях, рецепторы, содержащие P2X3 и/или P2X2 субъединицы, вовлечены в трансмиссию вкуса с языка (горького, сладкого, соленого, умами и кислого). В недавних исследованиях было показано что, несмотря на то, что блокирование P2X3 гомомерного рецептора отдельно является важным для достижения анти-ноцицептивной эффективности, неселективная блокировка обоих, P2X3

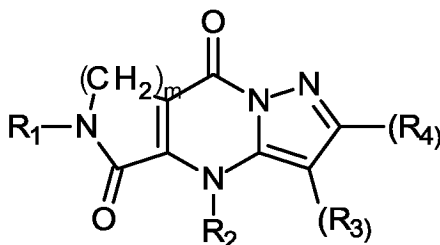
гомомерного рецептора и P2X_{2/3} гетеромерного рецептора, приводит к изменениям вкусовых восприятий, что может ограничивать терапевтическое применение неселективных антагонистов P2X₃ и P2X_{2/3} рецепторов [Ford 2014, purines 2014, abstract book с.15]. Таким образом, чрезвычайно желательными являются соединения, которые различают P2X₃ и P2X_{2/3} рецепторы.

Соединения, блокирующие оба, исключительно ионный канал, содержащий P2X₃ субъединицу (P2X₃ гомомер), а также ионный канал, состоящий из P2X₂ и P2X₃ субъединиц (P2X_{2/3} гетеротример), называются неселективными антагонистами P2X₃ и P2X_{2/3} рецепторов [Ford, Pain Manag 2012]. В клинических исследованиях в Фазе II было показано, что AF-219, P2X₃ антагонист, приводит к нарушениям вкуса у субъектов, подвергаемых лечению, путем влияния на вкусовую чувствительность посредством языка [например, Abdulqawi и др., Lancet 2015; Strand и др., 2015 ACR/ARMP Annual Meeting, Abstract 2240]. Этот побочный эффект приписывают блокировке P2X_{2/3} каналов, то есть гетеротримера [A. Ford, Лондон 2015 Pain Therapeutics Conference, congress report]. Обе, P2X₂ и P2X₃, субъединицы экспрессируются на сенсорных нервных волокнах, иннервирующих язык. Нокаутные животные, дефицитные по P2X₂ и P2X₃ субъединицам, проявляют уменьшенную вкусовую чувствительность и даже потерю вкуса [Finger и др., Science 2005], в то время как нокаутные по одной P2X₃ субъединице проявляют умеренные изменения или отсутствие изменений в фенотипе по отношению к чувствительности. Кроме того, были описаны две различных популяции нейронов в коленчатом ганглии, экспрессирующие либо P2X₂ и P2X₃ субъединицы, либо P2X₃ субъединицу отдельно. В условиях *in vivo* оценивания вкуса, предпочтительно для искусственного подсластителя с помощью ликометра, только при очень высоких свободных уровнях в плазме (> 100 мкМ) наблюдаются эффекты на вкусы, указывая на то, что скорее популяции, экспрессирующие P2X₂ и P2X₃ субъединицы, играют важную роль в вкусовой чувствительности, а не популяция, экспрессирующая P2X₃ субъединицу [Vandenbeuch и др., J Physiol. 2015]. Следовательно, поскольку модифицированная вкусовая перцепция имеет огромное влияние на качество жизни пациентов, то полагают, что селективные антагонисты P2X₃-гомомерного рецептора являются более значимыми по сравнению с неселективными антагонистами рецептора и рассматриваются как перспективное решение проблем неудовлетворительного соблюдения больным режима и схемы лечения при хроническом лечении, на что указывает повышение

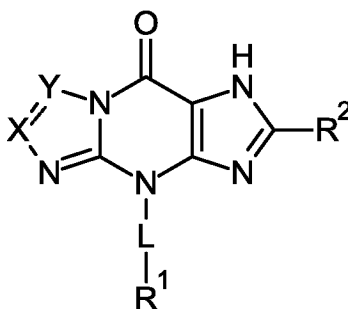
процента исключения из исследования на второй стадии клинических испытаний [Strand и др., 2015 ACR/ARMP Annual Meeting, Abstract 2240 и A. Ford, Лондон 2015 Pain Therapeutics Conference, congress report].

Производные пиазолопирролопиримидиндиона были раскрыты в уровне техники для лечения или профилактики различных заболеваний:

В WO1990/01031 были представлены новые пиазолопирролопиримидиндионы, которые оказались очень подходящими для лечения теплокровных больных животных, страдающих от симптомов атеросклероза и образования холестеринавых бляшек, с целью уменьшения таковых и для благоприятного изменения отношения липопротеина высокой плотности (ЛПВП) к липопротеину низкой плотности (ЛПНП) в образцах крови таких больных животных.



В WO2007/150025 раскрыты новые производные пуринона, которые являются агонистами HM7 4a рецептора. Эти соединения полезны для лечения различных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания.



В WO2001/034127 раскрыты фенилацетамиды, которые ингибируют ацил-кофермент А:холестерин-ацилтрансферазу и известны в качестве ингибиторов ACAT.

В WO2013/185124 раскрыт широкий спектр антимикробных соединений следующей формулы:



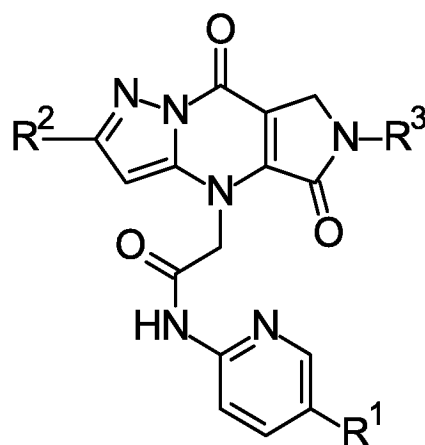
которая в общем охватывает пиразолопирролопиримидиндион (PPPD). Тем не менее, пиридиновые производные этой формулой не охватываются.

Таким образом, упомянутый выше уровень техники не описывает конкретные соединения пиразолопирролопиримидиндиона (PPPD) общей формулы (I) настоящего изобретения согласно определению в данном документе или их изомеры, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, гидраты, сольваты или соли, или смесь таковых, согласно описанию и определению в настоящем документе, которые в дальнейшем упоминаются как "соединения настоящего изобретения", или их фармакологическую активность.

Следовательно, основная задача настоящего изобретения заключалась в обеспечении новых соединений PPPD, которые полезны для лечения заболеваний, ассоциированных с рецептором P2X₃.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I):



(I),

в которой

R¹ представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₃-C₅-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₅-циклоалкил) или галоген, где указанные C₁-C₆-алкил, C₃-C₅-циклоалкил и -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₅-циклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими атомами фтора;

R² представляет собой

- H,
- OH,
- галоген,

- -CN,
- -CO₂H,
- -C(O)R⁵,
- -C(O)OR⁵,
- 5 • -C(O)NH₂,
- -C(O)N(R⁴)(R⁵),
- NH₂,
- -N(R⁴)(R⁵),
- -N(R⁴)C(O)R⁵,
- 10 • -N(R⁴)-C(O)OR⁵,
- -N(R⁴)C(O)N(R⁴)(R⁵),
- -N(R⁴)SO₂R⁵,
- -SO₂R⁸,
- -SO₂NH₂,
- 15 • -SO₂N(R⁸)(R⁹),
- C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a},
которые являются одинаковыми или разными,
- C₂-C₆-алкенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a},
которые являются одинаковыми или разными,
- 20 • C₂-C₆-алкинил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a},
которые являются одинаковыми или разными,
- C₃-C₇-циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими
заместителями R^{2b}, которые являются одинаковыми или разными,
- -OC₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a},
25 которые являются одинаковыми или разными,
- -OC₃-C₇-циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими
заместителями R^{2b}, которые являются одинаковыми или разными,
- 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный
гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие
30 группы, которые независимо выбраны из N, NH, N(R^{2c}), O, S, SO и SO₂, и где
указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или
нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{2d}, которые являются
одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 4-6-членном

гетероциклоалкиле одна $-\text{CH}_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-\text{C}(=\text{O})-$ группу,

• 5-6-членный гетероциклоалкенил, где указанный 5-6-членный гетероциклоалкенил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $\text{N}(\text{R}^{2\text{c}})$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 5-6-членный гетероциклоалкенил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями $\text{R}^{2\text{d}}$, которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 5-6-членном гетероциклоалкениле одна $-\text{CH}_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-\text{C}(=\text{O})-$ группу,

• 6-9-членный гетеробикарбоциклоалкил, где указанный 6-9-членный гетеробикарбоциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $\text{N}(\text{R}^{2\text{c}})$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 6-9-членный гетеробикарбоциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями $\text{R}^{2\text{d}}$, которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 6-9-членном гетеробикарбоциклоалкиле одна $-\text{CH}_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-\text{C}(=\text{O})-$ группу,

• фенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями $\text{R}^{2\text{d}}$, которые являются одинаковыми или разными, или

• 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из группы, состоящей из S, N, NH, $\text{N}(\text{R}^{2\text{c}})$ и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 N, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями $\text{R}^{2\text{d}}$, которые являются одинаковыми или разными;

$\text{R}^{2\text{a}}$ представляет собой

• C_3 - C_5 -циклоалкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными,

• F,

• Cl,

• OH,

• $\text{O}(\text{R}^6)$,

• CN,

- $-C(O)NH_2$,
- $-C(O)N(R^4)(R^5)$,
- $N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)C(O)R^5$,

5 • 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^7)$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 4-
10 6-членном гетероциклоалкиле одна $-CH_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-C(=O)-$ группу,

 • 5-6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^7)$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 5-6-членный гетероциклоалкенил необязательно
15 замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 5-6-членном гетероциклоалкениле одна $-CH_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-C(=O)-$ группу,

 • 6-9-членный гетеробиициклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или
20 гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^7)$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 6-9-членный гетеробиициклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 6-9-членном гетеробиициклоалкиле одна $-CH_2-$ группа, расположенная рядом с
25 атомом азота, если присутствует, заменена на $-C(=O)-$ группу, или

 • 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из S, N, NH, $N(R^7)$ и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 N, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил
30 необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{2b} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, Cl, F, OH, $-C(O)N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)C(O)R^5$ или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома

или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из NH, N, N(R⁷), O и SO₂,

и где указанные C₁-C₄-алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R¹⁰,
5 которые являются одинаковыми или разными;

R^{2c} представляет собой C₁-C₄-алкил, C₃-C₅-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₅-циклоалкил), -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁸ или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, N(R⁷), O и SO₂; и

10 где указанные C₁-C₄-алкил, C₃-C₅-циклоалкил, (C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₅-циклоалкил) и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R¹⁰, которые являются одинаковыми или разными;

R^{2d} представляет собой F, Cl, OH, CN, -C(O)N(R⁴)(R⁵), -N(R⁴)(R⁵),
15 -N(R⁴)C(O)R⁵, C₁-C₄-алкил, C₃-C₅-циклоалкил, -OC₁-C₄-алкил, -OC₃-C₅-циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые выбраны из N, NH, N(R⁷), O и SO₂; и

где указанные C₁-C₄-алкил, C₃-C₅-циклоалкил, -OC₁-C₄-алкил, -OC₃-C₅-циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены по одному
20 или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R¹⁰, которые являются одинаковыми или разными;

R³ представляет собой

- C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{3a},
которые являются одинаковыми или разными,

- C₃-C₇-циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R^{3b}, которые являются одинаковыми или разными,

- 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил присоединен через атом углерода и содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из
30 N, NH, N(R^{3c}), O, S, SO и SO₂, и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{3d}, которые являются одинаковыми или разными,

- 6-9-членный гетеробисциклоалкил, где указанный 6-9-членный гетеробисциклоалкил присоединен через атом углерода и содержит 1 или 2

гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, N(R^{3c}), O, S, SO и SO₂, и где указанный 6-9-членный гетеробиклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{3d}, которые являются одинаковыми или разными,

5 • фенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{3d}, которые являются одинаковыми или разными, или

 • 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил присоединен через атом углерода и содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из группы, состоящей из S, N, NH, N(R^{3c}) и O, и где указанный 6-членный гетероарил присоединен через атом углерода и содержит 1 или 2 N, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{3d}, которые являются одинаковыми или разными;

R^{3a} представляет собой

15 • C₃-C₅-циклоалкил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R¹⁰, которые являются одинаковыми или разными,

- F,
- Cl,
- 20 • OH,
- O(R⁶),
- -CN,
- -C(O)NH₂,
- -C(O)N(R⁴)(R⁵),
- 25 • -N(R⁴)(R⁵),
- -NH₂,
- -N(R⁴)C(O)R⁵,
- -N(R⁴)-C(O)OR⁵,

 • 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, N(R⁷), O, S, SO и SO₂, и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R¹⁰, которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 4-

6-членном гетероциклоалкиле одна $-\text{CH}_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-\text{C}(=\text{O})-$ группу,

- 5-6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $\text{N}(\text{R}^7)$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 5-6-членный гетероциклоалкенил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 5-6-членном гетероциклоалкениле одна $-\text{CH}_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-\text{C}(=\text{O})-$ группу,

- 6-9-членный гетеробикарбоциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $\text{N}(\text{R}^7)$, O и SO_2 , и где указанный 6-9-членный гетеробикарбоциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 6-9-членном гетеробикарбоциклоалкиле одна $-\text{CH}_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-\text{C}(=\text{O})-$ группу,

- фенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными, или

- 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из S, N, NH, $\text{N}(\text{R}^7)$ и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 N, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{3b} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, Cl, F, OH, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})(\text{R}^5)$, $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из NH, N, $\text{N}(\text{R}^7)$, O и SO_2 ,

и где указанный C_1 - C_4 -алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{3c} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2

гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, N(R⁷), O и SO₂; и

5 где указанные C₁-C₄-алкил, C₃-C₅-циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями R¹⁰, которые являются одинаковыми или разными;

R^{3d} представляет собой C₁-C₄-алкил, C₃-C₅-циклоалкил, F, Cl, OH, O(R⁶), CN, -C(O)N(R⁴)(R⁵), -N(R⁴)(R⁵), -N(R⁴)C(O)R⁵ или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, N(R⁷), O и SO₂; и

10 где указанные C₁-C₄-алкил, C₃-C₅-циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R¹⁰, которые являются одинаковыми или разными;

R⁴ представляет собой H, C₁-C₄-алкил или -(C₁-C₃-алкил)_n-(C₃-C₅-циклоалкил), где указанные C₁-C₄-алкил и -(C₁-C₃-алкил)_n-(C₃-C₅-циклоалкил) 15 необязательно замещены OH или 1 - 5 атомами фтора;

R⁵ представляет собой

- C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{5a}, которые являются одинаковыми или разными,
- C₃-C₆-циклоалкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{5b}, 20 которые являются одинаковыми или разными,

- -(C₁-C₃-алкил)_n-(4-6-членный гетероциклоалкил), где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из NH, N, N(R^{5c}), O, S, SO и SO₂, и где необязательно в указанном 4-6-членном гетероциклоалкиле одна 25 -CH₂- группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на -C(=O)- группу, и где указанный -(C₁-C₃-алкил)_n-(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{5d}, которые являются одинаковыми или разными;

- 5-6-членный гетероциклоалкенил, где указанный 5-6-членный 30 гетероциклоалкенил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, N(R^{5c}), O, S, SO и SO₂, и где указанный 5-6-членный гетероциклоалкенил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{5d}, которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 5-6-членном

гетероциклоалкениле одна $-\text{CH}_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-\text{C}(=\text{O})-$ группу;

• $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})_n\text{-(6-9-членный гетеробиициклоалкил)}$, где указанный 6-9-членный гетеробиициклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из NH , N , $\text{N}(\text{R}^{5c})$, O , S , SO и SO_2 , и где необязательно в указанном 6-9-членном гетеробиициклоалкиле одна $-\text{CH}_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-\text{C}(=\text{O})-$ группу, и где указанный $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})_n\text{-(6-9-членный гетеробиициклоалкил)}$ необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными;

• $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})_n\text{-фенил}$, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными, или

• $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})_n\text{-(5- или 6-членный гетероарил)}$, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из группы, состоящей из S , N , NH , $\text{N}(\text{R}^{5c})$ и O , и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 N , и где указанный $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})_n\text{-(5- или 6-членный гетероарил)}$ необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными;

или

R^4 и R^5 могут быть соединены с образованием вместе с азотом, к которому R^4 и R^5 присоединены,

• 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно содержащего 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) независимо выбран(-а) из NH , $\text{N}(\text{R}^{14})$, O и SO_2 , и где необязательно в указанном 4-6-членном гетероциклоалкиле одна $-\text{CH}_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-\text{C}(=\text{O})-$ группу, и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{13} , которые являются одинаковыми или разными, или

• 6-9-членного гетеробиициклоалкила, необязательно содержащего 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) независимо выбран(-а) из NH , $\text{N}(\text{R}^{14})$, O и SO_2 , и где указанный 6-9-членный

гетеробификлоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{13} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{5a} представляет собой OH , F , Cl , C_3 - C_5 -циклоалкил, OC_1 - C_4 -алкил, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $N(R^{11})(R^{12})$ или $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, где указанные C_3 - C_5 -циклоалкил и OC_1 - C_4 -алкил необязательно замещены OH , 1 - 5 атомами фтора или фенилом, необязательно замещенным 1 - 3 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{5b} представляет собой OH , F , Cl , C_1 - C_4 -алкил, OC_1 - C_4 -алкил, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $N(R^{11})(R^{12})$ или $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, где указанные C_1 - C_4 -алкил и OC_1 - C_4 -алкил необязательно замещены OH или 1 - 5 атомами фтора;

R^{5c} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, $-(C_1-C_3-алкил)_n-(C_3-C_5-циклоалкил)$ или $-C(O)(R^{11})(R^{12})$, где указанные C_1 - C_4 -алкил и $-(C_1-C_3-алкил)_n-(C_3-C_5-циклоалкил)$ необязательно замещены OH или 1 - 5 атомами фтора;

R^{5d} представляет собой OH , F , Cl , C_1 - C_4 -алкил, OC_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $N(R^{11})(R^{12})$ или $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, где указанные C_1 - C_4 -алкил, OC_1 - C_4 -алкил и C_3 - C_5 -циклоалкил необязательно замещены OH или 1 - 5 атомами фтора;

R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, $-(C_1-C_3-алкил)_n-(C_3-C_5-циклоалкил)$, $-(C_1-C_3-алкил)_n$ -фенил или $-(C_1-C_3-алкил)_n$ -(6-членный гетероарил), которые необязательно замещены по одному или нескольким атомам углерода одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F , Cl , OH и $-OC_1$ - C_4 -алкила;

R^7 представляет собой

- $-C(O)R^{12}$,
- $-C(O)OR^{12}$,
- C_1 - C_6 -алкил, или
- $-(C_1-C_3-алкил)_n-(C_3-C_5-циклоалкил)$; и

где указанные C_1 - C_6 -алкил и $-(C_1-C_3-алкил)_n-(C_3-C_5-циклоалкил)$ необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F , OH и OC_1 - C_4 -алкила;

R^8 представляет собой

- C_1 - C_6 -алкил,
- $-(C_1-C_3-алкил)_n-(C_3-C_6-циклоалкил)$,

• 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые выбраны из NH, N, N(R¹⁴) или O,

• -(C₁-C₃-алкил)_n-фенил, или

5 • -(C₁-C₃-алкил)_n-(5- или 6-членный гетероарил), где указанный 5-членный гетероарил присоединен через атом углерода и содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из группы, состоящей из S, N, NH, N(R¹⁴) и O, и где указанный 6-членный гетероарил присоединен через атом углерода и содержит 1 или 2 N; и

10 где указанные C₁-C₆-алкил, -(C₁-C₃-алкил)_n-(C₃-C₅-циклоалкил), 4-6-членный гетероциклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)_n-фенил и -(C₁-C₃-алкил)_n-(5- или 6-членный гетероарил) необязательно замещены по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R¹³, которые являются одинаковыми или разными;

R⁹ представляет собой H, C₁-C₄-алкил или -(C₁-C₃-алкил)_n-(C₃-C₅-циклоалкил), где указанные C₁-C₄-алкил и -(C₁-C₃-алкил)_n-(C₃-C₅-циклоалкил) необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора;

или

R⁸ и R⁹ могут быть соединены с образованием вместе с азотом, к которому R⁸ и R⁹ присоединены, 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) выбран(-а) из NH, N(R¹⁴) или O,

и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R¹³, которые являются одинаковыми или разными;

R¹⁰ представляет собой F, Cl, C₁-C₄-алкил, OC₁-C₄-алкил, -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)(R¹²) или -N(R¹¹)C(O)R¹², где указанные C₁-C₄-алкил и OC₁-C₄-алкил необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора;

R¹¹ представляет собой H, C₁-C₄-алкил или -(C₁-C₃-алкил)_n-(C₃-C₅-циклоалкил), где указанные C₁-C₄-алкил и -(C₁-C₃-алкил)_n-(C₃-C₅-циклоалкил) необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора;

R¹² представляет собой C₁-C₄-алкил, -(C₁-C₃-алкил)_n-(C₃-C₅-циклоалкил) или 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые

выбраны из NH, N, N(R⁹) и O, где указанные C₁-C₄-алкил и -(C₁-C₃-алкил)_n(C₃-C₅-циклоалкил) необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора;

или

R¹¹ и R¹² могут быть соединены с образованием вместе с азотом, к которому R¹¹ и R¹² присоединены, 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) выбран(-а) из NH, N(R¹⁴) или O,

и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R¹³, которые являются одинаковыми или разными;

R¹³ представляет собой F, Cl, C₁-C₄-алкил, C₃-C₅-циклоалкил или OC₁-C₄-алкил, где указанные C₁-C₄-алкил, C₃-C₅-циклоалкил и OC₁-C₄-алкил необязательно замещены OH или 1 - 5 атомами фтора;

R¹⁴ представляет собой C₁-C₄-алкил, -(C₁-C₃-алкил)_n-(C₃-C₅-циклоалкил) или -C(O)(R¹¹)(R¹²), где указанные C₁-C₄-алкил и -(C₁-C₃-алкил)_n(C₃-C₅-циклоалкил) необязательно замещены OH или 1 - 5 атомами фтора;

n представляет собой 0 или 1;

и их стереоизомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода на обозначенном(-й) атоме или группе замещен(-ы) заместителем(-ями), выбранным(-и) из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома при существующих обстоятельствах не превышает. Допустимы комбинации заместителей и/или переменных.

Термин "необязательно замещенный" означает, что число заместителей может быть равно нулю или отличным от нуля. Если не указано иначе, необязательно замещенные группы могут быть замещены таким числом необязательных заместителей, какое можно разместить путем замены каждого атома водорода заместителем, не являющимся водородом, на любом доступном атоме углерода или азота или кислорода. Обычно, число необязательных заместителей, если они присутствуют, может быть равно 1, 2, 3, 4 или 5, в частности, 1, 2 или 3.

В контексте настоящего документа, термин "один или несколько", например, в определении заместителей соединений общей формулы (I) настоящего изобретения, означает "1, 2, 3, 4 или 5, в частности, 1, 2, 3 или 4, более конкретно, 1, 2 или 3, еще более конкретно, 1 или 2".

5 Если составной заместитель состоит из более чем одной части, как, например, (C₁-C₄-алкокси)-(C₁-C₄-алкил)-, отдельно взятая часть может находиться в любом подходящем положении указанного составного заместителя, т.е. C₁-C₄-алкокси часть может быть присоединена к любому атому углерода C₁-C₄-алкильной части указанной (C₁-C₄-алкокси)-(C₁-C₄-алкильной)- группы. Дефис в начале или в конце
10 такого составного заместителя указывает точку присоединения указанного составного заместителя к остальной части молекулы. Если не указано иначе, в случае, когда кольцо, содержащее атомы углерода и необязательно один или несколько гетероатомов, таких как, например, атомы азота, кислорода или серы, должно быть замещено заместителем, указанный заместитель может быть
15 присоединен в любом подходящем положении указанного кольца, независимо от того, присоединен ли он к подходящему атому углерода и/или к подходящему гетероатому.

Термин "содержащий" при использовании в описании включает "состоящий из".

20 Термины, упомянутые в настоящем тексте, имеют следующие значения:

Термин "галоген" или "атом галогена" означает атом фтора, хлора, брома или йода, в частности, атом фтора, хлора или брома.

Термин "C₁-C₆-алкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, содержащую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов
25 углерода, например, метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, *втор*-бутильную, изобутильную, *трет*-бутильную, пентильную, изопентильную, 2-метилбутильную, 1-метилбутильную, 1-этилпропильную, 1,2-диметилпропильную, неопентильную, 1,1-диметилпропильную, гексильную, 1-метилпентильную, 2-метилпентильную, 3-метилпентильную, 4-метилпентильную,
30 1-этилбутильную, 2-этилбутильную, 1,1-диметилбутильную, 2,2-диметилбутильную, 3,3-диметилбутильную, 2,3-диметилбутильную, 1,2-диметилбутильную или 1,3-диметилбутильную группу, или ее изомер. В частности, указанная группа содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода ("C₁-C₄-алкил"), например, представляет собой метильную, этильную, пропильную, изопропильную,

бутильную, *втор*-бутильную, изобутильную или *трет*-бутильную группу, более конкретно, 1, 2 или 3 атома углерода ("C₁-C₃-алкил"), например, представляет собой метильную, этильную, *n*-пропильную или изопропильную группу.

Термин "C₂-C₆-алкенил" означает линейную или разветвленную, 5 одновалентную углеводородную группу, которая содержит одну или две двойные связи, и которая содержит 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в частности, 2 или 3 атома углерода ("C₂-C₃-алкенил"), причем следует понимать, что в случае, если указанная алкенильная группа содержит более чем одну двойную связь, то 10 указанные двойные связи могут быть изолированными или сопряженными друг с другом. Указанная алкенильная группа означает, например, этенильную (или "винильную"), проп-2-ен-1-ильную (или "аллильную"), проп-1-ен-1-ильную, бут-3-енильную, бут-2-енильную, бут-1-енильную, пент-4-енильную, пент-3-енильную, пент-2-енильную, пент-1-енильную, гекс-5-енильную, гекс-4-енильную, гекс-3-енильную, гекс-2-енильную, гекс-1-енильную, проп-1-ен-2-ильную (или 15 "изопрпенильную"), 2-метилпроп-2-енильную, 1-метилпроп-2-енильную, 2-метилпроп-1-енильную, 1-метилпроп-1-енильную, 3-метилбут-3-енильную, 2-метилбут-3-енильную, 1-метилбут-3-енильную, 3-метилбут-2-енильную, 2-метилбут-2-енильную, 1-метилбут-2-енильную, 3-метилбут-1-енильную, 2-метилбут-1-енильную, 1-метилбут-1-енильную, 1,1-диметилпроп-2-енильную, 1-этилпроп-1-енильную, 1-пропилвинильную, 1-изопропилвинильную, 4-метилпент-4-енильную, 3-метилпент-4-енильную, 2-метилпент-4-енильную, 1-метилпент-4-енильную, 4-метилпент-3-енильную, 3-метилпент-3-енильную, 2-метилпент-3-енильную, 1-метилпент-3-енильную, 4-метилпент-2-енильную, 3-метилпент-2-енильную, 2-метилпент-2-енильную, 1-метилпент-2-енильную, 4-метилпент-1-енильную, 3-метилпент-1-енильную, 2-метилпент-1-енильную, 1-метилпент-1-енильную, 3-этилбут-3-енильную, 2-этилбут-3-енильную, 1-этилбут-3-енильную, 3-этилбут-2-енильную, 2-этилбут-2-енильную, 1-этилбут-2-енильную, 3-этилбут-1-енильную, 2-этилбут-1-енильную, 1-этилбут-1-енильную, 2-пропилпроп-2-енильную, 1-пропилпроп-2-енильную, 2-изопропилпроп-2-енильную, 1-изопропилпроп-2-енильную, 2-пропилпроп-1-енильную, 1-пропилпроп-1-енильную, 2-изопропилпроп-1-енильную, 1-изопропилпроп-1-енильную, 3,3-диметилпроп-1-енильную, 1-(1,1-диметилэтил)этенильную, бута-1,3-диенильную, пента-1,4-диенильную или гекса-1,5-диенильную группу. В частности, указанная группа означает винил или аллил.

Термин " C_2 - C_6 -алкинил" означает линейную или разветвленную, одновалентную углеводородную группу, которая содержит одну тройную связь, и которая содержит 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в частности, 2 или 3 атома углерода (" C_2 - C_3 -алкинил"). Указанная C_2 - C_6 -алкинильная группа означает, например, этинильную, проп-1-инильную, проп-2-инильную (или "пропаргильную"), бут-1-инильную, бут-2-инильную, бут-3-инильную, пент-1-инильную, пент-2-инильную, пент-3-инильную, пент-4-инильную, гекс-1-инильную, гекс-2-инильную, гекс-3-инильную, гекс-4-инильную, гекс-5-инильную, 1-метилпроп-2-инильную, 2-метилбут-3-инильную, 1-метилбут-3-инильную, 1-метилбут-2-инильную, 3-метилбут-1-инильную, 1-этилпроп-2-инильную, 3-метилпент-4-инильную, 2-метилпент-4-инильную, 1-метилпент-4-инильную, 2-метилпент-3-инильную, 1-метилпент-3-инильную, 4-метилпент-2-инильную, 1-метилпент-2-инильную, 4-метилпент-1-инильную, 3-метилпент-1-инильную, 2-этилбут-3-инильную, 1-этилбут-3-инильную, 1-этилбут-2-инильную, 1-пропилпроп-2-инильную, 1-изопропилпроп-2-инильную, 2,2-диметилбут-3-инильную, 1,1-диметилбут-3-инильную, 1,1-диметилбут-2-инильную или 3,3-диметилбут-1-инильную группу. В частности, указанная алкинильная группа означает этинил, проп-1-инил или проп-2-инил.

Термин " C_3 - C_7 -циклоалкил" означает насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода (" C_3 - C_7 -циклоалкил"). Указанная C_3 - C_7 -циклоалкильная группа означает, например, моноциклическое углеводородное кольцо, например, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную или циклогептильную группу. Термин " C_3 - C_6 -циклоалкил" означает насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5 или 6 атомов углерода (" C_3 - C_6 -циклоалкил"). Указанная C_3 - C_6 -циклоалкильная группа означает, например, моноциклическое углеводородное кольцо, например, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную или циклогексильную группу. Термин " C_3 - C_5 -циклоалкил" означает насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4 или 5 атомов углерода (" C_3 - C_5 -циклоалкил"). Указанная C_3 - C_5 -циклоалкильная группа означает, например, моноциклическое углеводородное кольцо, например, циклопропильную, циклобутильную или циклопентильную группу.

Термин "4-6-членный гетероциклоалкил" означает моноциклический, насыщенный гетероцикл, который содержит суммарно 4, 5 или 6 кольцевых атомов, и который содержит один(-ну) или два(-е) одинаковых(-е) или разных(-е) кольцевых(-е) гетероатома или гетероатомсодержащие группы из ряда N, NH, N(R^x), O, S, SO и SO₂, где R^x означает R^{2c}, R^{3c}, R^{5c}, R⁷ и R¹⁴, причем указанная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой один из атомов углерода или, если присутствует, атом азота.

Указанная гетероциклоалкильная группа, не ограничиваясь перечисленным, может представлять собой 4-членное кольцо, такое как, например, азетидинил, оксетанил или тиетанил; или 5-членное кольцо, такое как, например, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тиоланил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, 1,1-диоксидотиоланил, 1,2-оксазолидинил, 1,3-оксазолидинил или 1,3-тиазолидинил; или 6-членное кольцо, такое как, например, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил или 1,2-оксазинанил.

В частности, "4-6-членный гетероциклоалкил" означает 4-6-членный гетероциклоалкил согласно определению, приведенному выше, который содержит один кольцевой атом азота и необязательно один(-ну) дополнительный(-ную) кольцевой(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу из ряда: N, NH, N(R^x), O, S, SO и SO₂, где R^x означает R^{2c}, R^{3c}, R^{5c}, R⁷ и R¹⁴. Кроме того, "5- или 6-членный гетероциклоалкил" означает моноциклический, насыщенный гетероцикл, который содержит суммарно 5 или 6 кольцевых атомов, и который содержит один кольцевой атом азота и необязательно один(-ну) дополнительный(-ную) кольцевой(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу из ряда: N, NH, N(R^x), O, S, SO и SO₂, где R^x означает R^{2c}, R^{3c}, R^{5c}, R⁷ и R¹⁴.

Термин "5-6-членный гетероциклоалкенил" означает моноциклический, ненасыщенный, неароматический гетероцикл, который содержит суммарно 5 или 6 кольцевых атомов, и который содержит одну или две двойные связи и один(-ну) или два(-е) одинаковых(-е) или разных(-е) кольцевых гетероатома или гетероатомсодержащие группы из ряда: N, NH, N(R^x), O, S, SO и SO₂, где R^x означает R^{2c}, R^{3c}, R^{5c}, R⁷ и R¹⁴; причем указанная гетероциклоалкенильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой один из атомов углерода или, если присутствует, атом азота.

Указанная гетероциклоалкильная группа означает, например, 4Н-пиранил, 2Н-пиранил, 2,5-дигидро-1Н-пирролил, [1,3]диоксолил, 4Н-[1,3,4]тиадиазинил, 2,5-дигидрофуранил, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидротиофенил, 2,3-дигидротиофенил, 4,5-дигидрооксазолил или 4Н-[1,4]тиазинил.

5 Термин "6-9-членный гетеробициклоалкил" следует понимать как означающий насыщенный, одновалентный бициклический углеводородный радикал, в котором два кольца имеют один или два общих кольцевых атома, и где
10 указанный бициклический углеводородный радикал содержит 5, 6, 7 или 8 атомов углерода и один(-ну) или два(-е) гетероатома или гетероатомсодержащие группы, независимо выбранных(-е) из NH, N, N(R^x), O, S, SO и SO₂, где R^x означает R^{2c}, R^{3c}, R^{5c}, R⁷ и R¹⁴, при условии, что общее число кольцевых атомов не превышает 9. Указанный 6-9-членный гетеробициклоалкил может быть присоединен к остальной части молекулы через любой один из атомов углерода или, если присутствует, атом азота. Указанный 6-9-членный гетеробициклоалкил означает, например,
15 азабицикло[3.3.0]октил, азабицикло[4.3.0]нонил, диазабицикло[4.3.0]нонил, оксазабицикло[4.3.0]нонил или тиазабицикло[4.3.0]нонил.

Гетероспироциклоалкил, конденсированный и мостиковый гетероциклоалкил согласно определению ниже, также включены в объем данного определения.

20 Термин "гетероспироциклоалкил" означает бициклический, насыщенный гетероцикл, который содержит суммарно 6, 7, 8 или 9 кольцевых атомов, в котором два кольца имеют один общий кольцевой атом углерода, причем "гетероспироциклоалкил" содержит один(-ну) или два(-е) одинаковых(-е) или разных(-е) кольцевых(-е) гетероатома или гетероатомсодержащие группы из ряда: NH, N, N(R^x), O, S, SO и SO₂, где R^x означает R^{2c}, R^{3c}, R^{5c}, R⁷ и R¹⁴; и причем
25 указанная гетероспироциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой один из атомов углерода, за исключением спиро-атома углерода, или, если присутствует, атом азота.

Указанная гетероспироциклоалкильная группа означает, например, азаспиро[2.3]гексил, азаспиро[3.3]гептил, оксазаспиро[3.3]гептил,
30 тиазаспиро[3.3]гептил, оксаспиро[3.3]гептил, оксазаспиро[5.3]нонил, оксазаспиро[4.3]октил, азаспиро[4.5]децил, оксазаспиро[5.5]ундецил, диазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[4.3]октил, или один из дополнительных гомологичных скелетов, таких как спиро[3.4]-, спиро[4.4]-, спиро[2.4]-, спиро[2.5]-, спиро[2.6]-, спиро[3.5]-, спиро[3.6]- и спиро[4.5]-.

Термин "конденсированный гетероциклоалкил" означает бициклический, насыщенный гетероцикл, который содержит суммарно 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевых атомов, и в котором два кольца имеют два общих расположенных рядом кольцевых атома, причем "конденсированный гетероциклоалкил" содержит один или два
 5 одинаковых или разных кольцевых гетероатома из ряда: N, O, S; и причем указанная конденсированная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой один из атомов углерода или, если присутствует, атом азота.

Указанная конденсированная гетероциклоалкильная группа означает,
 10 например, азабицикло[3.3.0]октил, азабицикло[4.3.0]нонил, диазабицикло[4.3.0]нонил, оксазабицикло[4.3.0]нонил, тиазабицикло[4.3.0]нонил или азабицикло[4.4.0]децил.

Термин "мостиковый гетероциклоалкил" означает бициклический, насыщенный гетероцикл, который содержит суммарно 7, 8 или 9 кольцевых атомов, и в котором два кольца имеют два общих кольцевых атома, которые не
 15 расположены рядом, причем "мостиковый гетероциклоалкил" содержит один или два одинаковых или разных кольцевых гетероатома из ряда: N, O, S; и причем указанная мостиковая гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой один из атомов углерода, за исключением
 20 спиро-атома углерода, или, если присутствует, атом азота.

Указанная мостиковая гетероциклоалкильная группа означает, например, азабицикло[2.2.1]гептил, оксазабицикло[2.2.1]гептил, тиазабицикло[2.2.1]гептил, диазабицикло[2.2.1]гептил, азабицикло[2.2.2]октил, диазабицикло[2.2.2]октил, оксазабицикло[2.2.2]октил, тиазабицикло[2.2.2]октил, азабицикло[3.2.1]октил,
 25 диазабицикло[3.2.1]октил, оксазабицикло[3.2.1]октил, тиазабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[3.3.1]нонил, диазабицикло[3.3.1]нонил, оксазабицикло[3.3.1]нонил, тиазабицикло[3.3.1]нонил, азабицикло[4.2.1]нонил, диазабицикло[4.2.1]нонил, оксазабицикло[4.2.1]нонил или тиазабицикло[4.2.1]нонил.

Термин "гетероарил" означает одновалентное, моноциклическое
 30 ароматическое кольцо, которое содержит 5 или 6 кольцевых атомов ("5- или 6-членная гетероарильная" группа), и которое содержит один(-ну), два(-е) или три дополнительных(-е) кольцевых(-е) гетероатома или гетероатомсодержащие группы из ряда: S, N, NH, N(R^x) и O, где R^x означает R^{2c}, R^{3c}, R^{5c}, R⁷ и R¹⁴, и которое

присоединено через кольцевой атом углерода или необязательно через кольцевой атом азота (если позволяет валентность).

Указанная гетероарильная группа может представлять собой 5-членную гетероарильную группу, которая содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из группы, состоящей из S, N, NH, N(R^x) и O, где R^x означает R^{2c}, R^{3c}, R^{5c}, R⁷ и R¹⁴, такую как, например, тиенил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил или тетразолил; или 6-членную гетероарильную группу, которая содержит 1 или 2 N, такую как, например, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил.

В общем, и если не указано иное, гетероарильные или гетероариленовые группы включают все возможные их изомерные формы, например: таутомеры и позиционные изомеры относительно места присоединения к остальной части молекулы. Таким образом, для некоторых иллюстративных неограничивающих примеров, термин пиридинил включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил; или термин тиенил включает тиен-2-ил и тиен-3-ил.

В частности, гетероарильная группа означает пиридиновую группу.

Используемый в настоящем тексте термин "C₁-C₆", например, в контексте определения "C₁-C₆-алкила" означает алкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 1 до 6, т.е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Более того, используемый в настоящем тексте термин "C₃-C₇", например, в контексте определения "C₃-C₇-циклоалкила", означает циклоалкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 3 до 7, т.е. 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода.

В случаях, когда задан диапазон значений, указанный диапазон охватывает каждое значение и поддиапазон в пределах указанного диапазона.

Например:

"C₁-C₆" охватывает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆;

"C₂-C₆" охватывает C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆;

"C₃-C₁₀" охватывает C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈,

C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ и C₉-C₁₀;

"C₃-C₈" охватывает C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇ и C₇-C₈;

5 "C₃-C₆" охватывает C₃, C₄, C₅, C₆, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆;

"C₄-C₈" охватывает C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇ и C₇-C₈;

"C₄-C₇" охватывает C₄, C₅, C₆, C₇, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₇, C₅-C₆ и C₆-C₇;

"C₄-C₆" охватывает C₄, C₅, C₆, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆;

10 "C₅-C₁₀" охватывает C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ и C₉-C₁₀;

"C₆-C₁₀" охватывает C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ и C₉-C₁₀.

В контексте настоящего документа, термин "уходящая группа" означает атом
 15 или группу атомов, который(-ая) замещается в химической реакции в виде стабильных частиц, увлекающих связывающие электроны. В частности, такую уходящую группу выбирают из группы, включающей: галогенид, в частности, фторид, хлорид, бромид или йодид, (метилсульфонил)окси, [(трифторметил)сульфонил]окси, [(нонафторбутил)сульфонил]окси,
 20 (фенилсульфонил)окси, [(4-метилфенил)сульфонил]окси, [(4-бромфенил)сульфонил]окси, [(4-нитрофенил)сульфонил]окси, [(2-нитрофенил)сульфонил]окси, [(4-изопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триизопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триметилфенил)сульфонил]окси, [(4-*трет*-бутилфенил)сульфонил]окси и [(4-метоксифенил)сульфонил]окси.

25 Соединения общей формулы (I) могут существовать в виде изотопных вариантов. Таким образом, изобретение включает один или несколько изотопных вариантов соединений общей формулы (I), в частности, содержащих дейтерий соединений общей формулы (I).

Термин "изотопный вариант" соединения или реагента определяют как
 30 соединение, демонстрирующее не природное относительное содержание одного или нескольких изотопов, которые составляют такое соединение.

Термин "изотопный вариант соединения общей формулы (I)" определяют как соединение общей формулы (I), демонстрирующее не природное относительное

содержание одного или нескольких изотопов, которые составляют такое соединение.

Выражение "не природное относительное содержание" означает относительное содержание такого изотопа, которое является более высоким, чем его распространенность в природе. Сведения касательно распространенностей изотопов в природе, упоминаемых в данном контексте, описаны в документе "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Примеры таких изотопов включают стабильные и радиоактивные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I и ^{131}I , соответственно.

Что касается лечения и/или профилактики нарушений, указанных в данной заявке, изотопные варианты соединений общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий ("содержащие дейтерий соединения общей формулы (I)"). Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в которые были включены один или несколько радиоактивных изотопов, таких как ^3H или ^{14}C , являются полезными, например, для изучения распределения лекарственного препарата и/или субстрата в ткани. Эти изотопы являются особенно предпочтительными благодаря легкости их включения и способности к обнаружению. Позитронно-активные изотопы, такие как ^{18}F или ^{11}C , могут быть включены в соединение общей формулы (I). Такие изотопные варианты соединений общей формулы (I) являются полезными для применения в *in vivo* визуализации. Содержащие дейтерий и содержащие ^{13}C соединения общей формулы (I) можно применять в масс-спектрометрических анализах в контексте доклинических или клинических исследований.

Изотопные варианты соединений общей формулы (I) обычно можно получить методами, известными специалисту в данной области, такими как методы, описанные на схемах и/или в примерах в данной заявке, путем замены реагента на изотопный вариант указанного реагента, предпочтительно на реагент, содержащий дейтерий. В зависимости от желательных мест дейтерирования, в некоторых случаях дейтерий из D_2O может быть введен либо непосредственно в соединения, либо в реагенты, которые являются полезными для синтеза таких соединений. Газообразный дейтерий также является полезным реагентом для введения дейтерия в молекулы. Быстрым путем для введения дейтерия является каталитическое

дейтерирование олефиновых связей и ацетиленовых связей. Металлические катализаторы (т.е. Pd, Pt и Rh) в присутствии газообразного дейтерия можно применять для прямого обмена водорода на дейтерий в функциональных группах, содержащих углеводородные группы. Множество дейтерированных реагентов и структурных элементов для синтеза являются коммерчески доступными от таких компаний, как, например, C/D/N Isotopes, Квебек, Канада; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Андовер, Массачусетс, США; и CombiPhos Catalysts, Inc., Принстон, Нью-Джерси, США. Термин "содержащее дейтерий соединение общей формулы (I)" определяют как соединение общей формулы (I), в котором один или несколько атомов водорода заменен(-ы) на один или несколько атом(-ов) дейтерия и где относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении такого соединения общей формулы (I) выше, чем распространенность дейтерия в природе, которая составляет приблизительно 0.015%. В частности, в содержащем дейтерий соединении общей формулы (I) относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении такого соединения общей формулы (I) составляет выше чем 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%, предпочтительно выше чем 90%, 95%, 96% или 97%, еще более предпочтительно в указанном(-ых) положении(-ях) содержание дейтерия составляет выше чем 98% или 99%. Следует понимать, что относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении не зависит от относительного содержания дейтерия в другом(-их) дейтерированном(-ых) положении(-ях).

Селективное введение одного или нескольких атома(-ов) дейтерия в соединение общей формулы (I) может изменить физико-химические свойства (такие как, например, кислотность [C. L. Perrin, и др., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], основность [C. L. Perrin и др., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], липофильность [B. Testa и др., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) и/или метаболический профиль молекулы и может привести к изменениям отношения количеств исходного соединения к метаболитам или количеств образующихся метаболитов. Такие изменения могут привести к определенным терапевтическим преимуществам и, следовательно, могут быть предпочтительными при некоторых обстоятельствах. Сообщалось о снижении скорости метаболизма и метаболическом переключении, при котором было изменено соотношение метаболитов (A. E. Mutlib и др., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Эти изменения в воздействии исходного лекарственного препарата и метаболитов могут иметь важные

последствия в отношении фармакодинамики, переносимости и эффективности содержащего дейтерий соединения общей формулы (I). В некоторых случаях, замещение на дейтерий уменьшает или устраняет образование нежелательного или токсичного метаболита и увеличивает образование целевого метаболита (например, Nevirapine: A. M. Sharma и др., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib и др., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). В других случаях, основным эффектом дейтерирования является снижение скорости системного клиренса. В результате этого биологическое время полужизни соединения увеличивается. Потенциальные клинические преимущества будут включать способность к поддержанию одинакового системного воздействия с уменьшенными пиковыми уровнями и повышенными остаточными уровнями. Это может привести к уменьшению побочных действий и повышению эффективности, в зависимости от соотношения фармакокинетических/фармакодинамических свойств конкретного соединения. Примерами для такого действия дейтерия являются препараты ML-337 (C. J. Wenthur и др., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) и оданакатиб (K. Kassahun и др., WO2012/112363). Сообщалось также о других случаях, в которых сниженные скорости метаболизма приводят к увеличению воздействия лекарственного препарата без изменения скорости системного клиренса (например, рофекоксиб: F. Schneider и др., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais и др., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Дейтерированные лекарственные препараты, демонстрирующие это действие, могут характеризоваться пониженными требованиями к дозировке (например, меньшее число доз или более низкая доза для достижения желаемого действия) и/или могут приводить к снижению метаболических нагрузок.

Соединение общей формулы (I) может иметь несколько потенциальных мест атаки для протекания метаболизма. Для оптимизации вышеописанных воздействий на физико-химические свойства и метаболический профиль могут быть выбраны содержащие дейтерий соединения общей формулы (I), которые имеют определенную схему обмена одного или нескольких атомов дейтерий-водород. В частности, атом(-ы) дейтерия содержащего(-их) дейтерий соединения(-й) общей формулы (I) присоединяют к атому углерода и/или располагают в тех положениях такого соединения общей формулы (I), которые являются местами атаки метаболизирующих ферментов, таких как, например, цитохром P₄₅₀.

Если в данном документе используется форма множественного числа для слова соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и т.п., то это также следует понимать как одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или т.п.

5 Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" подразумевают соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси и приготовление из него эффективного терапевтического средства.

10 Соединения настоящего изобретения, в зависимости от расположения и природы различных требуемых заместителей, необязательно содержат один или несколько асимметричных центров. При этом, один или несколько асимметричных атомов углерода могут присутствовать в (R) или (S) конфигурации, что может привести к рацемическим смесям в случае одного асимметричного центра, и диастереомерным смесям в случае нескольких асимметричных центров. В определенных случаях, возможно, чтобы асимметрия также присутствовала
15 вследствие ограничения вращения вокруг данной связи, например, центральной связи, соединяющей два замещенных ароматических кольца указанных соединений.

Предпочтительными соединениями являются те, которые продуцируют более желательную биологическую активность. Разделенные, чистые или частично
20 очищенные изомеры и стереоизомеры или рацемические смеси или диастереомерные смеси соединений настоящего изобретения также включены в объем настоящего изобретения. Очистку и разделение таких веществ можно выполнить с помощью стандартных методик, известных в данной области.

Оптические изомеры можно получить путем разделения рацемических смесей
25 в соответствии с обычными способами, например, путем образования диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания, или образования ковалентных диастереомеров. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуоилвинная и камфорсульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные
30 диастереомеры на основе их физических и/или химических различий с помощью методов, известных в данной области, например, с помощью хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождают из разделенных диастереоизомерных солей. Другой способ разделения оптических изомеров включает использование хиральной

хроматографии (например, ВЭЖХ колонок с хиральной фазой), с обычной дериватизацией, оптимально выбранной для максимального разделения энантиомеров, или без нее. Подходящие ВЭЖХ колонки с хиральной фазой коммерчески доступны, в частности, такие колонки производит фирма Daicel, например, Chiracel OD и Chiracel OJ, например, среди многих других, обычно выбираемых. Также пригодны методы ферментативного разделения, с дериватизацией или без нее. Оптически активные соединения настоящего изобретения также можно получить с помощью хирального синтеза, используя оптически активные исходные вещества.

С целью разграничить друг от друга различные типы изомеров дается ссылка на правила IUPAC, раздел E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных стереоизомеров, или в виде любой смеси указанных стереоизомеров, например, (R)- или (S)- изомеров, в любом соотношении. Выделения отдельного стереоизомера, например, отдельного энантиомера или отдельного диастереомера, соединения настоящего изобретения достигают с помощью любого подходящего метода уровня техники, такого как, например, хроматография, в особенности хиральная хроматография.

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде N-оксидов, которые определяются тем, что по меньшей мере один атом азота соединений настоящего изобретения окислен. Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

Настоящее изобретение также охватывает пригодные формы соединений настоящего изобретения, такие как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли и/или продукты совместного осаждения.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде гидрата, или в виде сольвата, где соединения настоящего изобретения содержат полярные растворители, в частности воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в частности воды, может находиться в стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических сольватов, например, гидрата, возможны геми-(полу-), моно-,

сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты, соответственно. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты.

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в свободной форме, например, в виде свободного основания или в виде свободной кислоты, или в виде цвиттериона, или могут существовать в форме соли. Указанная соль может быть любой солью, либо органической, либо неорганической солью присоединения, в частности, любой фармацевтически приемлемой органической или неорганической солью присоединения, которую обычно используют в фармацевтике, или которую используют, например, для выделения или очистки соединений настоящего изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли присоединения неорганической или органической кислоты к соединению настоящего изобретения. Например, см. S. M. Berge и др. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения может представлять собой, например, соль присоединения кислоты к соединению настоящего изобретения, несущему атом азота, в цепи или в кольце, например, который является достаточно основным, такую как соль присоединения неорганической кислоты, или "минеральной кислоты", такой как, например, хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, сульфаминовая, бисерная, фосфорная или азотная кислота, или органической кислоты, такой как, например, муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксibenзоил)-бензойная, камфорная, коричневая, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памоевая, пектиновая, 3-фенилпропионовая, пивалевая, 2-гидроксиэтансульфоновая, итаконовая, трифторметансульфоновая, додецилсерная, этансульфоновая, бензолсульфоновая, *пара*-толуолсульфоновая, метансульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоновая, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогоптановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая или тиоциановая кислота.

Более того, другая подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения, которое является достаточно кислым, представляет собой соль щелочного металла, например, соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например, соль кальция, магния или стронция, или
 5 соль алюминия или цинка, или соль аммония, полученная из аммиака или из органического первичного, вторичного или третичного амина, содержащего от 1 до 20 атомов углерода, такого как этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол,
 10 трис(гидроксиметил)аминометан, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, 1,2-этилендиамин, N-метилпиперидин, N-метилглюкамин, N,N-диметилглюкамин, N-этилглюкамин, 1,6-гександиамин, глюкозамин, саркозин, сериол, 2-амино-1,3-пропандиол, 3-амино-1,2-пропандиол, 4-амино-1,2,3-бутантриол, или соль с четвертичным аммониевым ионом, содержащим от 1 до 20
 15 атомов углерода, таким как тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетра(*n*-пропил)аммоний, тетра(*n*-бутил)аммоний, N-бензил-N,N,N-триметиламмоний, холин или бензалконий.

Специалистам в данной области также понятно, что соли присоединения кислоты к заявленным соединениям можно получить по реакции соединений с
 20 подходящей неорганической или органической кислотой с помощью любого из ряда известных методов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов с кислыми соединениями настоящего изобретения получают по реакции соединений настоящего изобретения с подходящим основанием с помощью ряда известных методов.

25 Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений настоящего изобретения в виде отдельных солей или в виде любой смеси указанных солей в любом соотношении.

В настоящем тексте, в частности, в Экспериментальной части, в случае описания синтеза промежуточных соединений и примеров настоящего изобретения,
 30 когда соединение упоминается в виде солевой формы с соответствующим(-ей) основанием или кислотой, подразумевается, что точный стехиометрический состав указанной солевой формы, полученной с помощью соответствующего способа получения и/или очистки, является, в большинстве случаев, неизвестным.

Если не указано иное, суффиксы к химическим названиям или структурным формулам, относящимся к солям, такие как "гидрохлорид", "трифторацетат", "натриевая соль", или "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na⁺", например, означают солевую форму, стехиометрия которой точно не определена.

5 Это аналогично применимо к случаям, в которых промежуточные соединения синтеза или иллюстративные соединения или их соли были получены, с помощью описанных способов получения и/или очистки, в виде сольватов, таких как гидраты с (если он определенного типа) неизвестным стехиометрическим составом.

10 Более того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы, или полиморфы, соединений настоящего изобретения, либо в виде отдельных полиморфов, либо в виде смеси более чем одного полиморфа в любом соотношении.

15 Более того, настоящее изобретение также включает пролекарства соединений в соответствии с изобретением. Термин "пролекарства" в данном документе означает соединения, которые сами могут быть биологически активными или неактивными, но превращаются (например, метаболически или гидролитически) в соединения в соответствии с изобретением во время их нахождения в организме.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где
20 R¹ представляет собой H, метил, этил, 1-циклопропилметил, F, Cl или Br, где указанные метил, этил и 1-циклопропилметил необязательно замещены одним или несколькими атомами фтора.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где
25 R¹ представляет собой H, метил, F, Cl или Br, где указанный метил необязательно замещен одним или несколькими атомами фтора.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где
R¹ представляет собой H, метил, F или Cl, где указанный метил необязательно замещен одним или несколькими атомами фтора.

30 Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где R¹ представляет собой метил, F или Cl, где указанный метил необязательно замещен одним или несколькими атомами фтора.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где R¹ представляет собой F, Cl или метил.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где

R^1 представляет собой F или Cl.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где

R^1 представляет собой F.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где

5 R^1 представляет собой Cl.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^2 представляет собой

- H,
- 10 • галоген,
- -CN,
- -C(O)N(R^4)(R^5),
- -N(R^4)(R^5),
- -N(R^4)C(O) R^5 ,
- 15 • C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a} ,
которые являются одинаковыми или разными,
- C_3 - C_7 -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими
заместителями R^{2b} , которые являются одинаковыми или разными,
- -OC $_1$ - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a} ,
- 20 которые являются одинаковыми или разными,
- -OC $_3$ - C_7 -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими
заместителями R^{2b} , которые являются одинаковыми или разными,
- 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный
гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие
25 группы, которые независимо выбраны из N, NH, N(R^{2c}), O, S, SO и SO $_2$, и где
указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или
нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{2d} , которые являются
одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 4-6-членном
гетероциклоалкиле одна -CH $_2$ - группа, расположенная рядом с атомом азота, если
30 присутствует, заменена на -C(=O)- группу,
- 6-9-членный гетеробикалоалкил, где указанный 6-9-членный
гетеробикалоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие
группы, которые независимо выбраны из N, NH, N(R^{2c}), O, S, SO и SO $_2$, и где
указанный 6-9-членный гетеробикалоалкил необязательно замещен по одному или

нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 6-9-членном гетеробикарбонильном цикле одна $-CH_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-C(=O)-$ группу,

5 • фенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными, или

 • 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из группы, состоящей из S, N, NH, $N(R^{2c})$ и O, и где
10 указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 N, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

15 R^2 представляет собой

- галоген,
- $-CN$,
- $-CO_2H$,
- $-C(O)OR^5$,
- 20 • $-C(O)NH_2$,
- $-C(O)N(R^4)(R^5)$,
- NH_2 ,
- $-N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)C(O)R^5$,
- 25 • $-N(R^4)-C(O)OR^5$,
- C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или разными,

 • C_3-C_7 -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R^{2b} , которые являются одинаковыми или разными,

30 • 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^{2c})$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{2d} , которые являются

одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 4-6-членном гетероциклоалкиле одна $-\text{CH}_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-\text{C}(=\text{O})-$ группу,

- фенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными, или

- 6-членный гетероарил, где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 N, и где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^2 представляет собой

- H,
- галоген, в частности, F, Cl или Br.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где

R^2 представляет собой Cl или Br, в частности, Cl.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где

R^2 представляет собой Cl или Br, в частности, Br.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^2 представляет собой

- $-\text{CN}$,
- $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$,
- $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$,
- $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^2 представляет собой

- $-\text{CN}$,
- $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^2 представляет собой

- $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$,

- $-N(R^4)C(O)R^5$.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^2 представляет собой $-N(R^4)(R^5)$.

5 В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^2 представляет собой

- C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a} ,

которые являются одинаковыми или разными,

10 • C_3 - C_7 -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R^{2b} , которые являются одинаковыми или разными.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^2 представляет собой

15 • C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a} ,

которые являются одинаковыми или разными.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^2 представляет собой

20 • 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^{2c})$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{2d} , которые являются
25 одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 4-6-членном гетероциклоалкиле одна $-CH_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-C(=O)-$ группу.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

30 R^{2a} представляет собой

- C_3 - C_5 -циклоалкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{10} ,

которые являются одинаковыми или разными,

- F,
- Cl,

- OH,
- O(R⁶),
- -N(R⁴)(R⁵),
- 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или

5 гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, N(R⁷), O, S, SO и SO₂, и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R¹⁰, которые являются одинаковыми или разными.

10 В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^{2b} представляет собой C₁-C₄-алкил, Cl, F или OH, где указанный C₁-C₄-алкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R¹⁰, которые являются одинаковыми или разными.

15 В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^{2c} представляет собой C₁-C₄-алкил, C₃-C₅-циклоалкил, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵ или -SO₂R⁸, где указанные C₁-C₄-алкил и C₃-C₅-циклоалкил необязательно замещены по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R¹⁰, которые являются одинаковыми или разными.

20 В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^{2d} представляет собой C₁-C₄-алкил,

необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R¹⁰, которые являются одинаковыми или разными.

25 Предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где

R² представляет собой H, F, Cl, Br, CN, метил, этил, пропил, пропан-2-ил, 2-метилпропил, циклопропил, *трет*-бутил, бутан-2-ил, циклобутил, 2,2-диметилпропил, 3-метилбутан-2-ил, циклопентил, циклогексил, 1-циклопропилметил, 1-циклопропилэтил, 1-циклобутилметил, 1-(1-метилциклопропил)метил, диформметил, триформметил, метоксиметил, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксипропан-2-ил, фенил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 3-метилпиридин-4-ил, 6-метилпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-3-ил, 6-метилпиридин-2-ил, 5-метилпиридин-2-ил, 3-метилпиридин-2-ил, 2,5-диметилпиридин-4-ил, 4,6-диметилпиридин-3-ил,

30

3,5-диметилпиридин-2-ил, 3,6-диметилпиридин-2-ил, оксетан-3-ил, оксан-4-ил, (оксан-4-ил)метил, оксолан-2-ил, оксолан-3-ил, (оксолан-2-ил)метил, (оксолан-3-ил)метил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, 1-циклобутилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-циклобутилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-(2,2-дифторацетил)пиперидин-4-ил, 1-метансульфонилпирролидин-3-ил, N-этилкарбоксамид, N-(2,2-дифторэтил)карбоксамид, N-циклопропилкарбоксамид, N-(циклопропилметил)-карбоксамид, N-(циклопентилметил)-карбоксамид, N,N-диметилкарбоксамид, N-метил-N-этилкарбоксамид, N-циклопропил-N-метилкарбоксамид, N-(циклопропилметил)-N-метилкарбоксамид, азетидин-1-карбонил, пиперидин-1-карбонил, морфолин-4-карбонил, 4-метилпиперазин-1-карбонил, (2-фторфенил)карбоксамид, (2-фторфенил)-N-метилкарбоксамид, метиламино, этиламино, (пропан-2-ил)амино, циклопропиламино, циклобутиламино, циклопентиламино, (2,2-дифторэтил)амино, диметиламино, этил(метил)амино, циклопропил(метил)амино, (циклопропилметил)(метил)амино, циклопропил(этил)амино, (циклопропилметил)(этил)амино, циклобутил(метил)амино, циклобутил(этил)амино, циклопентил(метил)амино, N-ацетамид, 2,2-дифтор-N-ацетамид, N-оксан-4-карбоксамид, 2-метокси-N-ацетамид, 2-(диметиламино)-N-ацетамид и N-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамид.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^3 представляет собой

- C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{3a} , которые являются одинаковыми или разными,
- C_3 - C_7 -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R^{3b} , которые являются одинаковыми или разными,
- 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил присоединен через атом углерода и содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^{3c})$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{3d} , которые являются одинаковыми или разными.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^{3a} представляет собой

• C_3 - C_5 -циклоалкил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными,

- 5 • F,
- Cl,
- OH,
- $O(R^6)$,
- $-C(O)NH_2$,
- 10 • $-C(O)N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)(R^5)$,
- $-NH_2$,
- $-N(R^4)C(O)R^5$,
- $-N(R^4)-C(O)OR^5$,

15 • 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^7)$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными.

20 В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^{3b} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, Cl или F.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

25 R^{3c} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^8$, $-C(O)N(R^4)(R^5)$ или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^7)$, O и SO_2 ; и

где указанные C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^{3d} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, F или Cl.

Предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где

R^3 представляет собой этил, пропил, пропан-2-ил, 2-метилпропил, циклопропил, *трет*-бутил, бутан-2-ил, циклобутил, 2,2-диметилпропил, 3-метилбутан-2-ил, циклопентил, циклогексил, 1-циклопропилметил, 1-циклопропилэтил, 1-циклобутилметил, 1-(1-метилциклопропил)метил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, 1-метоксипропан-2-ил, (2S)-1-метоксипропан-2-ил, (2R)-1-метоксипропан-2-ил, 1-метоксибутан-2-ил, 1-гидроксибутан-2-ил, 1,3-диметоксипропан-2-ил, 1-гидроксипропан-2-ил, (2S)-гидроксипропан-2-ил, (2R)-гидроксипропан-2-ил, 2-(морфолин-4-ил)этил, 1-(морфолин-4-ил)пропан-2-ил, (2S)-1-(морфолин-4-ил)пропан-2-ил, (2R)-1-(морфолин-4-ил)пропан-2-ил, 4-(пропан-2-ил)морфолин-2-ил]метил, (4-циклопропилморфолин-2-ил)метил, (4-циклобутилморфолин-2-ил)метил, 4-(3,3,3-трифторпропил)морфолин-2-ил]метил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил, (оксолан-2-ил)метил, (оксолан-3-ил)метил, оксан-4-ил, (оксан-4-ил)метил, пирролидин-3-ил, 1-(2,2-дифторацетил)пирролидин-3-ил, (пирролидин-3-ил)метил, 1-(2,2-дифторацетил)пирролидин-3-ил]метил и 2,2,2-трифторэтил.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^4 представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный OH или 1 - 5 атомами фтора.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^4 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный OH или 1 - 5 атомами фтора.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где

R^4 представляет собой H.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^5 представляет собой

- C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{5a} , которые являются одинаковыми или разными,
- C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{5b} , которые являются одинаковыми или разными,

• $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n\text{-(4-6-членный гетероциклоалкил)}$, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из NH, N, $N(R^{5c})$, O, S, SO и SO_2 , и где необязательно в указанном 4-6-членном гетероциклоалкиле одна $-CH_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-C(=O)-$ группу, и где указанный $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n\text{-(4-6-членный гетероциклоалкил)}$ необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными;

• $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n\text{-фенил}$, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными, или

• $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n\text{-(5- или 6-членный гетероарил)}$, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из группы, состоящей из S, N, NH, $N(R^{5c})$ и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 N, и где указанный $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n\text{-(5- или 6-членный гетероарил)}$ необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^{5a} представляет собой OH, F, Cl, $C_3-C_5\text{-циклоалкил}$, $OC_1-C_4\text{-алкил}$, где указанные $C_3-C_5\text{-циклоалкил}$ и $OC_1-C_4\text{-алкил}$ необязательно замещены OH, 1 - 5 атомами фтора или фенилом, необязательно замещенным 1 - 3 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^{5b} представляет собой OH, F, Cl, $C_1-C_4\text{-алкил}$ или $OC_1-C_4\text{-алкил}$.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^{5c} представляет собой $C_1-C_4\text{-алкил}$.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^{5d} представляет собой OH, F, Cl, $C_1-C_4\text{-алкил}$ или $OC_1-C_4\text{-алкил}$.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^4 и R^5 могут быть соединены с образованием вместе с азотом, к которому R^4 и R^5 присоединены,

- 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно содержащего 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) независимо выбран(-а) из NH, N(R^{14}), O и SO₂, и где необязательно в указанном 4-6-членном гетероциклоалкиле одна -CH₂- группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на -C(=O)- группу, и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{13} , которые являются одинаковыми или разными.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^6 представляет собой C₁-C₆-алкил, -(C₁-C₃-алкил)_n-(C₃-C₅-циклоалкил) или -(C₁-C₃-алкил)_n-фенил, которые необязательно замещены по одному или нескольким атомам углерода одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, Cl, OH и -OC₁-C₄-алкила.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^7 представляет собой

- -C(O) R^{12} ,
- -C(O)OR¹²,
- C₁-C₆-алкил, или
- -(C₁-C₃-алкил)_n-(C₃-C₅-циклоалкил); и

где указанные C₁-C₆-алкил и -(C₁-C₃-алкил)_n-(C₃-C₅-циклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими атомами F.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^8 представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{13} , которые являются одинаковыми или разными;

R^9 представляет собой H или C₁-C₄-алкил.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^{10} представляет собой F, Cl, C_1 - C_4 -алкил или OC_1 - C_4 -алкил, где указанные C_1 - C_4 -алкил и OC_1 - C_4 -алкил необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

5 R^{11} представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил, и

R^{12} представляет собой C_1 - C_4 -алкил.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

10 R^{11} и R^{12} могут быть соединены с образованием вместе с азотом, к которому R^{11} и R^{12} присоединены, 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) выбран(-а) из NH, $N(R^{14})$ или O.

15 В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^{13} представляет собой F, Cl или C_1 - C_4 -алкил.

В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

R^{14} представляет собой C_1 - C_4 -алкил.

20 В соответствии с другим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где

n представляет собой 0.

25 В отдельном дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает комбинации двух или более вышеупомянутых вариантов осуществления.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

30 R^1 представляет собой H, C_1 - C_3 -алкил или галоген, где указанный C_1 - C_3 -алкил необязательно замещен одним или несколькими атомами фтора;

R^2 представляет собой

- H,
- галоген,
- -CN,

- $-\text{CO}_2\text{H}$,
- $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$,
- $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
- $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$,
- 5 • NH_2 ,
- $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$,
- $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,
- $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$,
- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a} ,
- 10 которые являются одинаковыми или разными,
- $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкил}$, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R^{2b} , которые являются одинаковыми или разными,
- $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a} ,
- которые являются одинаковыми или разными,
- 15 • $-\text{OC}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкил}$, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R^{2b} , которые являются одинаковыми или разными,
- 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $\text{N}(\text{R}^{2c})$, O, S, SO и SO_2 , и где
- 20 указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными,
- 5-6-членный гетероциклоалкенил, где указанный 5-6-членный гетероциклоалкенил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие
- 25 группы, которые независимо выбраны из N, NH, $\text{N}(\text{R}^{2c})$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 5-6-членный гетероциклоалкенил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными,
- 6-9-членный гетеробикалоалкил, где указанный 6-9-членный
- 30 гетеробикалоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $\text{N}(\text{R}^{2c})$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 6-9-членный гетеробикалоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными,

- фенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными, или

- 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из группы, состоящей из S, N, NH, $N(R^{2c})$ и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 N, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{2a} представляет собой

- C_3 - C_5 -циклоалкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными,

- F,

- Cl,

- OH,

- $O(R^6)$,

- $-N(R^4)(R^5)$,

- 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^7)$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными,

R^{2b} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, Cl, F или OH, где указанный C_1 - C_4 -алкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{2c} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$ или $-SO_2R^8$, где указанные C_1 - C_4 -алкил и C_3 - C_5 -циклоалкил необязательно замещены по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{2d} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

R^3 представляет собой

- C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{3a} , которые являются одинаковыми или разными,

- C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R^{3b} , которые являются одинаковыми или разными,

- 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил присоединен через атом углерода и содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^{3c})$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{3d} , которые являются одинаковыми или разными,

R^{3a} представляет собой

- C_3 - C_5 -циклоалкил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными,

- F,
- Cl,
- OH,
- $O(R^6)$,
- $-C(O)NH_2$,
- $-C(O)N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)(R^5)$,

- NH_2 ,
- $-N(R^4)C(O)R^5$,
- $-N(R^4)-C(O)OR^5$,

- 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^7)$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными,

R^{3b} представляет собой C_1 - C_3 -алкил, Cl или F;

R^{3c} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^8$ или $-C(O)N(R^4)(R^5)$; и где указанные C_1 - C_4 -алкил и C_3 - C_5 -циклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{3d} представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^4 представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил;

R^5 представляет собой

- C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{5a} , которые являются одинаковыми или разными,

- C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{5b} , которые являются одинаковыми или разными,

- $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n$ -фенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными, или

- $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n$ -(5- или 6-членный гетероарил), где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из группы, состоящей из S, N, NH, $N(R^{5c})$ и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 N, и где указанный $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n$ -(5- или 6-членный гетероарил) необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными;

или

R^4 и R^5 могут быть соединены с образованием вместе с азотом, к которому R^4 и R^5 присоединены,

- 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно содержащего 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) независимо выбран(-а) из NH, $N(R^{14})$ и O, и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{13} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{5a} представляет собой OH, F, Cl, C_3 - C_5 -циклоалкил, OC_1 - C_4 -алкил, где указанные C_3 - C_5 -циклоалкил и OC_1 - C_4 -алкил необязательно замещены OH, 1 - 5 атомами фтора или фенилом, необязательно замещенным 1 - 3 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{5b} представляет собой OH, F, Cl, C_1 - C_4 -алкил или OC_1 - C_4 -алкил;

R^{5c} представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^{5d} представляет собой OH, F, Cl, C_1 - C_4 -алкил или OC_1 - C_4 -алкил;

R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n$ -(C_3 - C_5 -циклоалкил) или $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n$ -фенил;

R^7 представляет собой

- $-C(O)R^{12}$,

- $-C(O)OR^{12}$,

- C_1 - C_6 -алкил, или
- $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n-(C_3-C_5\text{-циклоалкил})$; и

где указанные C_1 - C_6 -алкил и $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n-(C_3-C_5\text{-циклоалкил})$ необязательно замещены одним или несколькими атомами фтора;

5 R^8 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{13} , которые являются одинаковыми или разными;

R^9 представляет собой H или C_1 - C_3 -алкил;

или

10 R^8 и R^9 могут быть соединены с образованием вместе с азотом, к которому R^8 и R^9 присоединены, 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) выбран(-а) из NH, $N(R^{14})$ или O;

15 R^{10} представляет собой F, Cl, C_1 - C_3 -алкил или OC_1 - C_3 -алкил;

R^{11} представляет собой H или C_1 - C_3 -алкил;

R^{12} представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

или

20 R^{11} и R^{12} могут быть соединены с образованием вместе с азотом, к которому R^{11} и R^{12} присоединены, 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) выбран(-а) из NH, $N(R^{14})$ или O;

R^{13} представляет собой F, Cl или C_1 - C_3 -алкил;

25 R^{14} представляет собой C_1 - C_3 -алкил;

n представляет собой 0;

и их стереоизомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано
30 выше, в которой:

R^1 представляет собой H, F, Cl, Br или метил;

R^2 представляет собой

- H,
- Br,

- -CN,
- -CO₂H,
- -C(O)OR⁵,
- -C(O)N(R⁴)(R⁵),
- 5 • NH₂,
- -N(R⁴)(R⁵),
- -N(R⁴)C(O)R⁵,
- -N(R⁴)-C(O)OR⁵,
- C₁-C₄-алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a},
- 10 которые являются одинаковыми или разными,
- C₃-C₆-циклоалкил,
- 5-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 5-6-членный гетероциклоалкил содержит 1 гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) независимо выбран(-а) из NH, N(R^{2c}) или O,
- 15 • 5-6-членный гетероциклоалкенил, где указанный 5-6-членный гетероциклоалкенил содержит 1 гетероатомсодержащую группу N(R^{2c}),
- фенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2d}, которые являются одинаковыми или разными, или
- 6-членный гетероарил, содержащий 1 N и необязательно замещенный 1
- 20 заместителем R^{2d};
- R^{2a} представляет собой
- F,
- OH,
- O(R⁶),
- 25 • N(R⁴)(R⁵),
- 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 атом O;
- R^{2c} представляет собой метил, циклобутил, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵ или -SO₂R⁸;
- R^{2d} представляет собой метил;
- R³ представляет собой
- 30 • C₁-C₅-алкил, необязательно замещенный 1 заместителем R^{3a},
- C₄-C₅-циклоалкил,

• 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил присоединен через атом углерода и содержит 1 гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) выбран(-а) из NH, N(R^{3c}) или O,

R^{3a} представляет собой

• циклопропил,

• OH,

• O(R⁶),

• -C(O)N(R⁴)(R⁵),

• -N(R⁴)(R⁵),

• NH₂,

• -N(R⁴)-C(O)OR⁵,

• 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, N(R⁷) или O,

R^{3c} представляет собой метил, циклобутил, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁸, -C(O)N(R⁴)(R⁵);

R⁴ представляет собой H или метил;

R⁵ представляет собой

• C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1 - 2 заместителями R^{5a},

которые являются одинаковыми или разными,

• C₃-C₅-циклоалкил,

• фенил, необязательно замещенный 1 заместителем R^{5d}, или

• 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N или NH;

или

R⁴ и R⁵ могут быть соединены с образованием вместе с азотом, к которому R⁴ и R⁵ присоединены,

• 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно содержащего 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) независимо выбран(-а) из N(R¹⁴) или O;

R^{5a} представляет собой OH, F, циклопропил или метокси, где указанный метокси необязательно замещен фенилом;

R^{5d} представляет собой F;

R⁶ представляет собой метил или CH₂-фенил;

R^7 представляет собой

- $-C(O)R^{12}$,
- $-C(O)OR^{12}$,
- C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 атомами F, или
- C_3 - C_4 -циклоалкил;

R^8 представляет собой

- C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный по одному атому углерода 1 - 3 заместителями R^{13} ;

R^{12} представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^{13} представляет собой F;

R^{14} представляет собой метил;

n представляет собой 0;

и их стереоизомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

Настоящее изобретение охватывает любые подкомбинации соединений общей формулы (I), как указано выше, в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения.

Настоящее изобретение охватывает способы получения соединений настоящего изобретения общей формулы (I), где указанные способы включают стадии, как описано в данном документе в разделе "Экспериментальная часть".

Соединения в соответствии с изобретением общей формулы (I) можно получить в соответствии со следующими Схемами 1 - 14. Схемы и методики, описанные ниже, иллюстрируют пути синтеза соединений общей формулы (I) изобретения и не предназначены для ограничения. Специалисту в данной области ясно, что порядок превращений, приведенный в качестве примера на Схемах 1 - 14, можно модифицировать различными путями. Таким образом, порядок превращений, приведенный в качестве примера на этих схемах, не предназначен для ограничения. Кроме того, до и/или после приведенных в качестве примеров превращений можно выполнить взаимопревращение любых из заместителей R^1 , R^2 или R^3 . Эти модификации могут быть такими, как введение защитных групп, отщепление/расщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, металлирование, замещение или другие реакции, известные специалисту в данной области. Эти превращения включают превращения, которые вводят функциональность, которая позволяет обеспечить дальнейшее взаимопревращение заместителей. Подходящие защитные группы и

методы их введения и отщепления/расщепления хорошо известны специалисту в данной области. Конкретные примеры описаны в последующих параграфах.

Исходные вещества являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены в соответствии с методиками, доступными из открытых источников, что ясно специалисту в данной области. Конкретные примеры описаны в Экспериментальной части.

Двенадцать путей синтеза соединений общей формулы (I) описаны на Схемах 1 - 14.

Синтез соединений общей формулы (I) настоящего изобретения

Соединения общей формулы (I) со значениями R^1 , R^2 или R^3 согласно определению для общей формулы (I), можно синтезировать в соответствии с общей методикой, изображенной на Схеме 1, исходя из синтонов формулы (II) с помощью методов, известных специалистам в данной области.

Реакция сопряжённого присоединения первичного амина общей формулы (II) или его соли с алкилакрилатом (например, этилакрилатом) общей формулы (III) в протонном растворителе (таком как этанол) при температурах между 0 °C и 50 °C, с последующей реакцией амидирования с использованием диалкилоксалата (например, диметилоксалата, где ALK = метил; или диэтилоксалат, где ALK = этил) общей формулы (IV) в присутствии основания (такого как этилат натрия) при температурах типично между к.т. и 100 °C, и затем реакцией циклизации Дикмана в водной кислой среде (типично с использованием хлористоводородной кислоты) при температурах между к.т. и 100 °C в одnoreакторном способе дает циклические сложные β-кетоефиры общей формулы (V).

Циклоконденсация соединения общей формулы (V) с 5-амино-1H-пиразолом общей формулы (VI) в ледяной уксусной кислоте при температурах между к.т. и 140 °C (типично при 120 °C) дает соединения общей формулы (VII). Хемоселективное N-алкилирование соединения общей формулы (VII) алкилгалогенацетатом (таким как этилбромацетат или *трет*-бутилбромацетат) общей формулы (VIII) в присутствии основания (такого как карбонат калия) и апротонного растворителя (такого как ацетонитрил или ДМФА) при температурах между к.т. и 120 °C (типично 100 °C) дает сложноэфирное соединение общей формулы (IX).

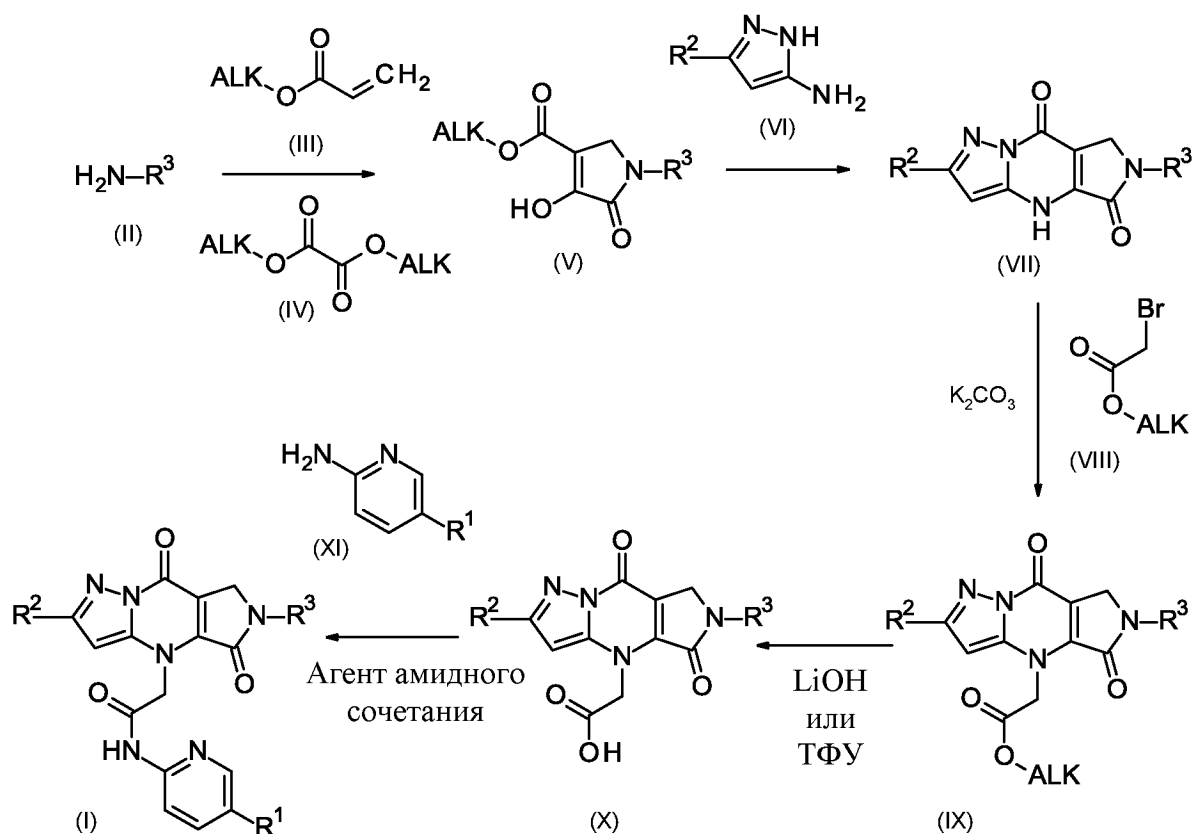
Омыление сложноэфирной группы соединения общей формулы (IX), где ALK = Me или Et, в подходящем растворителе или смеси растворителей (например,

метаноле, этаноле или тетрагидрофуране) с добавлением водного раствора гидроксида щелочного металла (например, гидроксида лития или гидроксида натрия) при температурах между 10 °С и 80 °С дает соответствующую карбоновую кислоту общей формулы (X) после обработки реакционной смеси кислотой (например, водным раствором хлористоводородной кислоты). Омыление сложноэфирной группы соединения общей формулы (IX), где $ALK = tBu$, в кислой среде, например, в дихлорметане и трифторуксусной кислоте, при температурах между 0 °С и 30 °С также дает соответствующую карбоновую кислоту общей формулы (X) после концентрирования реакционной смеси.

Карбоновую кислоту формулы (X) можно подвергнуть реакции с первичным амином общей формулы (XI) с помощью методов, известных специалистам в данной области, с получением соединений общей формулы (I). Реакция протекает благодаря тому, что, например, карбоновую кислоту формулы (X) активируют реагентами, такими как дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (EDCI), N-гидроксibenзотриазол (HOBT), гексафторфосфат N-[(диметиламино)-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]-N-метилметанаминия (HATU) или пропилфосфоновый ангидрид (T3P). Например, реакция с использованием HATU протекает в инертном растворителе (таком как N,N-диметилформамид, дихлорметан, ТГФ или диметилсульфоксид) в присутствии подходящего 2-аминопиридина общей формулы (XI) и третичного амина (такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин) при температурах между -30 °С и +80 °С.

Также можно превратить карбоновую кислоту общей формулы (X) в соответствующий хлорангидрид карбоновой кислоты с помощью хлорангидрида неорганической кислоты (такого как пентахлорид фосфора, трихлорид фосфора или тионилхлорид) или хлорангидрида органической кислоты (такого как оксалилхлорид), и затем в целевые соединения общей формулы (I) в пиридине или инертном растворителе (таком как N,N-диметилформамид) в присутствии подходящего 2-аминопиридина общей формулы (XI) и третичного амина (например, триметиламина или диизопропилэтиламина) при температурах между -30 °С и +80 °С.

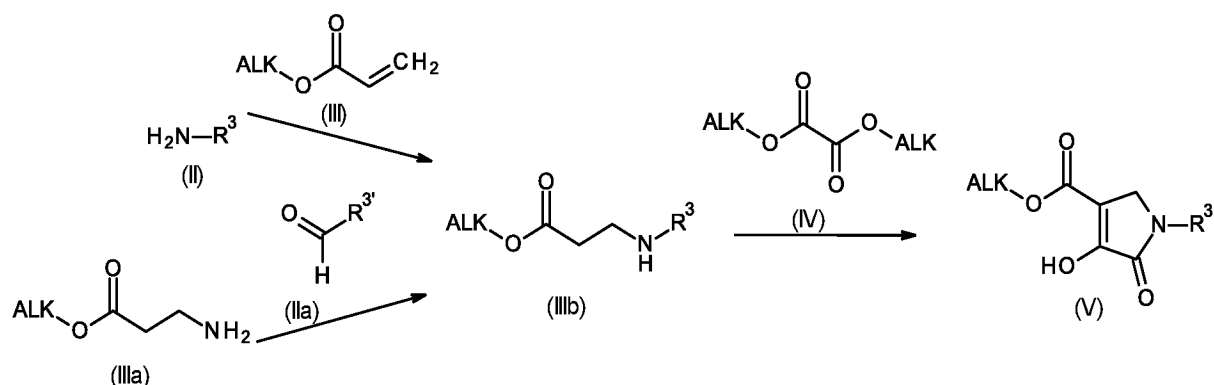
Схема 1



Альтернативно, циклические сложные β -кетозэфиры общей формулы (V) можно получить постадийно путем получения и выделения аминозамещенного сложного эфира бета-аланина (IIIb) и последующей его реакции с диалкилоксалатом общей формулы (IV) в присутствии основания (такого как этилат натрия) при температурах между к.т. и 100 °С, необязательно с последующей циклизацией Дикмана в водной кислой среде (типично, с использованием хлористоводородной кислоты) при температурах между к.т. и 100 °С, как изображено на Схеме 1a.

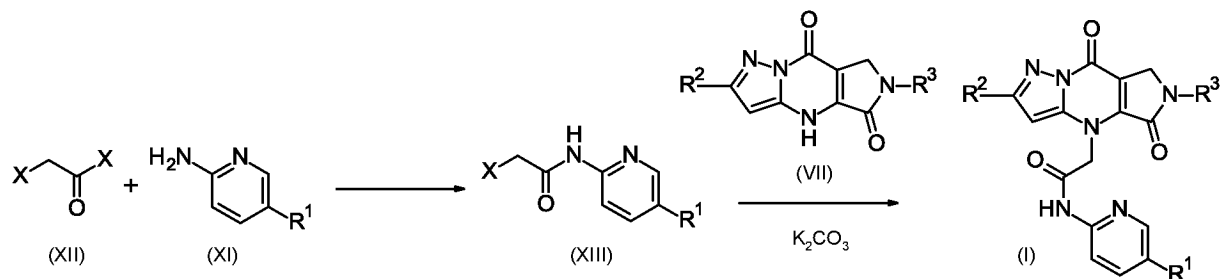
Сложный эфир аминозамещенного бета-аланина (IIIb) можно получить либо с помощью реакции присоединения по Михаэлю первичного амина общей формулы (II) или его соли с алкилакрилатом общей формулы (III) при температурах между 0 °С и 50 °С, либо по реакции восстановительного аминирования сложного эфира бета-аланина или его соли общей формулы (IIIa) с подходящим альдегидом общей формулы (IIa) в присутствии восстановителя, подобного, например, цианоборогидриду натрия, в смеси протонных растворителей, такой как дихлорметан/метанол/уксусная кислота, при температурах в диапазоне от к.т. до 50°С, где R^3 означает $CH_2-R^{3'}$.

Схема 1а



В альтернативном подходе, изложенном на Схеме 2, соединения общей формулы (XIII) можно получить по реакции подходящего 2-аминопиридина общей формулы (XI) с α-галоген-галогенацетатами общей формулы (XII) в подходящем растворителе (таком как дихлорметан) в присутствии органического основания (например, триметиламина или диизопропилэтиламина) при температурах между 5 °C и 30 °C. Хемоселективное N-алкилирование соединения общей формулы (VII) галогенацетамидом общей формулы (XIII) в присутствии основания (такого как карбонат калия) и апротонного растворителя (такого как ацетонитрил или ДМФА) при температурах между к.т. и 120 °C (типично 100 °C) дает соединения общей формулы (I).

Схема 2



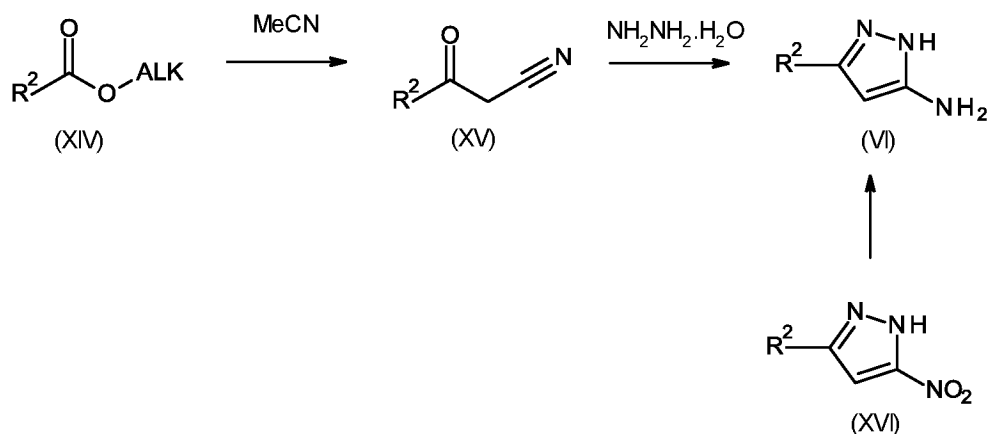
Исходные вещества общей формулы (II) являются либо коммерчески доступными, либо могут быть синтезированы с помощью методов, известных специалистам в данной области, из соответствующего спирта. Например, активирование соответствующего спирта *n*-толуолсульфонилхлоридом в присутствии основания (такого как триэтиламин) в подходящем растворителе (например, дихлорметане) с последующей реакцией замещения с азидом натрия в подходящем растворителе (например, N,N-диметилформамиде) дает эквивалентный азид, который затем можно подвергнуть восстановлению водородом в присутствии палладиевого катализатора в растворителях, подобных этанолу, этилацетату или их

смесям, с получением целевого амина общей формулы (II). В альтернативном подходе, фталимид-защищенный амин может быть введен с помощью реакции по Мицунобу соответствующего спирта с фталимидом в присутствии основания (такого как триметиламин) и азодикарбоксилата (например, диэтил азодикарбоксилата) в подходящем растворителе (например, тетрагидрофуране) при температурах между 0 °С и к.т. Отщепление фталимидной защитной группы моногидратом гидразина в этаноле при температурах между 60 °С и 90 °С затем дает целевой амин общей формулы (II).

5-Амино-1Н-пиразольные исходные вещества общей формулы (VI) являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены с помощью методов, известных специалистам в данной области, как изображено на Схеме 3. 5-Амино-1Н-пиразолы общей формулы (VI) можно получить из синтонов формулы (XIV). Добавление ацетонитрильного реагента к алкиловым сложным эфирам общей формулы (XIV) в апротонных растворителях (например, тетрагидрофуране или ацетонитриле) в присутствии основания (такого как гидрид натрия или *трет*-бутилат калия) при температурах между 0 °С и 80 °С дает соединения общей формулы (XV). Циклизация соединения общей формулы (XV) с моногидратом гидразина в этаноле при температурах между 60 °С и 90 °С дает целевой 5-амино-1Н-пиразол общей формулы (VI).

Альтернативно, 5-нитро-1Н-пиразолы общей формулы (XVI) можно восстановить газообразным водородом в присутствии палладиевого катализатора в растворителях, подобных этанолу, этилацетату или их смесям, с получением целевых 5-амин-1Н-пиразолов общей формулы (VI).

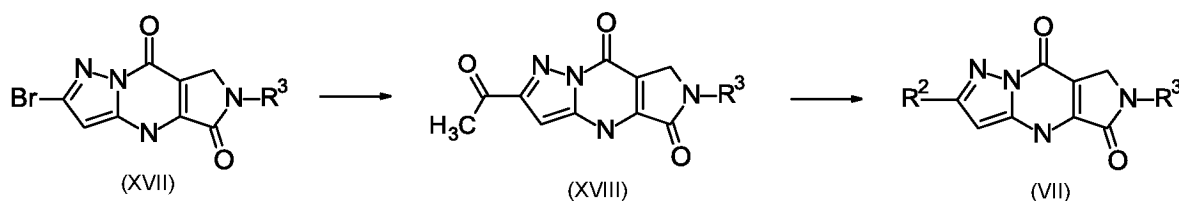
Схема 3



Соединения общей формулы (VII), со значениями R^2 и R^3 согласно определению для общей формулы (I), можно синтезировать из соединений общей

формулы (XVII), где R^2 = бромид, в соответствии с общей методикой, изображенной на Схеме 4, с помощью методов, известных специалистам в данной области. Реакция Стилла соединений общей формулы (XVII), где R^2 = бромид, с трибутил(1-этоксивинил)станнаном в подходящем растворителе (например, толуоле) в присутствии основания (такого как карбонат калия или цезия) и катализатора (например, тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0)) при температурах между 40 °С и 110 °С дает кетон общей формулы (XVIII). Последующая обработка реактивом Гриньяра (например, бромидом метилмагния) в подходящем растворителе (таком как тетрагидрофуран) при температурах между 0 °С и к.т. дает промежуточные соединения общей формулы (VII), где R^2 означает третичную спиртовую группу.

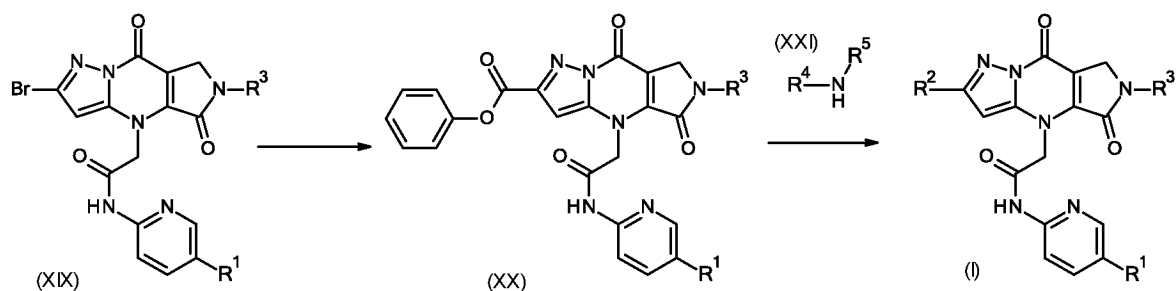
Схема 4



На Схеме 4, общая формула (VII) представляет промежуточные соединения, где R^2 означает третичную спиртовую группу.

Соединения общей формулы (I) со значениями R^1 - R^3 согласно определению для общей формулы (I) можно синтезировать в соответствии с общей методикой, изображенной на Схеме 5, исходя из соединений общей формулы (XIX), где R^2 = бромид, с помощью методов, известных специалистам в данной области. Соединения общей формулы (XX) можно получить из бромидов общей формулы (XIX) по реакции с фенилформиатом в подходящем растворителе (например, ацетонитриле или N,N-диметилформамиде) в присутствии основания (такого как триметиламин или диизопропилэтиламин) и смеси катализатор-лиганд (например, ацетат палладия(II)/тетрафторборат три-*трет*-бутилфосфония) с помощью термического нагревания или нагревания микроволновым излучением до температур между 40 °С и 110 °С. Сложные фениловые эфиры общей формулы (XX) можно превратить в соответствующий амид общей формулы (I) (где R^2 = $-C(O)N(R^4)(R^5)$) по реакции с аминами общей формулы (XXI) в подходящем апротонном растворителе (таком как ацетонитрил или N,N-диметилформамид) при температурах между 0 °С и 80 °С.

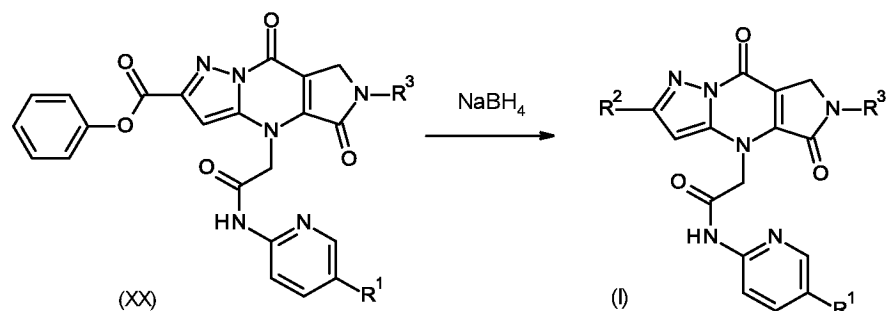
Схема 5



На Схеме 5, общая формула (XXI) представляет $\text{H-N(R}^4\text{)(R}^5\text{)}$ и в общей формуле (I) R^2 представляет собой $-\text{C(O)N(R}^4\text{)(R}^5\text{)}$.

Кроме того, как изображено на Схеме 6, сложные фенильные эфиры общей формулы (XX) можно подвергнуть реакции с подходящим восстановителем (например, борогидридом натрия) в апротонном растворителе (таком как тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид) или смеси таких растворителей при температурах между $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ с получением спиртовых соединений общей формулы (I), где $\text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{OH}$.

Схема 6

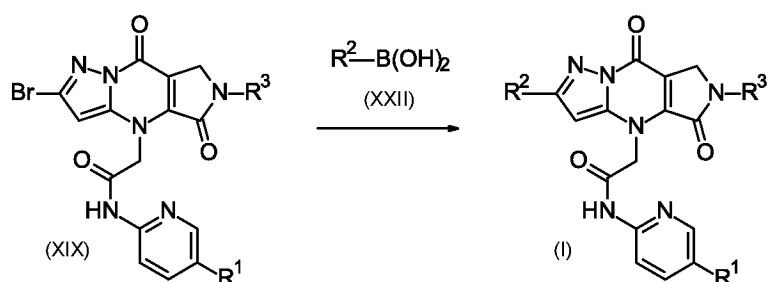


На Схеме 6 в общей формуле (I) R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$.

Соединения общей формулы (XIX), где $\text{R}^2 = \text{бромид}$, также можно подвергнуть превращению с образованием новых соединений общей формулы (I) с помощью методов, известных специалистам в данной области, как проиллюстрировано на Схеме 7. Соединения общей формулы (XIX), где $\text{R}^2 = \text{бромид}$, подвергают реакции с бороновыми кислотами общей формулы (XXII), где $\text{R}^2 = \text{необязательно замещенный фенил или 5-6-членный гетероарил}$, в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксане или N,N-диметилформамиде), в присутствии основания (такого как карбонат калия или цезия) и катализатора (например, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) или тетракис(трифенилфосфин)-палладия(0)) с помощью термического нагревания или нагревания микроволновым излучением до температур между $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $110\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Альтернативно в данной реакции можно использовать соответствующий сложный пинаколовый эфир бороновой кислоты.

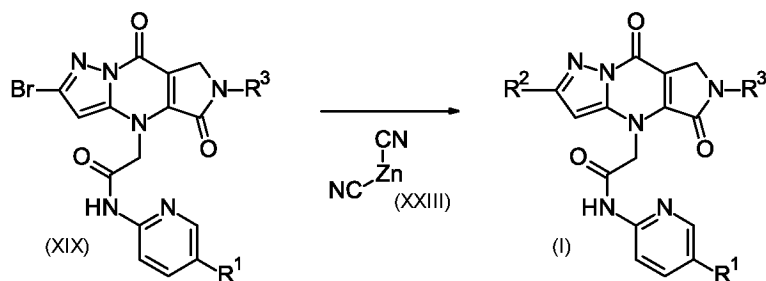
Схема 7



На Схеме 7 в общей формуле (I) R^2 представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил.

Соединения общей формулы (I), где $R^2 = \text{CN}$, можно получить из бромида общей формулы (XIX) по реакции с цианидом цинка в подходящем растворителе (таком как N,N-диметилацетамид) в присутствии катализатора (например, трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0)) и лиганда (такого как 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен) при температурах между 80 °C и 140 °C, как показано на Схеме 8.

Схема 8

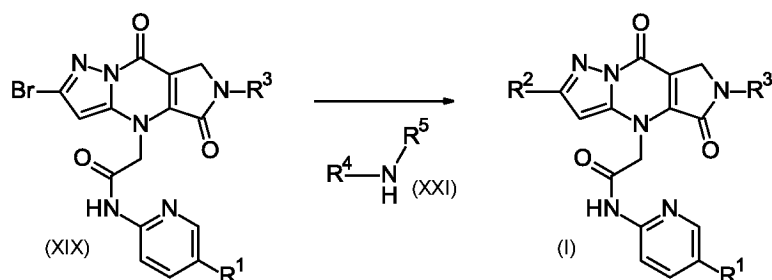


На Схеме 8 в общей формуле (I) R^2 представляет собой CN.

Соединения общей формулы (I), где $R^2 = -\text{N}(R^4)(R^5)$, можно получить из бромидов общей формулы (XIX) с помощью реакции в условиях Бухвальда-Хартвига, как показано на Схеме 9. Например, бромид общей формулы (XIX) можно подвергнуть реакции с амином общей формулы (XXI), где $R^2 = -\text{N}(R^4)(R^5)$, в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан или толуол) в присутствии основания (например, бис(триметилсилил)амида лития или *трет*-бутилата натрия), катализатора (например, бис(дибензилиденацетон)палладия(0) или метансульфоната [(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)) и лиганда (такого как 2-(ди-

трет-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенил или 1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен) при температурах между 40 °С и 110 °С.

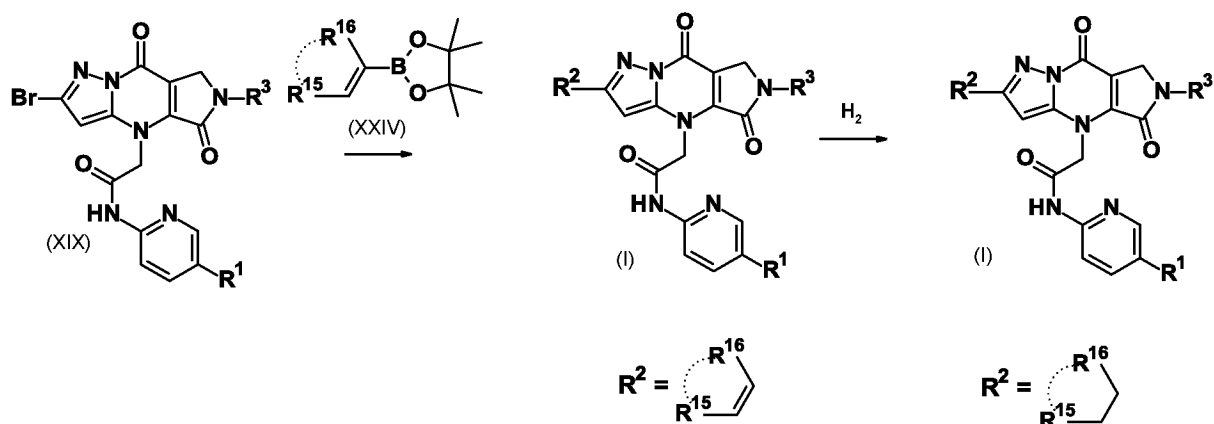
Схема 9



На Схеме 9 общая формула (XXI) представляет $\text{H}-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ и в общей формуле (I) R^2 означает $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$.

На Схеме 10 изображено, что бромиды общей формулы (XIX) можно подвергнуть реакции с гетероциклоалкенил- или гетеробифициклоалкенил-бороновыми кислотами или сложными эфирами бороновых кислот [для иллюстрации показан диоксaborолан общей формулы (XXIV)] в условиях, изложенных на Схеме 7, с получением соединений общей формулы (I), где R^{15} и R^{16} вместе образуют необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклоалкенильный или 6-9-членный гетеробифициклоалкенильный фрагмент. Более того, соединения общей формулы (I), где R^{15} и R^{16} вместе образуют 5-6-членный гетероциклоалкенильный или 6-9-членный гетеробифициклоалкенильный фрагмент, можно восстановить в подходящем растворителе (таком как этанол или этилацетат или их смеси) в присутствии катализатора (такого как палладий на угле) в атмосфере газообразного водорода при к.т. до новых соединений общей формулы (I), где R^{15} и R^{16} вместе образуют необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклоалкильный или 6-9-членный гетеробифициклоалкильный фрагмент.

Схема 10



R^{15} и R^{16} вместе образуют 5-6-членный гетероциклоалкенильный или 6-9-членный гетеробифциклоалкенильный фрагмент

R^{15} и R^{16} вместе образуют 5-6-членный гетероциклоалкильный или 6-9-членный гетеробифциклоалкильный фрагмент

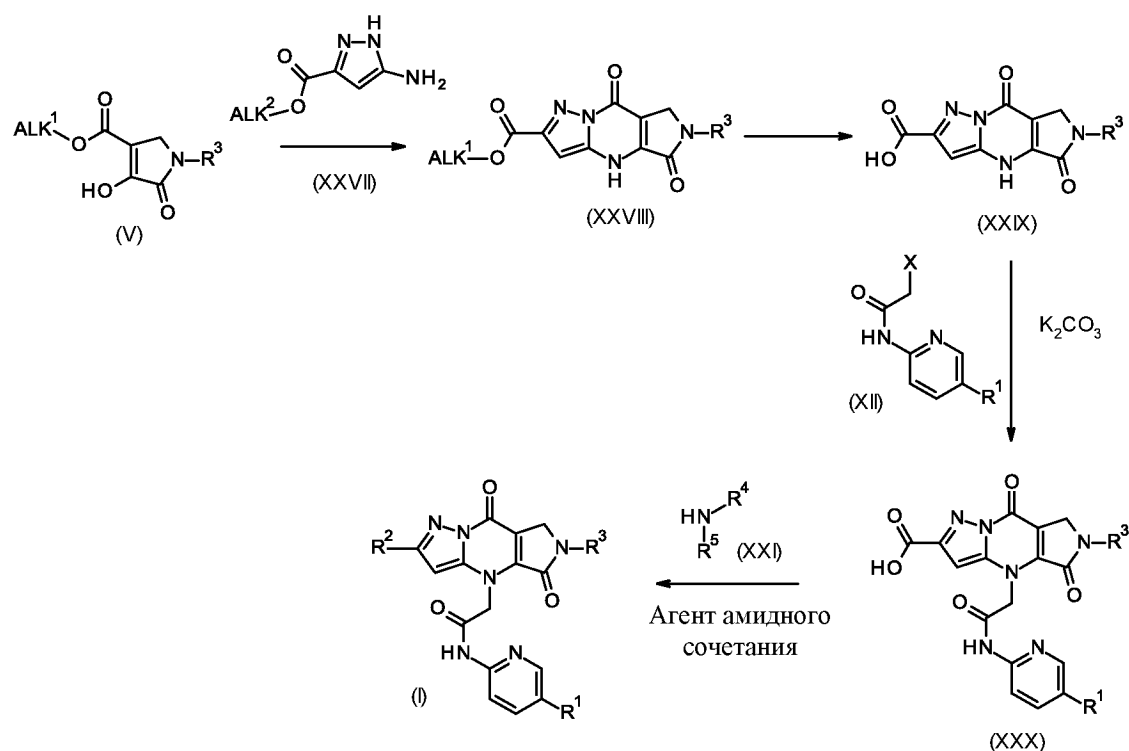
На Схеме 10 в общей формуле (I) R^2 представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклоалкенил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный 6-9-членный гетеробифциклоалкил.

Соединения общей формулы (I), где $R^2 = C(O)N(R^4)(R^5)$, также можно синтезировать путем, изложенным на Схеме 11. Циклоконденсация соединения общей формулы (V), где $ALK^1 = C_1-C_6$ -алкил (например, метил или этил), с 5-амино-1Н-пиразолом общей формулы (XXVII), где $ALK^2 = C_1-C_6$ -алкил, в ледяной уксусной кислоте при температурах между к.т. и $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ (типично при $120\text{ }^{\circ}\text{C}$) дает соединения общей формулы (XXVIII). Омыление сложноэфирной группы соединения общей формулы (XXVIII) в подходящем растворителе или смеси растворителей (например, метаноле, этаноле или тетрагидрофуране) с добавлением водного раствора гидроксида щелочного металла (например, гидроксида лития или гидроксида натрия) при температурах между $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, дает соответствующую карбоновую кислоту общей формулы (XXIX) после обработки реакционной смеси кислотой (например, водным раствором хлористоводородной кислоты). Региоселективное N-алкилирование соединения общей формулы (XXIX) алкилгалогенацетатом общей формулы (XII) в присутствии основания (такого как карбонат калия) и апротонного растворителя (такого как ацетонитрил или ДМФА) при температурах между к.т. и $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ (типично $100\text{ }^{\circ}\text{C}$) дает карбоновые кислоты - промежуточные соединения общей формулы (XXX). Карбоновую кислоту формулы (XXX) можно подвергнуть реакции с первичным или вторичным амином общей

формулы (XXI) с помощью ранее описанных методов с получением соединений общей формулы (I).

В более широком смысле, приведенную последовательность реакций можно модифицировать таким образом, что карбоновые кислоты - соединения общей формулы (XXIX) можно сначала подвергнуть реакции с первичным или вторичным амином общей формулы (XXI) в условиях образования амида, и затем проводить реакцию с алкилгалогенацетатом общей формулы (XII) в присутствии основания с получением соединений общей формулы (I).

Схема 11

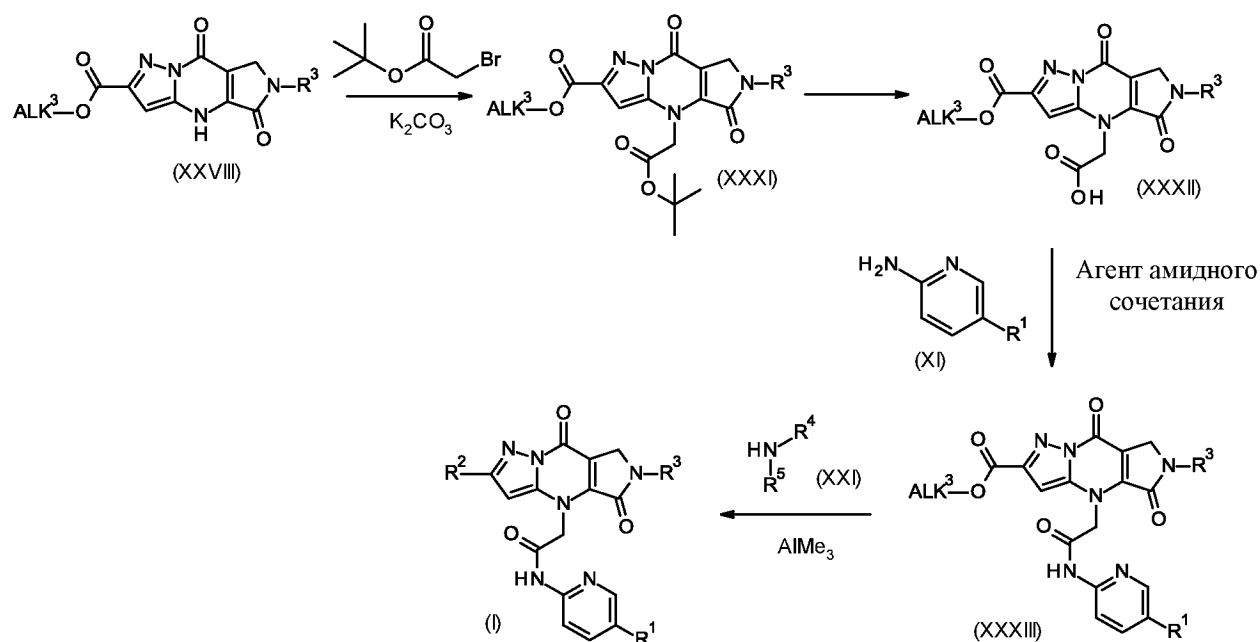


На Схеме 11 в общей формуле (I) R^2 представляет собой $-C(O)N(R^4)(R^5)$ и $ALK^{1,2}$ представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

На Схеме 12 показана альтернативная стратегия синтеза соединений общей формулы (I), где $R^2 = C(O)N(R^4)(R^5)$. N-алкилирование соединения общей формулы (XXVIII) *tert*-бутил бромацетатом в присутствии основания (такого как карбонат калия) и апротонного растворителя (такого как ацетонитрил или ДМФА) при температурах между к.т. и $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ (типично $100\text{ }^{\circ}\text{C}$) дает сложноэфирное соединение общей формулы (XXXI). Омыление сложноэфирной группы соединения общей формулы (XXXI) в кислой среде, например, в дихлорметане и трифторуксусной кислоте, при температурах между $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ дает соответствующую карбоновую кислоту общей формулы (XXXII) после

концентрирования реакционной смеси. Карбоновую кислоту общей формулы (XXXII) можно подвергнуть реакции с 2-аминопиридином общей формулы (XI) с помощью ранее изложенных методов с получением соединений общей формулы (XXXIII). Реакция с первичными или вторичными аминами общей формулы (XXI) в подходящем растворителе (например, 1,2-дихлорэтано или толуоле) в присутствии триметиалюминия с помощью термического нагревания или нагревания микроволновым излучением до температур между 50 °C и 120 °C дает соответствующее соединение общей формулы (I), где $R^2 = -C(O)N(R^4)(R^5)$ и $ALK^3 = C_1-C_6$ -алкил.

Схема 12

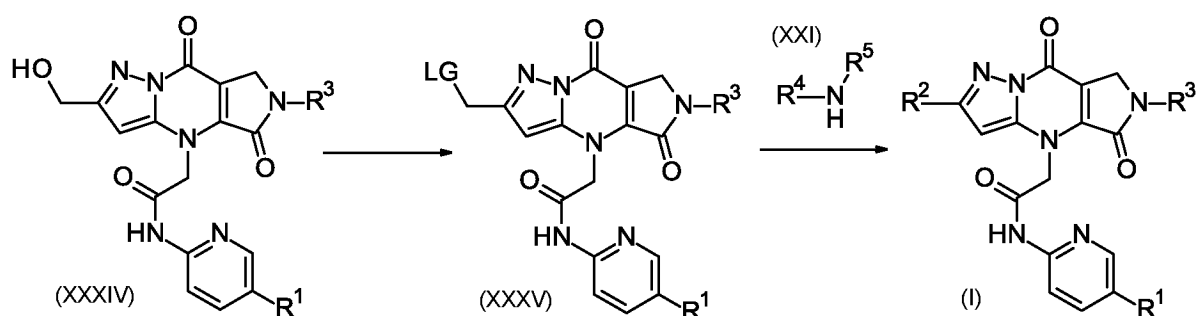


На Схеме 12 в общей формуле (I) R^2 представляет собой $-C(O)N(R^4)(R^5)$ и ALK^3 представляет собой C_1-C_6 -алкил.

Соединения общей формулы (I) дополнительно можно подвергнуть превращению с образованием новых соединений общей формулы (I) с помощью методов, известных специалистам в данной области, как проиллюстрировано на Схеме 13. Спирты общей формулы (XXXIV) можно активировать путем введения подходящей уходящей группы (LG), например, галогенида (такого как хлор, бром или йод) или метансульфонилокси, *n*-толуолсульфонилокси или трифторметансульфонилокси, с помощью методов, известных специалистам в данной области. Например, путем добавления тионилхлорида, CBr_4/PPh_3 , I_2/PPh_3 , метансульфонилхлорида, *n*-толуолсульфонилхлорида или трифторметансульфонового ангидрида в подходящем растворителе (например,

дихлорметане) и в присутствии основания (такого как N,N-диизопропиламин, триэтиламин или имидазол) при температурах между 0 °C и 100 °C получают соединения общей формулы (XXXV). Реакция замещения уходящей группы (LG) соединений общей формулы (XXXV) с аминами общей формулы (XXI) в подходящем растворителе (например, дихлорметане, ацетонитриле или N,N-диметилформамиде) в присутствии основания (такого как карбонат калия, карбонат цезия, N,N-диизопропиламин или триэтиламин) при температурах между 0 °C и 120 °C дает соединения общей формулы (I), где R^2 означает $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$.

Схема 13

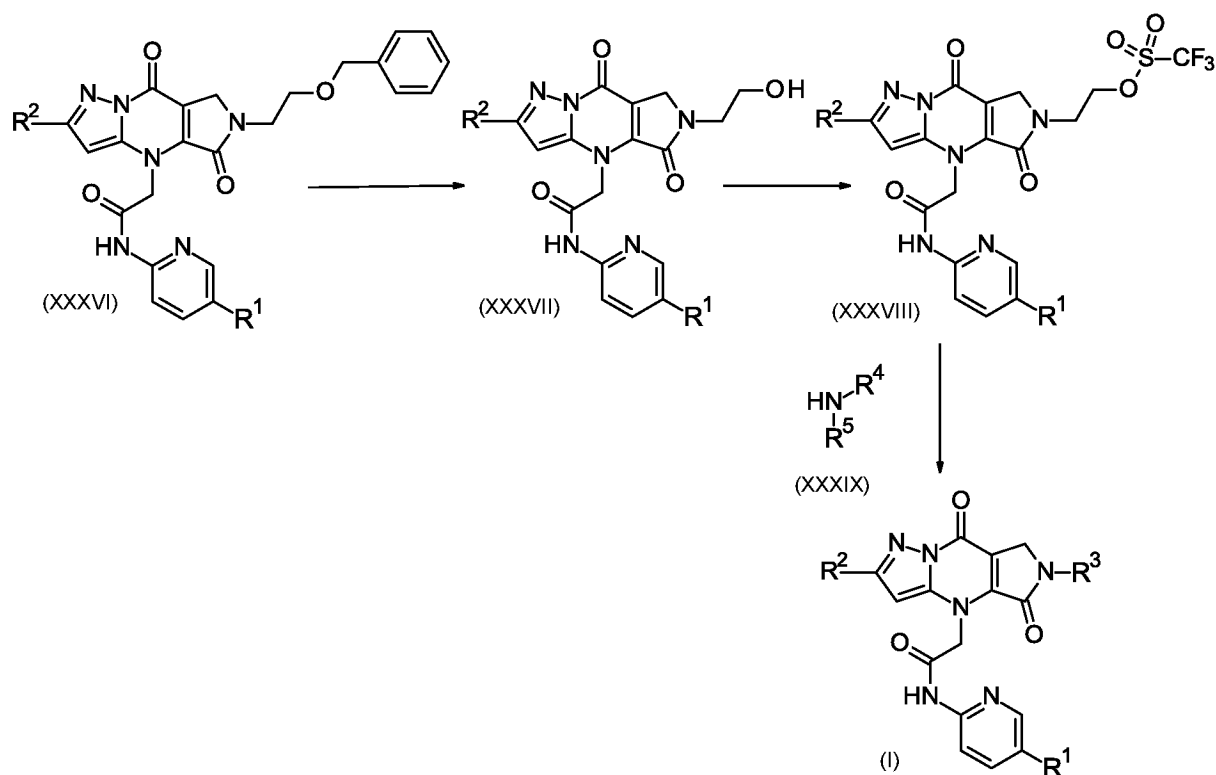


На Схеме 13 в общей формуле (I) R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$.

Соединения общей формулы (I) дополнительно можно подвергнуть превращению с образованием новых соединений общей формулы (I) с помощью методов, известных специалистам в данной области, как проиллюстрировано на Схеме 14. Соединения общей формулы (XXXVI), эквивалентные соединениям общей формулы (I), где R^3 означает бензилоксиалкильную группу (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), можно лишить бензильной защитной группы с использованием палладиевого катализатора (такого как палладий на угле) в подходящем растворителе (таком как уксусная кислота) в присутствии газообразного водорода при к.т. с получением соединения общей формулы (XXXVII), эквивалентного соединениям общей формулы (I), где R^3 означает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. Соединения общей формулы (I), где R^3 означает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, можно синтезировать путем активирования соответствующего спиртового соединения общей формулы (XXXVII) (например, трифторметансульфоновым ангидридом) в присутствии основания (например, пиридина) в подходящем апротонном растворителе (таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид) при температурах между -78 °C и 0 °C с получением соединения общей формулы (XXXVIII). Реакция замещения трифторметансульфонатной группы с амином общей формулы (XXXIX) в подходящем растворителе (например, дихлорметане, тетрагидрофуране или N,N-

диметилформамиде) при температурах между -10°C и 60°C дает соединения общей формулы (I), где R^3 означает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$.

Схема 14



- 5 На Схеме 14 в общей формуле (I) R^3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$.
 Общая формула (XXXVI) эквивалентна общей формуле (I), где R^3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$.
 Общая формула (XXXVII) эквивалентна общей формуле (I), где R^3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

- Соединения общей формулы (I), где R^2 или R^3 содержит *трет*-бутилкарбонат - защищенный амин, можно подвергнуть превращению с образованием новых соединений общей формулы (I), где R^2 или R^3 содержит первичную или вторичную аминогруппу, или их солей, путем обработки в подходящем растворителе (таком как дихлорметан или 1,4-диоксан) в присутствии кислоты (например, хлороводородной кислоты или трифторуксусной кислоты). Кроме того, соединения общей формулы (I), где R^2 или R^3 содержит первичную или вторичную аминогруппу, или их соли, можно дополнительно превратить в новые соединения с помощью методов, известных специалистам в данной области, по реакции аминного фрагмента с карбоновыми кислотами, хлорангидридами, сульфонилхлоридами, алкилгалогенидами, альдегидами или кетонами с образованием соединений общей формулы (I) со значениями R^1 , R^2 и R^3 согласно определению для общей формулы (I).

Соединения общей формулы (I) настоящего изобретения можно превратить в любую соль, предпочтительно фармацевтически приемлемые соли, как описано в настоящем документе, любым методом, который известен специалисту в данной области. Подобным образом, любую соль соединения общей формулы (I) настоящего изобретения можно превратить в свободное соединение любым методом, который известен специалисту в данной области.

Соединения общей формулы (I) настоящего изобретения демонстрируют ценный фармакологический спектр действия и фармакокинетический профиль, при условии, что это подтверждается данными, оба из которых не могли быть предсказаны. Неожиданно было обнаружено, что соединения настоящего изобретения эффективно и селективно ингибируют P2X₃, вследствие чего возможно применение указанных соединений для лечения или профилактики заболеваний, предпочтительно нейрогенных нарушений, у людей и животных.

Таким образом соединения общей формулы (I) настоящего изобретения, можно применять для лечения или профилактики следующих заболеваний:

- уrogenитальные, желудочно-кишечные, респираторные и связанные с болью заболевания, состояния и нарушения;
- гинекологические заболевания, включая дисменорею (первичную и вторичную дисменорею), диспареунию, эндометриоз и аденомиоз; ассоциированная с эндометриозом боль; ассоциированные с эндометриозом симптомы, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия; ассоциированная с эндометриозом пролиферация; тазовая гиперчувствительность; ассоциированные с маточными фиброидами боль и дискомфорт;
- болезненные состояния мочевыводящих путей, ассоциированные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря; состояния недержания мочи, такие как сниженная емкость мочевого пузыря, повышенная частота мочеиспускания, императивное недержание, недержание мочи при напряжении или гиперреактивность мочевого пузыря; доброкачественная гипертрофия предстательной железы; гиперплазия предстательной железы; простатит; детрузорная гиперрефлексия; сверхактивный мочевой пузырь и симптомы, связанные со сверхактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами являются, в частности, повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание; тазовая

гиперчувствительность; уретрит; простатит; простатодиния; цистит, в частности, интерстициальный цистит; идиопатическая гиперчувствительность мочевого пузыря [Ford 2014, purines 2014, abstract book с. 15];

- болевые синдромы (включая острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль), предпочтительно воспалительная боль, боль в нижней части спины, хирургическая боль, висцеральная боль, зубная боль, периодонтит, предменструальная боль, ассоциированная с эндометриозом боль, боль, ассоциированная с фиброзными заболеваниями, центральная боль, боль, вызванная синдромом жжения полости рта, боль, вызванная ожогами, боль, вызванная мигренью, кластерная головная боль, боль, вызванная повреждением нерва, боль, вызванная невритом, невралгии, боль, вызванная отравлением, боль, вызванная ишемическим поражением, боль, вызванная интерстициальным циститом, онкологическая боль, боль, вызванная вирусными, паразитарными или бактериальными инфекциями, боль, вызванная травматическим повреждением нерва, боль, вызванная посттравматическими повреждениями (включая переломы и спортивные травмы), боль, вызванная невралгией тройничного нерва, боль, ассоциированная с невропатией малых волокон, боль, ассоциированная с диабетической невропатией, постгерпетическая невралгия, хроническая боль в нижней части спины, боль в шее, фантомная боль в ампутированных конечностях, синдром тазовой боли, хроническая тазовая боль, невромная боль, комплексный региональный болевой синдром, боль, ассоциированная с желудочно-кишечным вздутием, боль при хроническом артрите и связанные с ним невралгии, и боль, ассоциированная со злокачественным новообразованием, морфинорезистентная боль, боль, ассоциированная с химиотерапией, индуцированные ВИЧ и лечением ВИЧ невропатии; и боль, ассоциированная с заболеваниями или нарушениями, выбранными из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных нарушений кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника) и артрита (такого как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит);
- эпилепсия, парциальные и генерализованные припадки;
- респираторные нарушения, включая хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) [Ford 2013, European Respiratory Society Annual Congress 2013], астму [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], бронхоспазм, фиброз легких, острый кашель, хронический кашель, включая хронический идиопатический и хронический рефрактерный кашель;

- желудочно-кишечные нарушения, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), желчную колику и другие нарушения билиарного тракта, почечную колику, СРК с преобладанием диареи, гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное вздутие, болезнь

5 Крона и т.п.;

- нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, ишемия головного мозга и травматическое повреждение мозга;

- инфаркт миокарда, нарушения липидного обмена;

10 • ассоциированные с болью заболевания или нарушения, выбранные из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных нарушений кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника), подагры, артрита (такого как остеоартрит [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит), синдрома жжения полости

15 рта, ожогов, мигрени или кластерной головной боли, повреждения нерва, травматического повреждения нерва, посттравматических повреждений (включая переломы и спортивные травмы), неврита, невралгии, отравления, ишемического поражения, интерстициального цистита, злокачественного новообразования, невралгии тройничного нерва, невропатии малых волокон, диабетической

20 невропатии, хронического артрита и связанных с ним невралгий, индуцированных ВИЧ и лечением ВИЧ невропатий, зуда; нарушения заживления ран и заболевания скелета, как, например, дегенерация суставов.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения следующих заболеваний и нарушений:

25 • урогенитальные, желудочно-кишечные, респираторные и связанные с болью заболевания, состояния и нарушения;

• гинекологические заболевания, включая дисменорею (первичную и вторичную дисменорею), диспареунию, эндометриоз и аденомиоз; ассоциированная с эндометриозом боль; ассоциированные с эндометриозом

30 симптомы, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия; ассоциированная с эндометриозом пролиферация; тазовая гиперчувствительность; ассоциированные с маточными фиброидами боль и дискомфорт;

• болезненные состояния мочевыводящих путей, ассоциированные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря; состояния недержания мочи, такие как сниженная емкость мочевого пузыря, повышенная частота мочеиспускания, императивное недержание, недержание мочи при напряжении или гиперреактивность мочевого пузыря; доброкачественная гипертрофия предстательной железы; гиперплазия предстательной железы; простатит; детрузорная гиперрефлексия; сверхактивный мочевой пузырь и симптомы, связанные со сверхактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами являются, в частности, повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание; тазовая гиперчувствительность; уретрит; простатит; простатодиния; цистит, в частности, интерстициальный цистит; идиопатическая гиперчувствительность мочевого пузыря [Ford 2014, purines 2014, abstract book с. 15];

• болевые синдромы (включая острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль), предпочтительно воспалительная боль, боль в нижней части спины, хирургическая боль, висцеральная боль, зубная боль, периодонтит, предменструальная боль, ассоциированная с эндометриозом боль, боль, ассоциированная с фиброзными заболеваниями, центральная боль, боль, вызванная синдромом жжения полости рта, боль, вызванная ожогами, боль, вызванная мигренью, кластерная головная боль, боль, вызванная повреждением нерва, боль, вызванная невритом, невралгии, боль, вызванная отравлением, боль, вызванная ишемическим поражением, боль, вызванная интерстициальным циститом, онкологическая боль, боль, вызванная вирусными, паразитарными или бактериальными инфекциями, боль, вызванная травматическим повреждением нерва, боль, вызванная посттравматическими повреждениями (включая переломы и спортивные травмы), боль, вызванная невралгией тройничного нерва, боль, ассоциированная с невропатией малых волокон, боль, ассоциированная с диабетической невропатией, постгерпетическая невралгия, хроническая боль в нижней части спины, боль в шее, фантомная боль в ампутированных конечностях, синдром тазовой боли, хроническая тазовая боль, невромная боль, комплексный региональный болевой синдром, боль, ассоциированная с желудочно-кишечным вздутием, боль при хроническом артрите и связанные с ним невралгии, и боль, ассоциированная со злокачественным новообразованием, морфинорезистентная боль, боль, ассоциированная с химиотерапией, индуцированные ВИЧ и лечением

ВИЧ невропатии; и боль, ассоциированная с заболеваниями или нарушениями, выбранными из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных нарушений кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника) и артрита (такого как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит);

- 5 • эпилепсия, парциальные и генерализованные припадки;
- респираторные нарушения, включая хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) [Ford 2013, European Respiratory Society Annual Congress 2013], астму [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], бронхоспазм, фиброз легких, острый кашель, хронический кашель, включая
- 10 хронический идиопатический и хронический рефрактерный кашель;
- желудочно-кишечные нарушения, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), желчную колику и другие нарушения билиарного тракта, почечную колику, СРК с преобладанием диареи, гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное вздутие, болезнь
- 15 Крона и т.п.;
- нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, ишемия головного мозга и травматическое повреждение мозга;
- инфаркт миокарда, нарушения липидного обмена;
- 20 • ассоциированные с болью заболевания или нарушения, выбранные из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных нарушений кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника), подагры, артрита (такого как остеоартрит [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит), синдрома жжения полости
- 25 рта, ожогов, мигрени или кластерной головной боли, повреждения нерва, травматического повреждения нерва, посттравматических повреждений (включая переломы и спортивные травмы), неврита, невралгии, отравления, ишемического поражения, интерстициального цистита, злокачественного новообразования, невралгии тройничного нерва, невропатии малых волокон, диабетической
- 30 невропатии, хронического артрита и связанных с ним невралгий, индуцированных ВИЧ и лечением ВИЧ невропатий, зуда; нарушения заживления ран и заболевания скелета, как, например, дегенерация суставов.

Эти заболевания и нарушения были хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют с подобной этиологией у других млекопитающих, и могут лечиться путем введения фармацевтических композиций настоящего изобретения.

Упомянутый в настоящем тексте термин "лечение" или "лечить" использован традиционно, например, подразумевает ведение пациента или уход за ним с целью борьбы, облегчения, уменьшения, освобождения, улучшения состояния заболевания или нарушения, такого как гинекологическое заболевание.

Соединения настоящего изобретения можно применять, в частности, для терапии и предотвращения, т.е. профилактики, заболеваний, в особенности, следующих:

- урогенитальные, желудочно-кишечные, респираторные и связанные с болью заболевания, состояния и нарушения;
- гинекологические заболевания, включая дисменорею (первичную и вторичную дисменорею), диспареунию, эндометриоз и аденомиоз; ассоциированная с эндометриозом боль; ассоциированные с эндометриозом симптомы, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия; ассоциированная с эндометриозом пролиферация; тазовая гиперчувствительность; ассоциированные с маточными фиброидами боль и дискомфорт;
- болезненные состояния мочевыводящих путей, ассоциированные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря; состояния недержания мочи, такие как сниженная емкость мочевого пузыря, повышенная частота мочеиспускания, императивное недержание, недержание мочи при напряжении или гиперреактивность мочевого пузыря; доброкачественная гипертрофия предстательной железы; гиперплазия предстательной железы; простатит; детрузорная гиперрефлексия; сверхактивный мочевой пузырь и симптомы, связанные со сверхактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами являются, в частности, повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание; тазовая гиперчувствительность; уретрит; простатит; простатодиния; цистит, в частности, интерстициальный цистит; идиопатическая гиперчувствительность мочевого пузыря [Ford 2014, purines 2014, abstract book с. 15];
- болевые синдромы (включая острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль), предпочтительно воспалительная боль, боль в нижней

- части спины, хирургическая боль, висцеральная боль, зубная боль, периодонтит, предменструальная боль, ассоциированная с эндометриозом боль, боль, ассоциированная с фиброзными заболеваниями, центральная боль, боль, вызванная синдромом жжения полости рта, боль, вызванная ожогами, боль, вызванная мигренью, кластерная головная боль, боль, вызванная повреждением нерва, боль, вызванная невритом, невралгии, боль, вызванная отравлением, боль, вызванная ишемическим поражением, боль, вызванная интерстициальным циститом, онкологическая боль, боль, вызванная вирусными, паразитарными или бактериальными инфекциями, боль, вызванная травматическим повреждением нерва, боль, вызванная посттравматическими повреждениями (включая переломы и спортивные травмы), боль, вызванная невралгией тройничного нерва, боль, ассоциированная с невропатией малых волокон, боль, ассоциированная с диабетической невропатией, постгерпетическая невралгия, хроническая боль в нижней части спины, боль в шее, фантомная боль в ампутированных конечностях, синдром тазовой боли, хроническая тазовая боль, невромная боль, комплексный региональный болевой синдром, боль, ассоциированная с желудочно-кишечным вздутием, боль при хроническом артрите и связанные с ним невралгии, и боль, ассоциированная со злокачественным новообразованием, морфинорезистентная боль, боль, ассоциированная с химиотерапией, индуцированные ВИЧ и лечением ВИЧ невропатии; и боль, ассоциированная с заболеваниями или нарушениями, выбранными из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных нарушений кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника) и артрита (такого как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит);
- эпилепсия, парциальные и генерализованные припадки;
 - респираторные нарушения, включая хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) [Ford 2013, European Respiratory Society Annual Congress 2013], астму [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], бронхоспазм, фиброз легких, острый кашель, хронический кашель, включая хронический идиопатический и хронический рефрактерный кашель;
 - желудочно-кишечные нарушения, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), желчную колику и другие нарушения билиарного тракта, почечную колику, СРК с преобладанием диареи, гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное вздутие, болезнь Крона и т.п.;

- нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, ишемия головного мозга и травматическое повреждение мозга;

- инфаркт миокарда, нарушения липидного обмена;

5 • ассоциированные с болью заболевания или нарушения, выбранные из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных нарушений кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника), подагры, артрита (такого как остеоартрит [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит), синдрома жжения полости рта, ожогов, мигрени или кластерной головной боли, повреждения нерва, травматического повреждения нерва, посттравматических повреждений (включая переломы и спортивные травмы), неврита, невралгии, отравления, ишемического поражения, интерстициального цистита, злокачественного новообразования, невралгии тройничного нерва, невропатии малых волокон, диабетической

10 невропатии, хронического артрита и связанных с ним невралгий, индуцированных ВИЧ и лечением ВИЧ невропатий, зуда; нарушения заживления ран и заболевания скелета, как, например, дегенерация суставов.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как описано выше, или их стереоизомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности, их

20 фармацевтически приемлемые соли, или смеси таковых, для применения для лечения или профилактики заболеваний, в частности, нейрогенных нарушений.

Фармацевтическая активность соединений в соответствии с изобретением может быть объяснена их активностью в качестве антагонистов P2X3.

25 В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I), как описано выше, или их стереоизомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, их фармацевтически приемлемых солей, или смесей таковых, для лечения или профилактики следующих заболеваний:

30 • урогенитальные, желудочно-кишечные, респираторные и связанные с болью заболевания, состояния и нарушения;

- гинекологические заболевания, включая дисменорею (первичную и вторичную дисменорею), диспареунию, эндометриоз и аденомиоз; ассоциированная с эндометриозом боль; ассоциированные с эндометриозом

симптомы, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия; ассоциированная с эндометриозом пролиферация; тазовая гиперчувствительность; ассоциированные с маточными фиброидами боль и дискомфорт;

5 • болезненные состояния мочевыводящих путей, ассоциированные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря; состояния недержания мочи, такие как сниженная емкость мочевого пузыря, повышенная частота мочеиспускания, императивное недержание, недержание мочи при напряжении или гиперреактивность мочевого пузыря; доброкачественная гипертрофия
10 предстательной железы; гиперплазия предстательной железы; простатит; детрузорная гиперрефлексия; сверхактивный мочевой пузырь и симптомы, связанные со сверхактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами являются, в частности, повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание; тазовая
15 гиперчувствительность; уретрит; простатит; простатодиния; цистит, в частности, интерстициальный цистит; идиопатическая гиперчувствительность мочевого пузыря [Ford 2014, purines 2014, abstract book с. 15];

 • болевые синдромы (включая острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль), предпочтительно воспалительная боль, боль в нижней
20 части спины, хирургическая боль, висцеральная боль, зубная боль, периодонтит, предменструальная боль, ассоциированная с эндометриозом боль, боль, ассоциированная с фиброзными заболеваниями, центральная боль, боль, вызванная синдромом жжения полости рта, боль, вызванная ожогами, боль, вызванная мигренью, кластерная головная боль, боль, вызванная повреждением нерва, боль,
25 вызванная невритом, невралгии, боль, вызванная отравлением, боль, вызванная ишемическим поражением, боль, вызванная интерстициальным циститом, онкологическая боль, боль, вызванная вирусными, паразитарными или бактериальными инфекциями, боль, вызванная травматическим повреждением нерва, боль, вызванная посттравматическими повреждениями (включая переломы и
30 спортивные травмы), боль, вызванная невралгией тройничного нерва, боль, ассоциированная с невропатией малых волокон, боль, ассоциированная с диабетической невропатией, постгерпетическая невралгия, хроническая боль в нижней части спины, боль в шее, фантомная боль в ампутированных конечностях, синдром тазовой боли, хроническая тазовая боль, невромная боль, комплексный

региональный болевой синдром, боль, ассоциированная с желудочно-кишечным вздутием, боль при хроническом артрите и связанные с ним невралгии, и боль, ассоциированная со злокачественным новообразованием, морфинорезистентная боль, боль, ассоциированная с химиотерапией, индуцированные ВИЧ и лечением ВИЧ невропатии; и боль, ассоциированная с заболеваниями или нарушениями, выбранными из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных нарушений кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника) и артрита (такого как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит);

- эпилепсия, парциальные и генерализованные припадки;

• респираторные нарушения, включая хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), астму, бронхоспазм, фиброз легких, острый кашель, хронический кашель, включая хронический идиопатический и хронический рефрактерный кашель;

• желудочно-кишечные нарушения, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), желчную колику и другие нарушения билиарного тракта, почечную колику, СРК с преобладанием диареи, гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное вздутие, болезнь Крона и т.п.;

• нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, ишемия головного мозга и травматическое повреждение мозга;

- инфаркт миокарда, нарушения липидного обмена;

• ассоциированные с болью заболевания или нарушения, выбранные из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных нарушений кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника), подагры, артрита (такого как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит), синдрома жжения полости рта, ожогов, мигрени или кластерной головной боли, повреждения нерва, травматического повреждения нерва, посттравматических повреждений (включая переломы и спортивные травмы), неврита, невралгии, отравления, ишемического поражения, интерстициального цистита, злокачественного новообразования, невралгии тройничного нерва, невропатии малых волокон, диабетической невропатии, хронического артрита и связанных с ним невралгий, индуцированных ВИЧ и лечением ВИЧ невропатий, зуда;

нарушения заживления ран и заболевания скелета, как, например, дегенерация суставов.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение соединения общей формулы (I), описанной выше, или его стереоизомера, N-оксида, гидрата, сольвата или соли, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых, для профилактики или лечения заболеваний, в частности, нейрогенных нарушений, в особенности, гинекологических нарушений, болезненных состояний мочевыводящих путей, респираторных нарушений и ассоциированных с болью заболеваний или нарушений.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I), как описано выше, или их стереоизомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, их фармацевтически приемлемых солей, или смеси таковых, в способе лечения или профилактики заболеваний, в частности, нейрогенных нарушений, в особенности, гинекологических нарушений, болезненных состояний мочевыводящих путей, респираторных нарушений и ассоциированных с болью заболеваний или нарушений.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение соединения общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, его фармацевтически приемлемых солей, или смеси таковых, для приготовления фармацевтической композиции, предпочтительно лекарственного средства, для профилактики или лечения заболеваний, в частности, нейрогенных нарушений, в особенности, гинекологических нарушений, болезненных состояний мочевыводящих путей, респираторных нарушений и ассоциированных с болью заболеваний или нарушений.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает способ лечения или профилактики заболеваний, в частности, нейрогенных нарушений, в особенности, гинекологических нарушений, болезненных состояний мочевыводящих путей, респираторных нарушений и ассоциированных с болью заболеваний или нарушений, с применением эффективного количества соединения общей формулы (I), как описано выше, или

его стереоизомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, его фармацевтически приемлемых солей, или смесей таковых.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, в частности, лекарственные средства, содержащие соединение общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомер, N-оксид, гидрат, сольват, соль, в частности, фармацевтически приемлемую соль, или смесь таковых, и один или несколько наполнителей, в частности, один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей. Можно использовать общепринятые методики приготовления таких фармацевтических композиций в подходящих дозированных формах.

Более того, настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, в частности, лекарственные средства, которые содержат по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, обычно вместе с одним или несколькими фармацевтически подходящими наполнителями, и их применение для вышеуказанных целей.

Соединения в соответствии с изобретением могут проявлять системную и/или местную активность. Для этой цели, они могут быть введены подходящим образом, как, например, пероральным, парентеральным, пульмональным, назальным, сублингвальным, лингвальным, буккальным, ректальным, вагинальным, дермальным, трансдермальным, конъюнктивальным, ушным путем или в виде имплантата или стента.

Для этих путей введения соединения в соответствии с изобретением можно вводить в подходящих лекарственных формах.

Для перорального введения соединения в соответствии с изобретением можно ввести в дозированные формы, известные в уровне техники, которые доставляют соединения изобретения быстро и/или модифицированным образом, такие как, например, таблетки (непокрытые или покрытые оболочкой таблетки, например, с покрытиями, устойчивыми к желудочному соку или обеспечивающими контролируемое высвобождение, которые растворяются с задержкой или нерастворимы), таблетки, растворяющиеся во рту, пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. В указанные дозированные формы соединения в

соответствии с изобретением можно включать в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме.

Парентеральное введение можно выполнить, избегая стадии абсорбции (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, интраспинально или интралимбально) или с включением абсорбции (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Лекарственными формами, которые являются подходящими для парентерального введения, являются, среди прочего, препараты для инъекции и инфузии в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Примерами, которые являются подходящими для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляции [среди прочего, включающие применение порошковых ингаляторов, небулайзеров], капли в нос, растворы для носа, спреи для носа, таблетки/пленки/облатки/капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения, суппозитории, глазные капли, глазные мази, глазные ванночки, глазные вставки, ушные капли, ушные спреи, ушные порошки, препараты для промывания ушей, ушные тампоны, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, взбалтываемые смеси), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молочко, пасты, пены, присыпки, имплантаты или стенты.

Соединения в соответствии с изобретением могут быть включены в указанные лекарственные формы. Это можно осуществить способом, известным как таковым, путем смешивания с фармацевтически подходящими наполнителями. Фармацевтически подходящие наполнители включают, среди прочего,

- филлеры и носители (такие как, например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (такая как, например, Avicel[®]), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (такой как, например, Di-Cafos[®])),

- мазовые основы (такие как, например, вазелиновое масло, парафины, триглицериды, воски, воск шерсти, спирты воска шерсти, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),

- основы для суппозиторий (такие как, например, полиэтиленгликоли, какао-масло, твердый жир),

- растворители (такие как, например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла - триглицериды со средней длиной цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),

- поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергаторы или смачиватели (такие как, например, додецилсульфат натрия, лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette[®]), сложные эфиры сорбита и жирных кислот (такие как, например, Span[®]), полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита и жирных кислот (такие как, например, Tween[®]), полиоксиэтиленовые глицериды жирных кислот (такие как, например, Cremophor[®]), полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленовые простые эфиры жирных спиртов, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, полоксамеры (такие как, например, Pluronic[®]),
- буферы, кислоты и основания (такие как, например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, хлористоводородная кислота, раствор гидроксида натрия, карбонат аммония, триметамол, триэтаноламин),
- изотонические средства (такие как, например, глюкоза, хлорид натрия),
- адсорбенты (такие как, например, высокодисперсный силикагель),
- повышающие вязкость средства, гелеобразователи, загустители и/или связующие (такие как, например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol[®]), альгинаты, желатин),
- разрыхлители (такие как, например, модифицированный крахмал, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, натрия крахмалгликолят (такой как, например, Explotab[®]), поперечно сшитый поливинилпирролидон, натрий кроскармеллоза (такая как, например, AcDiSol[®])),
- регуляторы потока, смазывающие вещества, скользящие вещества и разделительные смазки для пресс-форм (такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высокодисперсный силикагель (такой как, например, Aerosil[®])),
- покрывающие вещества (такие как, например, сахар, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионных мембран, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon[®]), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit[®])),

- вещества для капсул (такие как, например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),

- синтетические полимеры (такие как, например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit[®]), поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon[®]), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),

- пластификаторы (такие как, например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),

- вещества, способствующие проникновению,

- стабилизаторы (такие как, например, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, аскорбат натрия, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),

- консерванты (такие как, например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерсал, хлорид бензалкония, ацетат хлоргексидина, бензоат натрия),

- красители (такие как, например, неорганические пигменты, такие как оксиды железа, диоксид титана),

- ароматизирующие вещества, подсластители, вещества, корректирующие вкус и/или запах.

Более того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, обычно вместе с одним или несколькими фармацевтически подходящими наполнителями, и к ее применению в соответствии с настоящим изобретением.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает фармацевтические комбинации, в частности, лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) настоящего изобретения и по меньшей мере один или несколько дополнительных активных компонентов, в частности, для лечения и/или профилактики следующих заболеваний:

- урогенитальные, желудочно-кишечные, респираторные и связанные с болью заболевания, состояния и нарушения;

- гинекологические заболевания, включая дисменорею (первичную и вторичную дисменорею), диспареунию, эндометриоз и аденомиоз; ассоциированная с эндометриозом боль; ассоциированные с эндометриозом

симптомы, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия; ассоциированная с эндометриозом пролиферация; тазовая гиперчувствительность; ассоциированные с маточными фиброидами боль и дискомфорт;

5 • болезненные состояния мочевыводящих путей, ассоциированные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря; состояния недержания мочи, такие как сниженная емкость мочевого пузыря, повышенная частота мочеиспускания, императивное недержание, недержание мочи при напряжении или гиперреактивность мочевого пузыря; доброкачественная гипертрофия
10 предстательной железы; гиперплазия предстательной железы; простатит; детрузорная гиперрефлексия; сверхактивный мочевой пузырь и симптомы, связанные со сверхактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами являются, в частности, повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание; тазовая
15 гиперчувствительность; уретрит; простатит; простатодиния; цистит, в частности, интерстициальный цистит; идиопатическая гиперчувствительность мочевого пузыря [Ford 2014, purines 2014, abstract book с. 15];

 • болевые синдромы (включая острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль), предпочтительно воспалительная боль, боль в нижней
20 части спины, хирургическая боль, висцеральная боль, зубная боль, периодонтит, предменструальная боль, ассоциированная с эндометриозом боль, боль, ассоциированная с фиброзными заболеваниями, центральная боль, боль, вызванная синдромом жжения полости рта, боль, вызванная ожогами, боль, вызванная мигренью, кластерная головная боль, боль, вызванная повреждением нерва, боль,
25 вызванная невритом, невралгии, боль, вызванная отравлением, боль, вызванная ишемическим поражением, боль, вызванная интерстициальным циститом, онкологическая боль, боль, вызванная вирусными, паразитарными или бактериальными инфекциями, боль, вызванная травматическим повреждением нерва, боль, вызванная посттравматическими повреждениями (включая переломы и
30 спортивные травмы), боль, вызванная невралгией тройничного нерва, боль, ассоциированная с невропатией малых волокон, боль, ассоциированная с диабетической невропатией, постгерпетическая невралгия, хроническая боль в нижней части спины, боль в шее, фантомная боль в ампутированных конечностях, синдром тазовой боли, хроническая тазовая боль, невромная боль, комплексный

региональный болевой синдром, боль, ассоциированная с желудочно-кишечным вздутием, боль при хроническом артрите и связанные с ним невралгии, и боль, ассоциированная со злокачественным новообразованием, морфинорезистентная боль, боль, ассоциированная с химиотерапией, индуцированные ВИЧ и лечением ВИЧ невропатии; и боль, ассоциированная с заболеваниями или нарушениями, выбранными из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных нарушений кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника) и артрита (такого как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит);

- эпилепсия, парциальные и генерализованные припадки;

• респираторные нарушения, включая хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) [Ford 2013, European Respiratory Society Annual Congress 2013], астму [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], бронхоспазм, фиброз легких, острый кашель, хронический кашель, включая хронический идиопатический и хронический рефрактерный кашель;

• желудочно-кишечные нарушения, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), желчную колику и другие нарушения билиарного тракта, почечную колику, СРК с преобладанием диареи, гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное вздутие, болезнь Крона и т.п.;

• нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, ишемия головного мозга и травматическое повреждение мозга;

- инфаркт миокарда, нарушения липидного обмена;

• ассоциированные с болью заболевания или нарушения, выбранные из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных нарушений кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника), подагры, артрита (такого как остеоартрит [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит), синдрома жжения полости рта, ожогов, мигрени или кластерной головной боли, повреждения нерва, травматического повреждения нерва, посттравматических повреждений (включая переломы и спортивные травмы), неврита, невралгии, отравления, ишемического поражения, интерстициального цистита, злокачественного новообразования, невралгии тройничного нерва, невропатии малых волокон, диабетической невропатии, хронического артрита и связанных с ним невралгий, индуцированных

ВИЧ и лечением ВИЧ невропатий, зуда; нарушения заживления ран и заболевания скелета, как, например, дегенерация суставов.

В частности, настоящее изобретение охватывает фармацевтическую комбинацию, которая включает:

- 5 • один или несколько первых активных компонентов, в частности, соединений общей формулы (I) согласно определению выше, и
- один или несколько дополнительных активных компонентов для лечения или профилактики следующих заболеваний:
 - уrogenитальные, желудочно-кишечные, респираторные и связанные с
 - 10 болью заболевания, состояния и нарушения;
 - гинекологические заболевания, включая дисменорею (первичную и вторичную дисменорею), диспареунию, эндометриоз и аденомиоз; ассоциированная с эндометриозом боль; ассоциированные с эндометриозом симптомы, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея,
 - 15 диспареуния, дизурия или дисхезия; ассоциированная с эндометриозом пролиферация; тазовая гиперчувствительность; ассоциированные с маточными фиброидами боль и дискомфорт;
 - болезненные состояния мочевыводящих путей, ассоциированные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря; состояния недержания мочи,
 - 20 такие как сниженная емкость мочевого пузыря, повышенная частота мочеиспускания, императивное недержание, недержание мочи при напряжении или гиперреактивность мочевого пузыря; доброкачественная гипертрофия предстательной железы; гиперплазия предстательной железы; простатит; детрузорная гиперрефлексия; сверхактивный мочевой пузырь и симптомы,
 - 25 связанные со сверхактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами являются, в частности, повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание; тазовая гиперчувствительность; уретрит; простатит; простатодиния; цистит, в частности, интерстициальный цистит; идиопатическая гиперчувствительность мочевого
 - 30 пузыря [Ford 2014, purines 2014, abstract book с. 15];
 - болевые синдромы (включая острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль), предпочтительно воспалительная боль, боль в нижней части спины, хирургическая боль, висцеральная боль, зубная боль, периодонтит, предменструальная боль, ассоциированная с эндометриозом боль, боль,

ассоциированная с фиброзными заболеваниями, центральная боль, боль, вызванная синдромом жжения полости рта, боль, вызванная ожогами, боль, вызванная мигренью, кластерная головная боль, боль, вызванная повреждением нерва, боль, вызванная невритом, невралгии, боль, вызванная отравлением, боль, вызванная ишемическим поражением, боль, вызванная интерстициальным циститом, онкологическая боль, боль, вызванная вирусными, паразитарными или бактериальными инфекциями, боль, вызванная травматическим повреждением нерва, боль, вызванная посттравматическими повреждениями (включая переломы и спортивные травмы), боль, вызванная невралгией тройничного нерва, боль, ассоциированная с невропатией малых волокон, боль, ассоциированная с диабетической невропатией, постгерпетическая невралгия, хроническая боль в нижней части спины, боль в шее, фантомная боль в ампутированных конечностях, синдром тазовой боли, хроническая тазовая боль, невромная боль, комплексный региональный болевой синдром, боль, ассоциированная с желудочно-кишечным вздутием, боль при хроническом артрите и связанные с ним невралгии, и боль, ассоциированная со злокачественным новообразованием, морфинорезистентная боль, боль, ассоциированная с химиотерапией, индуцированные ВИЧ и лечением ВИЧ невропатии; и боль, ассоциированная с заболеваниями или нарушениями, выбранными из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных нарушений кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника) и артрита (такого как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит);

- эпилепсия, парциальные и генерализованные припадки;
- респираторные нарушения, включая хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) [Ford 2013, European Respiratory Society Annual Congress 2013], астму [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], бронхоспазм, фиброз легких, острый кашель, хронический кашель, включая хронический идиопатический и хронический рефрактерный кашель;
- желудочно-кишечные нарушения, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), желчную колику и другие нарушения билиарного тракта, почечную колику, СРК с преобладанием диареи, гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное вздутие, болезнь Крона и т.п.;

- нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, ишемия головного мозга и травматическое повреждение мозга;

- инфаркт миокарда, нарушения липидного обмена;

5 - ассоциированные с болью заболевания или нарушения, выбранные из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных нарушений кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника), подагры, артрита (такого как остеоартрит [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит), синдрома жжения полости рта, ожогов, мигрени или кластерной головной боли, повреждения нерва, травматического повреждения нерва, посттравматических повреждений (включая переломы и спортивные травмы), неврита, невралгии, отравления, ишемического поражения, интерстициального цистита, злокачественного новообразования, невралгии тройничного нерва, невропатии малых волокон, диабетической
10 невропатии, хронического артрита и связанных с ним невралгий, индуцированных ВИЧ и лечением ВИЧ невропатий, зуда; нарушения заживления ран и заболевания скелета, как, например, дегенерация суставов.

Термин "комбинация" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области, причем указанная комбинация может
20 представлять собой фиксированную комбинацию, нефиксированную комбинацию или набор компонентов.

Термин "фиксированная комбинация" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области и его определяют как комбинацию, в которой, например, первый активный компонент, такой как одно
25 или несколько соединений общей формулы (I) настоящего изобретения, и дополнительный активный компонент присутствуют вместе в одной единичной лекарственной форме или в одной единственной форме. Одним из примеров "фиксированной комбинации" является фармацевтическая композиция, в которой первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют
30 в смеси для одновременного введения, как, например, в составе. Другим примером "фиксированной комбинации" является фармацевтическая комбинация, в которой первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют в одной единице в несмешанном состоянии.

Термин "нефиксированная комбинация" или "набор компонентов" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области и его определяют как комбинацию, в которой первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют в более, чем одной единице.

5 Одним из примеров нефиксированной комбинации или набора компонентов является комбинация, в которой первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют отдельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора компонентов могут быть введены отдельно, последовательно, одновременно, параллельно или хронологически смещено.

10 Соединения настоящего изобретения можно вводить в виде единственного фармацевтического средства или в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтически активными компонентами, где комбинация не вызывает неприемлемые побочные действия. Настоящее изобретение также охватывает такие фармацевтические комбинации. Например, соединения настоящего изобретения
15 можно комбинировать со средствами, применяемыми при известных показаниях.

Соединения настоящего изобретения можно вводить в виде единственного фармацевтического средства или в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтическими средствами, где комбинация не вызывает неприемлемые побочные действия. Настоящее изобретение также относится к таким
20 комбинациям.

Например, соединения настоящего изобретения можно комбинировать с известными гормональными терапевтическими средствами.

В частности, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующего препарата с Селективными
25 Модуляторами Прогестероновых Рецепторов (СМПР) или гормональными контрацептивами. СМПР и гормональные контрацептивы можно вводить пероральным, подкожным, трансдермальным, внутриматочным или внутривагинальным путем, например, в виде Комбинированных Пероральных Контрацептивов (КПК) или Пиллюль, содержащих Только Прогестин (ПТП) или
30 устройств, содержащих гормоны, таких как импланты, пластыри или внутривагинальные кольца.

КПК включают, но не ограничиваются перечисленными, противозачаточные пиллюли или методы контрацепции, в которых используют комбинацию эстрогена (эстрадиол) и прогестогена (прогестин). Эстрогенная часть в большинстве КПК

представляет собой этинилэстрадиол. Некоторые КПК содержат эстрадиол или эстрадиол валерат.

Указанные КПК содержат прогестины норэтинодрел, норэтиндрон, норэтиндрон ацетат, этинодиол ацетат, норгестрел, левоноргестрел, норгестимат, дезогестрел, гестоден, дроспиренон, диеногест или номегестрол ацетат.

Противозачаточные пилюли включают, например, но не ограничиваются перечисленными, препараты ямин, джес, оба содержащие этинилэстрадиол и дроспиренон; микрогинон или миранова, содержащие левоноргестрел и этинилэстрадиол; препарат марвелон, содержащий этинилэстрадиол и дезогестрел; валетте, содержащий этинилэстрадиол и диеногест; белара и энрика, содержащие этинилэстрадиол и хлормадинонацетат; препарат клайра, содержащий эстрадиол валерат и диеногест в качестве активных компонентов; и зоэли, содержащий эстрадиол и номегестрол.

ПТП представляют собой противозачаточные пилюли, которые содержат только синтетические прогестогены (прогестины) и не содержат эстроген. Они в разговорной речи известны как "мини-пили".

ПТП включают, но не ограничиваются перечисленными, препарат чарозетта, содержащий дезогестрел; микролют, содержащий левоноргестрел и микронор, содержащий норэтиндрон.

Другие формы, содержащие только прогестины, представляют собой внутриматочные устройства (ВМУ), как, например, система мирена, содержащая левоноргестрел, или инъекционные формы, например, депо-провера, содержащая ацетат медроксипрогестерона, или импланты, например, импланон, содержащий этоноргестрел.

Другие содержащие гормоны устройства с контрацептивным действием, которые являются подходящими для комбинирования с соединениями настоящего изобретения, представляют собой вагинальные кольца, такие как нуваринг, содержащий этинилэстрадиол и этоноргестрел, или трансдермальные системы, такие как контрацептивный пластырь, например, орто-эвра или апплик (лисви), содержащие этинилэстрадиол и гестоден.

Предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является введение соединения общей формулы (I) в комбинации с КПК или ПТП или другими формами, содержащими только прогестины, а также применение в

комбинации с вагинальными кольцами или контрацептивными пластырями, как указано выше.

Соединения настоящего изобретения можно комбинировать с терапевтическими средствами или активными компонентами, которые уже одобрены или которые все еще находятся на стадии разработки для лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с P2X₃ рецептором или опосредуются им.

Для лечения и/или профилактики заболеваний мочевыводящих путей, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующего препарата с любым веществом, которое может применяться в качестве терапевтического средства при следующих показаниях:

болезненные состояния мочевыводящих путей, ассоциированные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря; состояния недержания мочи, такие как сниженная емкость мочевого пузыря, повышенная частота мочеиспускания, императивное недержание, недержание мочи при напряжении или гиперреактивность мочевого пузыря; доброкачественная гипертрофия предстательной железы; гиперплазия предстательной железы; простатит; детрузорная гиперрефлексия; сверхактивный мочевой пузырь и симптомы, связанные со сверхактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами являются, в частности, повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание; тазовая гиперчувствительность; уретрит; простатит; простатодиния; цистит, в частности, интерстициальный цистит; идиопатическая гиперчувствительность мочевого пузыря.

Для лечения и/или профилактики сверхактивного мочевого пузыря и симптомов, связанных со сверхактивным мочевым пузырем, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующего препарата, независимо или в дополнение к поведенческой терапии, такой как диета, образ жизни или тренировка мочевого пузыря, с антихолинергическими средствами, такими как оксибутинин, толтеродин, пропиверин, солифенацин, дарифенацин, тропий, фезотердин; агонистами β -3, такими как мирабегрон; нейротоксинами, такими как онаботолинумтоксин А; или антидепрессантами, такими как имипрамин, дулоксетин.

Для лечения и/или профилактики интерстициального цистита соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующего препарата, независимо или в дополнение к поведенческой терапии, такой как диета, образ жизни или тренировка мочевого пузыря, с пентозанами, такими как элмирон; НПВС (Нестероидные Противовоспалительные Средства), как неселективными НПВС, такими как ибупрофен, диклофенак, аспирин, напроксен, кетопрофен, индометацин; так и Cox-2 селективными НПВС, такими как парекоксиб, эторикоксиб, целекоксиб; антидепрессантами, такими как амитриптилин, имипрамин; или антигистаминами, такими как лоратадин.

Для лечения и/или профилактики гинекологических заболеваний соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующего препарата с любым веществом, которое можно применять в качестве терапевтического средства при следующих показаниях:

дисменорея, включая первичную и вторичную дисменорею; диспареуния; эндометриоз; ассоциированная с эндометриозом боль; ассоциированные с эндометриозом симптомы, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия.

Для лечения и/или профилактики дисменореи, включая первичную и вторичную дисменорею; диспареунию; эндометриоза и ассоциированной с эндометриозом боли, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующего препарата с болеутоляющими лекарственными средствами, в частности, НПВС, такими как ибупрофен, диклофенак, аспирин, напроксен, кетопрофен, индометацин; а также Cox-2 селективными НПВС, такими как парекоксиб, эторикоксиб, целекоксиб; или в комбинации с лечением, ингибирующим овуляцию, в частности, КПК, как указано выше, или контрацептивными пластырями, такими как орто-эвра или апплик (лисви); или с прогестогенами, такими как диеногест (визан); или с GnRH, аналогичными, в частности, GnRH агонистам и антагонистам, как, например, лейпрорелин, нафарелин, гозерелин, цетрореликс, абареликс, ганиреликс, дегареликс; или с андрогенами: даназол.

Для лечения и/или профилактики заболеваний, которые ассоциированы с болью, или болевых синдромов соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующего препарата с любым

веществом, которое можно применять в качестве терапевтического средства при следующих показаниях:

ассоциированные с болью заболевания или нарушения, такие как гипералгезия, аллодиния, функциональные нарушения кишечника (такие как синдром раздраженного кишечника) и артрит (такой как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит), синдром жжения полости рта, ожоги, мигрень или кластерная головная боль, повреждение нерва, травматическое повреждение нерва, посттравматические повреждения (включая переломы и спортивные травмы), неврит, невралгия, отравление, ишемическое поражение, интерстициальный цистит, невралгия тройничного нерва, невропатия малых волокон, диабетическая невропатия, хронический артрит и связанные с ним невралгии, индуцированные ВИЧ и лечением ВИЧ невропатии.

Соединения настоящего изобретения можно комбинировать с другими лекарственными средствами и соединениями, которые предназначены для лечения воспалительных заболеваний, воспалительной боли или общих болевых состояний.

В дополнении к хорошо известным лекарственным средствам, которые уже одобрены и имеются в продаже, соединения настоящего изобретения могут быть введены в комбинации с ингибиторами PTGES (простагландин Е-синтаза), с ингибиторами IRAK4 (киназа-4, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1) и с антагонистами простаноидного рецептора EP4 (рецептор 4 простагландина E2).

В частности, соединения настоящего изобретения могут быть введены в комбинации с лекарственными средствами для лечения эндометриоза, предназначенными для лечения воспалительных заболеваний, воспалительной боли или общих болевых состояний и/или влияющими на пролиферацию эндометрия и связанные с эндометриозом симптомы, а именно с ингибиторами альдо-кеторедуктазы 1C3 (AKR1C3) и с функциональными блокирующими антителами к рецептору пролактина.

Для лечения и/или профилактики хронического кашля и симптомов, связанных с хроническим кашлем, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с противокашлевыми препаратами, такими как декстрометорфан, бензонатат, кодеин или гидрокодон; с ингаляционными средствами для лечения эозинофильного бронхита, ХОЗЛ или астмы, такими как будесонид, беклометазон, флутиказон, теофиллин, ипратропия бромид, монтелукаст или сальбутамол; с лекарственными

средствами, такими как ингибиторы протонного насоса, которые применяются для лечения кислотного рефлюкса, например, омепразол, эзомепразол, лансопразол, ранитидин, фамотидин, циметидин; и средствами, стимулирующими моторику желудочно-кишечного тракта, такими как метоклопрамид; с назальными или местными глюкокортикоидами, такими как флутиказон или мометазон или триамцинолон; или с пероральными антигистаминами, такими как лоратадин, фексофенадин или цетиризин.

Соединения настоящего изобретения можно комбинировать с другими лекарственными средствами и соединениями, которые предназначены для лечения, предотвращения или ведения злокачественного новообразования.

В частности, соединения настоящего изобретения могут быть введены в комбинации со следующими компонентами: 131I-chTNT, абареликс, абиратерон, акларубицин, адо-трастузумаб эмтансин, афатиниб, афлиберцепт, алдеслейкин, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, алтретамин, амифостин, аминоглутетимид, гексил аминолевулинат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитиолетион, ангиотензин II, антитромбин III, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, акситиниб, азацитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, белиностат, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрен, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, босутиниб, брентуксимаб ведотин, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, капромаб, карбоплатин, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цидофовир, цинакалцет, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, копанлисиб, крисантаспас, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дарбепоэтин альфа, дабрафениб, дасатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депреотид, деслорелин, дексразоксан, диброспидий хлорид, диангидрогалактитол, диклофенак, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубицин, доксорубицин + эстрон, дронабинол, экулизумаб, эдреколомаб, элиптиний ацетат, элтромбопаг, эндостатин, эноцитабин, энзалутамид, эпирубицин, эпитиостанол, эпоетин альфа, эпоетин бета, эпоетин зета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эсомепразол, эстрадиол, эстрамустин, этопосид, эверолимус, эксеместан, фадрозол, фентанил, филграстим, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фолиновая

кислота, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотеровая кислота - меглумин, гадоверсетамид, гадоксетовая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глюкарпидас, глутоксим, GM-CSF, госерелин, гранисетрон,

5 колониестимулирующий фактор гранулоцитов, дигидрохлорид гистамина, гистрелин, гидроксикарбамид, зерна I-125, лансопразол, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфат, индисетрон, инкадроновая кислота, ингенол мебулат,

10 интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, иобитридол, иобенгуан (123I), иомепрол, ипилимумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, ланреотид, лапатиниб, ясохолин, леналидомид, ленограстим, лентинан, летрозол, леупрорелин, левамисол, левоноргрестел, натрия левотироксин, лисурид, лобоплатин, ломустин, лонидамин, масопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксален,

15 метиламинолевулинат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метирозин, мифамуртид, милтефозин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим, мопидамол, гидрохлорид морфина, сульфат морфина, набилон, набиксимолз, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, недаплатин, неларабин,

20 неридроновая кислота, ниволумабпентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нитракрин, ниволумаб, обинутузумаб, октреотид, офатумумаб, омацетаксин мепесуцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготейн, орилотимод, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогамидин, р53

25 генная терапия, паклитаксел, палифермин, зерна палладия-103, палонсетрон, памидроновая кислота, панитумумаб, пантопразол, пазопаниб, пэгаспаргаза, ПЭГ-эпоетин бета (метокси ПЭГ-эпоетин бета), пембролизумаб, пэгфилграстим, пэгинтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфлбутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, фосфат полиэстрадиола,

30 поливинилпирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-К, помалидомид, понатиниб, натрий порфимер, пралатрексед, преднимустин, преднизон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хинаголид, рабепразол, ракотумумаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин, расбурикас, разоксан, рефаметиниб, регорафениб,

ризедроновая кислота, этидронат рения-186, ритуксимаб, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, ронициклиб, самарий (^{153}Sm) лексидронам, сарграмостим, сатумомаб, секретин, сипулейцел-Т, сизофиран, собузоксан, натрия глицидидазол, сорафениб, станозолол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тасонермин, тецелейкин, технеций ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) нофетумомаб-мерпентан, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиротропин альфа, тиогуанин, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трабектедин, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтансин, треосульфат, третиноин, трифлуридин + типирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид, тромбopoэтин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубицин, вандетаниб, вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлунин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы иттрия-90, зиностатин, зиностатин стималамер, золедроновая кислота, зорубицин.

Более того, соединения настоящего изобретения можно комбинировать с активными компонентами, которые хорошо известны для лечения связанной со злокачественным новообразованием боли и хронической боли. Такие комбинации включают, но не ограничиваются перечисленными, НПВС (как неселективные НПВС, такие как ибупрофен, диклофенак, аспирин, напроксен, кетопрофен и индометацин; так и Cox-2 селективные НПВС, такие как парекоксиб, эторикоксиб и целекоксиб), опиоиды II степени, такие как фосфат кодеина, декстропропаксифен, дигидрокодеин, трамадол), опиоиды III степени, такие как морфин, фентанил, бупренорфин, оксиморфон, оксикодон и гидроморфон; и другие медицинские препараты, применяемые для лечения онкологической боли, как, например, стероиды, такие как дексаметазон и метилпреднизолон; бисфосфонаты, такие как этидронат, клодронат, алендронат, ризедронат и золедронат; трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин, кломипрамин, дезипрамин, имипрамин и доксепин; антиаритмические препараты I класса, такие как мексилетин и лидокаин; антиконвульсанты, такие как карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин, прегабалин, топирамат, алпразолам, диазепам, флуразепам, пентобарбитал и фенобарбитал.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Химические названия генерировали с использованием программного обеспечения ACD/Name от ACD/Labs. В некоторых случаях вместо названий, сгенерированных ACD/Name, использовали общепринятые названия коммерчески доступных реагентов.

В следующей таблице перечислены сокращения, используемые в этом параграфе и в разделе "Примеры", поскольку они не поясняются в основном тексте. Другие сокращения имеют значения, по существу, обычные для специалиста в данной области.

Сокращение	Значение
BrettPhos-G3	метансульфонат [(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
DPPF	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
ч	час(-ы)
HATU	гексафторфосфат N-[(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]-N-метилметанаминия
HBr	бромоводород
HCl	хлористоводородная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KOtBu	2-метилпропан-2-олят калия
KI	йодид калия
л	литр
ЖХ-МС	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
LiCl	хлорид лития
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
LiOH	гидроксид лития
М	молярный
MgSO ₄	сульфат магния
мин	минута(-ы)
мкл	микролитр

мл	миллилитр
н.	нормальный
NaBH_4	тетрагидроборат натрия
$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	триацетоксиборогидрид натрия
Na_2CO_3	карбонат натрия
н/о	не определено
NaH	гидрид натрия
NaHCO_3	бикарбонат натрия
NaCl	хлорид натрия
NaI	йодид натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na_2SO_4	сульфат натрия
NH_3	аммиак
NH_4Cl	хлорид аммония
NH_4HCO_3	гидрокарбонат аммония
ЯМР	ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II)
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	ацетат палладия(II)
PPh_3	трифенилфосфин
$t\text{-Bu}_3\text{Ph}\cdot\text{HBF}_4$	тетрафторборат три- <i>трет</i> -бутилфосфония
м.д.	миллионные доли
к.т.	комнатная температура
R_t	время удержания
насыщ.	насыщенный
T_3P	пропилфосфоновый ангидрид
$t\text{Bu-BrettPhos}$	2-(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенил

Другие сокращения имеют значения, по существу, обычные для специалиста в данной области.

Различные аспекты изобретения, описанного в данной заявке, иллюстрируются следующими примерами, которые не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом.

Иллюстративные тестовые эксперименты, описанные в данном документе, служат для иллюстрации настоящего изобретения и изобретение не ограничено приведенными примерами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ - ОБЩАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты, для которых синтез не описан в экспериментальной части, являются либо коммерчески доступными, либо являются известными соединениями, либо могут быть образованы известными методами из известных соединений специалистом в данной области.

Соединения и промежуточные соединения, полученные в соответствии с методами изобретения, могут требовать очистки. Очистка органических соединений хорошо известна специалисту в данной области и может существовать несколько путей очистки одного и того же соединения. В некоторых случаях очистка может не потребоваться. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью кристаллизации. В некоторых случаях, примеси можно удалить с использованием подходящего растворителя. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью хроматографии, в частности, колоночной флэш-хроматографии, используя, например, предварительно заполненные силикагелевые картриджи, например, Biotage SNAP картриджи KP-Sil[®] или KP-NH[®] в комбинации с системой автоматической очистки Biotage (SP4[®] или Isolera Four[®]), и элюенты, такие как градиенты гексан/этилацетат или ДХМ/метанол. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью препаративной ВЭЖХ, используя, например, автоочистительное устройство Waters, оснащенное детектором на диодной матрице и/или масс-спектрометром с ионизацией методом электрораспыления, работающим в режиме реального времени, в комбинации с подходящей предварительно заполненной обращенно-фазовой колонкой, и элюенты, такие как градиенты воды и ацетонитрила, которые могут содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный аммиак.

В некоторых случаях, методы очистки, как описано выше, могут обеспечить соединения настоящего изобретения, которые обладают достаточно основной или кислой функциональностью, в виде соли, такой как, в случае соединения

настоящего изобретения, которое является достаточно основным, например, трифторацетат или формиат, или, в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно кислым, например, соль аммония. Соль этого типа можно превратить либо в ее свободную основную, либо в ее свободную кислотную форму, соответственно, с помощью различных методов, известных специалисту в данной области, либо можно использовать в виде солей в последующих биологических анализах. Следует понимать, что конкретная форма (например, соль, свободное основание и т.д.) соединения настоящего изобретения, выделенная и описанная в настоящем документе, не обязательно является единственной формой, в которой указанное соединение может использоваться в биологическом анализе с целью количественного определения специфической биологической активности.

Более того, промежуточные соединения и примеры в соответствии с изобретением могут присутствовать в виде поворотных изомеров, в частности, наблюдаемых при ЯМР исследованиях. В случаях, когда присутствие ротамеров четко видно по ЯМР, это указано в экспериментальной части. Показатели чистоты как правило, рассчитаны исходя из соответствующих площадей пиков на ЖХ/МС хроматограмме, но могут дополнительно также быть определены с помощью спектра ^1H ЯМР.

В содержащих растворители или загрязненных партиях, формальный выход может составлять «> 100%»; в этих случаях выход не корректируется на растворитель или чистоту.

Мультиплетности сигналов протонов в спектрах ^1H ЯМР, о которых сообщается в нижеследующих параграфах, представляют собой наблюдаемую в каждом случае форму сигнала и не учитывают какие-либо особые проявления сигнала более высокого порядка. В общем, указанный химический сдвиг относится к центру рассматриваемого сигнала. В случае широких мультиплетов приведен интервал. Сигналы, скрытые растворителем или водой, либо были приписаны ориентировочно, либо не были перечислены. Значительно уширенные сигналы – вызванные, например, быстрым вращением молекулярных фрагментов или обменом протонов – также либо были приписаны ориентировочно (их часто называют широким мультиплетом или широким синглетом или широким дублетом), либо не были перечислены.

Данные ^1H ЯМР выбранных промежуточных соединений синтеза и рабочих примеров изложены в форме перечней пиков ^1H ЯМР. Для каждого пика сигнала сначала приведено $\delta[\text{м.д.}]$ = значение в м.д., и затем интенсивность сигнала в круглых скобках. Числовые пары $\delta[\text{м.д.}]$ = значение / интенсивность сигнала для разных пиков сигналов перечислены с разделением друг от друга запятыми. Таким образом, перечень пиков для примера принимает следующую форму: $\delta[\text{м.д.}] = 1$ (интенсивность₁), $\delta[\text{м.д.}] = 2$ (интенсивность₂), ... , $\delta[\text{м.д.}] = i$ (интенсивность_i), ... , $\delta[\text{м.д.}] = n$ (интенсивность_n).

Интенсивность острых сигналов коррелирует с высотой сигналов в печатном варианте ЯМР спектра, выраженной в см., и показывает истинные отношения интенсивностей сигналов по сравнению с другими сигналами. В случае широких сигналов, может быть показано несколько пиков или центр сигнала и их относительная интенсивность в сравнении с наиболее интенсивным сигналом в спектре. Перечни пиков ^1H ЯМР подобны обычным ^1H ЯМР печатным вариантам и, таким образом, обычно содержат все пики, перечисленные в обычной интерпретации ЯМР. Кроме того, подобно обычным ^1H ЯМР печатным вариантам, они могут показывать сигналы растворителей, сигналы стереоизомеров целевых соединений, которые равным образом обеспечиваются настоящим изобретением, и/или пики примесей. Пики стереоизомеров целевых соединений и/или пики примесей обычно имеют в среднем более низкую интенсивность, чем пики целевых соединений (например, с чистотой > 90%). Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для конкретного способа получения. Таким образом, их пики могут помочь в идентификации воспроизведения нашего способа получения на основании "отпечатков побочных продуктов". Эксперт, рассчитывающий пики целевых соединений известными методами (MestreC, ACD моделирование, или с использованием эмпирически оцененных ожидаемых значений) может, при необходимости, выделить пики целевых соединений, необязательно с использованием дополнительных фильтров интенсивностей. Такая операция выделения будет подобной отбору пиков в классической интерпретации ^1H ЯМР. Детальное описание представления данных ЯМР в форме списков пиков можно найти в публикации "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (см. Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1 августа 2014 г., или <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>). При обычной операции отбора пиков, описанной в Research Disclosure Database Number 605005, параметр

"Минимальная высота" можно устанавливать между значениями 1% и 4%. В зависимости от типа химической структуры и/или в зависимости от концентрации анализируемого соединения, может оказаться целесообразным устанавливать параметры "Минимальная высота" на значения $< 1\%$.

5 Методы аналитической ЖХ-МС:

Метод А: Прибор: Agilent G1312A с ФДМ детектором Waters и масс-спектрометром ZQ или Shimadzu LC-MS - LC 20-AB - МС детектор LC-MS 2010; колонка: Supelco Ascentis Express 2.1 x 30 мм, 2.7 мкм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.1 об.% муравьиной кислоты; 10 градиент: 0-1.5 мин 5-100% В, 1.5-1.6 мин 100% В; поток: 1.0 мл/мин; температура: 40 °С; ФДМ сканирование: 210-420 нм.

Метод В: Прибор: Agilent G1312A с ФДМ детектором Waters и масс-спектрометром Qtof-micro или Agilent G1312A с ФДМ детектором Waters и масс-спектрометром ZQ или Shimadzu LC-MS - LC 20-AB - МС детектор LC-MS 2010; 15 колонка: Waters Atlantis dC18 2.1 x 50 мм, 3 мкм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.1 об.% муравьиной кислоты; градиент: 0-2.5 мин 5-100% В, 2.5-2.7 мин 100% В; поток: 1.0 мл/мин; температура: 40 °С; ФДМ сканирование: 210-420 нм.

Метод С: Прибор: Agilent G1312A с ФДМ детектором Waters и масс-спектрометром ZQ; колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 2.0 x 50 мм, 3 мкм; 20 элюент А: 2 mM гидрокарбонат аммония (забуференный до pH 10), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.8 мин 1-100% В, 1.8-2.1 мин 100% В; поток: 1.0 мл/мин; температура: 40 °С; ФДМ сканирование: 210-420 нм.

Метод D: Прибор: Agilent G1312A с ФДМ детектором Waters и масс-спектрометром Qtof-micro или Shimadzu LC-MS - LC 20-AB - МС детектор LC-MS 2010; колонка: Waters Atlantis dC18 2.1 x 100 мм, 3 мкм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.1 об.% муравьиной кислоты; 25 градиент: 0-5.0 мин 5-100% В, 5.0-5.4 мин 100% В; поток: 0.6 мл/мин; температура: 40 °С; ФДМ сканирование: 210-420 нм.

Метод E: Прибор: Agilent G1312A с ФДМ детектором Waters и масс-спектрометром ZQ; колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 2.0 x 100 мм, 3 мкм; 30 элюент А: 2 mM гидрокарбонат аммония (забуференный до pH 10), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В, 5.5-5.9 мин 100% В; поток: 0.5 мл/мин; температура: 40 °С; ФДМ сканирование: 210-420 нм.

Метод F: Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; колонка: Phenomenex Kinetix-XB C18 2.1 x 100 мм, 1.7 мкм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.1 об.% муравьиной кислоты; градиент: 0-5.3 мин 5-100% В, 5.3-5.8 мин 100% В; поток: 0.6 мл/мин; температура: 40 °С; ФДМ сканирование: 210-420 нм.

Метод G: Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50 x 2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток: 0.8 мл/мин; температура: 60 °С; ДМД сканирование: 210-400 нм.

Метод H: Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50 x 2.1 мм; элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток: 0.8 мл/мин; температура: 60 °С; ДМД сканирование: 210-400 нм.

Метод I: Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм 50 x 2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток: 0.8 мл/мин; температура: 60 °С; ДМД сканирование: 210-400 нм.

Метод J: Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм 50 x 2.1 мм; элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток: 0.8 мл/мин; температура: 60 °С; ДМД сканирование: 210-400 нм.

Метод K: Прибор: SHIMADZU LC-MS - UFLC 20-AD - МС детектор LC-MS 2020; колонка: Ascentis Express C18 2.7 мкм, 50 x 3.0 мм; элюент А: вода + 0.05 об.% трифторуксусной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.05 об.% трифторуксусной кислоты; градиент: заданный для каждого соединения; поток: 1.5 мл/мин; температура: 40 °С; ФДМ сканирование: 190 - 400 нм.

Метод L: Прибор: SHIMADZU LC-MS - UFLC 20-AD - МС детектор LC-MS 2020; колонка: Ascentis Express C18 2.7 мкм, 50 x 3.0 мм; элюент А: вода + 0.05 об.% гидрокарбоната аммония, элюент В: ацетонитрил; градиент: заданный для каждого соединения; поток: 1.5 мл/мин; температура: 40 °С; ФДМ сканирование: 190 - 400 нм.

Метод M: Прибор: SHIMADZU LC-MS - UFLC 20-AD - МС детектор LC-MS 2020; колонка: CORTECS C18 2.7 мкм, 50 x 2.1 мм; элюент А: вода + 0.05 об.% трифторуксусной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил + 0.05 об.%

трифторуксусной кислоты; градиент: заданный для каждого соединения; поток: 1.5 мл/мин; температура: 40 °C; ФДМ сканирование: 190 - 400 нм.

5 Метод N: Прибор: SHIMADZU LC-MS - UFLC 20-AD - МС детектор LC-MS 2020; колонка: Kinetex EVO C18 2.6 мкм, 50 x 3.0 мм; элюент А: вода + 0.05 об.% гидрокарбоната аммония, элюент В: ацетонитрил; градиент: заданный для каждого соединения; поток: 1.5 мл/мин; температура: 40 °C; ФДМ сканирование: 190 - 400 нм.

10 Метод O: Прибор: SHIMADZU LC-MS - UFLC 20-AD - МС детектор LC-MS 2020; колонка: Kinetex XB-C18 2.6 мкм, 50 x 3.0 мм; элюент А: вода + 0.05 об.% трифторуксусной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил + 0.05 об.% трифторуксусной кислоты; градиент: заданный для каждого соединения; поток: 1.5 мл/мин; температура: 45 °C; ФДМ сканирование: 190 - 400 нм.

15 Метод P: Прибор: Waters Acquity с ФДМ детектором и масс-спектрометром ZQ; колонка: Acquity BEH C18 1.7 мкм 2.1x 50 мм; растворитель А: вода + 0.1% муравьиной кислоты; растворитель В: ацетонитрил; градиент: от 99 % А до 1% А (1.6 мин) до 1% А (0.4 мин); поток: 0.8 мл/мин; температура: 60 °C; объем вводимой пробы: 1.0 мкл (концентрация образца 0.1 мг-1 мг/мл); детектирование: область ФДМ сканирования: 210-400 нм плюс фиксированная длина волны 254 нм; МС ЭРИ (+), область сканирования: 170-800 m/z.

20 Метод Q: Прибор: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - МС детектор LCMS 2020; колонка: Cortecs-C18 2.7 мкм, 50 x 2.1 мм; элюент А: вода + 0.09 об.% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.1 об.% муравьиной кислоты; градиент: заданный для каждого соединения; поток: 1.5 мл/мин; температура: 40°C; ФДМ сканирование: 190 - 400 нм.

25 Метод R: Прибор: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - МС детектор LCMS 2020; колонка: Shim-pack XR-ODS, 2.2 мкм, 3.0 × 50 мм; элюент А: вода + 0.05 об.% трифторуксусной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.05 об.% трифторуксусной кислоты; градиент: заданный для каждого соединения; поток: 1.5 мл/мин; температура: 40°C; ФДМ сканирование: 190 - 400 нм.

30 Метод S: Прибор: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - МС детектор LCMS 2020; колонка: Atlantis T3 2.7 мкм, 100 x 4.6 мм; элюент А: вода + 0.05 об.% трифторуксусной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил + 0.05 об.% трифторуксусной кислоты; градиент: заданный для каждого соединения; поток: 1.5 мл/мин; температура: 35 °C; ФДМ сканирование: 190 - 400 нм.

Метод Т: Прибор: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - МС детектор LCMS 2020; колонка: Kinetex EVO C18 2.6 мкм, 50 x 3.0 мм; элюент А: вода + 0.03 об.% гидроксида аммония, элюент В: ацетонитрил; градиент: заданный для каждого соединения; поток: 1.5 мл/мин; температура: 40 °С; ФДМ сканирование: 190 - 400 нм.

Методы очистки:

Хроматографическая система Biotage Isolera™
(<http://www.biotage.com/product-area/flash-purification>) с использованием предварительно заполненных силикагелем и предварительно заполненных модифицированным силикагелем картриджей.

Препаративная ВЭЖХ, Метод А: Прибор: насос: Gilson 331 & 332; автоинжектор: Gilsom GX281; УФ детектор: Gilson 159; отборник: Gilson GX281 или насос: Gilson 333 & 334; автоинжектор: Gilsom GX281; УФ детектор: Gilson 155; отборник: Gilson GX281; колонка: Waters Xbridge C18 30 x 100 мм, 10 мкм; элюент А: вода + 0.2 об.% гидроксида аммония, элюент В: ацетонитрил + 0.2 об.% гидроксида аммония; градиент: 0-2.5 мин 5% В, 2.5-16.05 мин 5-95% В, 16.05-18.2 мин 95% В; поток: 40 мл/мин; объем вводимой пробы: 1500 мкл; температура: 25 °С; УФ сканирование: 215 нм.

Препаративная ВЭЖХ, Метод В: Прибор: насос: Gilson 331 & 332; автоинжектор: Gilsom GX281; УФ детектор: Gilson 159; отборник: Gilson GX281; колонка: Waters Sunfire C18 30 x 100 мм, 10 мкм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.1 об.% муравьиной кислоты; градиент: 0-2.0 мин 5% В, 2.0-2.5 мин 5-10% В, 2.5-14.5 мин 10-100% В, 14.5-15.5 мин 100% В; поток: 40 мл/мин; объем вводимой пробы: 1500 мкл; температура: 25 °С; УФ сканирование: 215 нм.

Препаративная ВЭЖХ, Метод С: Прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBridge C18 5 мкм 100 x 30 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В; поток: 70 мл/мин; температура: 25 °С; ДМД сканирование: 210-400 нм.

Препаративная ВЭЖХ, Метод D: Прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBridge C18 5 мкм 100 x 30 мм; элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В; поток: 70 мл/мин; температура: 25 °С; ДМД сканирование: 210-400 нм.

Препаративная ВЭЖХ, Метод Е: Прибор: насос: Labomatic HD-5000 или HD-3000, головка HDK 280, модуль градиента низкого давления ND-B1000; ручной инжекторный клапан: Rheodyne 3725i038; детектор: Knauer Azura UVD 2.15; отборник: Labomatic Labocol Vario-4000; колонка: Chromatorex RP C-18 10 мкм, 125x30 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил;

градиент А: 0 - 15 мин 1 – 25% В; поток: 60 мл/мин;

градиент В: 0 - 15 мин 10 – 50% В; поток: 60 мл/мин;

градиент С: 0 - 15 мин 15 – 55% В; поток: 60 мл/мин;

градиент D: 0 - 15 мин 30 – 70% В; поток: 60 мл/мин;

градиент E: 0 - 15 мин 40 – 80% В; поток: 60 мл/мин;

градиент F: 0 - 15 мин 65 – 100% В; поток: 60 мл/мин;

температура: 25 °С; раствор: макс. 250 мг/2 мл диметилсульфоксида; введение: 1 x 2 мл; детектирование: УФ 254 нм; программное обеспечение: SCPA PrepCon5.

Препаративная ВЭЖХ, Метод F: Прибор: насос: Labomatic HD-5000 или HD-3000, головка HDK 280, модуль градиента низкого давления ND-B1000; ручной инжекторный клапан: Rheodyne 3725i038; детектор: Knauer Azura UVD 2.15; отборник: Labomatic Labocol Vario-4000; колонка: Chromatorex RP C-18 10 мкм, 125x30 мм; элюент А: вода + 0.2 об.% аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил;

градиент А: 0 - 15 мин 1 – 25% В; поток: 60 мл/мин;

градиент В: 0 - 15 мин 10 – 50% В; поток: 60 мл/мин;

градиент С: 0 - 15 мин 15 – 55% В; поток: 60 мл/мин;

градиент D: 0 - 15 мин 30 – 70% В; поток: 60 мл/мин;

градиент E: 0 - 15 мин 40 – 80% В; поток: 60 мл/мин;

градиент F: 0 - 15 мин 65 – 100% В; поток: 60 мл/мин;

температура: 25 °С; раствор: макс. 250 мг/2 мл диметилсульфоксида; введение: 1 x 2 мл; детектирование: УФ 254 нм; программное обеспечение: SCPA PrepCon5.

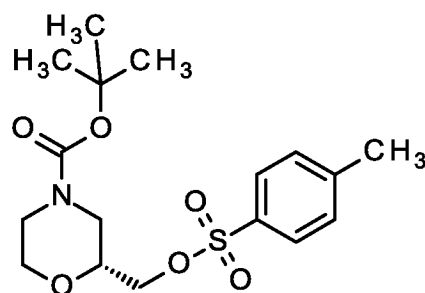
Препаративная ВЭЖХ, Метод G: Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; колонка: Chiralpak IB 5 мк, 250 x 30 мм; элюент А: диоксид углерода, элюент В: метанол; градиент: изократический режим, 25% В; поток: 100 мл/мин; температура: 40°С; УФ: 220 нм; обратное давление: 150 бар.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ - ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Время реакций либо точно указано в протоколах экспериментальной части, либо реакции проводили до завершения. Химические реакции контролировали и их завершение оценивали с использованием методов, хорошо известных специалисту в данной области, таких как тонкослойная хроматография, например, на пластинах, покрытых силикагелем, или с помощью ЖХ-МС методов.

Промежуточное соединение 01-01

трет-бутил (2R)-2-({[(4-метилфенил)сульфонил]окси}метил)морфолин-4-карбоксилат



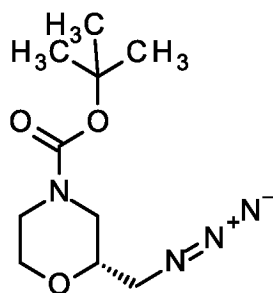
К смеси *трет*-бутил (2R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (7.5 г, 34.5 ммоль) (CAS №: 135065-71-3), триэтиламина (7.2 мл, 51.8 ммоль) и гидрохлорида триметиламина (330 мг, 3.5 ммоль) в дихлорметане (90 мл) добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (9.9 г, 51.8 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали достичь к.т. и перемешивали при этой температуре в течение 21 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь обрабатывали N,N-диметилэтан-1,2-диамином (2.3 мл, 20.7 ммоль) и затем промывали последовательно 1М водным раствором хлороводорода, водой и соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 14.5 г (выход 90%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 4.08 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 3H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 1H), 2.92 - 2.69 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.23 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 272 [M-Вос+H]⁺.

Промежуточное соединение 01-02

трет-бутил (2R)-2-(азидометил)морфолин-4-карбоксилат

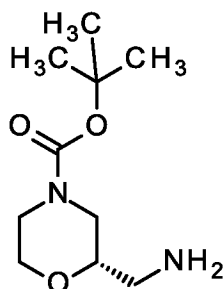


К раствору *tert*-бутил (2R)-2-({[(4-метилфенил)сульфонил]окси}метил)морфолин-4-карбоксилата (14.5 г, 31.2 ммоль) (Промежуточное соединение 01-01) в N,N-диметилформамиде (78 мл) добавляли азид натрия (10.1 г, 156.0 ммоль). Смесь перемешивали при 45 °С в течение 21 ч. По прошествии этого времени реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и распределяли между диэтиловым эфиром и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы дважды промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 8.5 г (выход 94%, чистота 84%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 4.00 - 3.78 (m, 3H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 3.05 - 2.88 (m, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

Промежуточное соединение 01-03

tert-бутил (2S)-2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилат



К дегазированному раствору *tert*-бутил (2R)-2-(азидометил)морфолин-4-карбоксилата (чистота 84%, 8.4 г, 29.3 ммоль) (Промежуточное соединение 01-02) в этилацетате (75 мл) добавляли Pd/C (10%, 1.9 г, 1.8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение в общей сложности 22 ч. По прошествии этого времени удаляли атмосферу водорода, удаляли катализатор путем фильтрования (Целит®) и смесь промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии

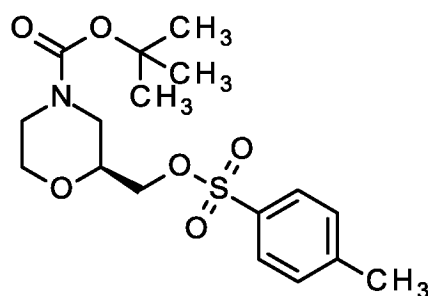
(силикагель, элюирование смесями дихлорметан–DMAW90, от 1:0 до 0:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме. Воду и уксусную кислоту удаляли путем растворения остатка в этилацетате и промывания насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Водную фазу дважды подвергали
 5 обратной экстракции смесью дихлорметан:изопропанол (8:2), причем объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3.2 г (45%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.]: 4.00 - 3.74 (m, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 1.49 (s, 9H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 0.60$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 217$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 01-04

трет-бутил (2S)-2-({[(4-метилфенил)сульфонил]окси}метил)морфолин-4-
 15 карбоксилат



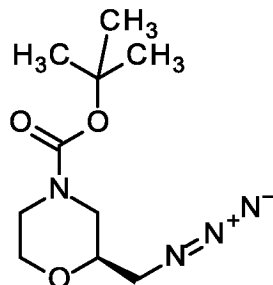
К смеси *трет*-бутил (2S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (10.0 г, 46.0 ммоль) (CAS №: 135065-76-8), триэтиламина (9.6 мл, 69 ммоль) и гидрохлорида триметиламина (440 мг, 4.6 ммоль) в дихлорметане (120 мл)
 20 добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (13.2 г, 69.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. По прошествии этого времени реакцию смесь обрабатывали N,N-димилэтан-1,2-диамином (3.0 мл, 27.6 ммоль). Реакционную смесь промывали 1 М водным раствором хлороводорода с последующим промыванием водой, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и
 25 концентрировали при пониженном давлении с получением 18.3 г (выход 99%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.]: 1.45 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 2.56 - 2.75 (m, 1H), 2.77 - 2.97 (m, 1H), 3.46 (td, 1H), 3.52 - 3.67 (m, 1H), 3.72 - 3.92 (m, 3H), 3.93 - 4.10 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 1.23$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 272$ $[M-\text{Вос}+H]^+$.

Промежуточное соединение 01-05

трет-бутил (2S)-2-(азидометил)морфолин-4-карбоксилат



5

К раствору *трет*-бутил (2S)-2-({[(4-метилфенил)сульфонил]окси}метил)морфолин-4-карбоксилата (17.4 г, 37.5 ммоль) (Промежуточное соединение 01-04) в N,N-диметилформамиде (100 мл) добавляли азид натрия (12.2 г, 187.4 ммоль). Смесь перемешивали при 45 °С в течение 21 ч. Температуру повышали до 60 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение еще 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли диэтиловым эфиром, и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы дважды промывали водой, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10.2 г, 90 %) в виде белого порошка.

10

15

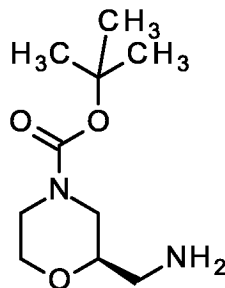
^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 4.01 - 3.73 (m, 3H), 3.65 - 3.44 (m, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 3.06 - 2.85 (m, 1H), 2.79 - 2.62 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 1.11$ мин.

20

Промежуточное соединение 01-06

трет-бутил (2R)-2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилат



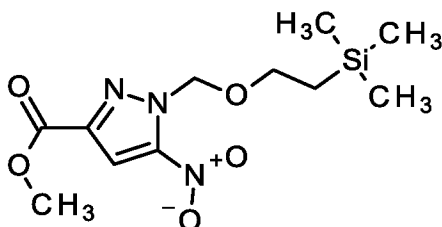
К дегазированному раствору *трет*-бутил (2S)-2-(азидометил)морфолин-4-карбоксилата (11.8 г, 48.7 ммоль) (Промежуточное соединение 01-05) в этаноле (75

мл) добавляли Pd/C (10%, 1.18 г, 1.1 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в атмосфере водорода в течение в общей сложности 22 ч. ТСХ (50% EtOAc в гептане, визуализированная нингидрином) показывала неполное превращение, вследствие чего смесь фильтровали через фильтровальную бумагу из стекловолокна, повторно обрабатывали Pd/C (10%, 1.18 г, 1.1 ммоль) и перемешивали под водородом в течение еще 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через фильтровальную бумагу из стекловолокна и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюирование смесью дихлорметан – 2 М раствор аммиака в метаноле, от 1:0 до 22:3) с получением 9.0 г (выход 90%) указанного в заголовке соединения в виде коричневой смолы.

¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.45 (s, 9H), 2.54 – 2.70 (m, 1H), 2.69 – 2.79 (m, 2H), 2.82 – 3.01 (m, 1H), 3.34 (tdd, 1H), 3.44 – 3.58 (m, 1H), 3.74 – 3.94 (m, 3H).

Промежуточное соединение 01-07

метил 5-нитро-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-3-карбоксилат



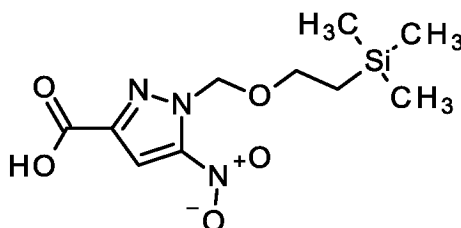
К раствору метил 5-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилата (8.0 г, 46.8 ммоль) (CAS №: 181585-93-3) в тетрагидрофуране (200 мл) при 0 °С добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 2.85 г, 70.1 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. К вышеуказанной взвеси при 0 °С добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (11.7 г, 70.1 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции медленно добавляли воду при 0 °С и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование смесью петролейный эфир–

этилацетат, 2:1) с получением 5.60 г (выход 40%) продукта в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.2 мин 5-100% В, 1.2-1.5 мин 100% В): $R_t = 1.14$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 272 [M+H-NO]^+$.

5 Промежуточное соединение 01-08

5-нитро-1-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

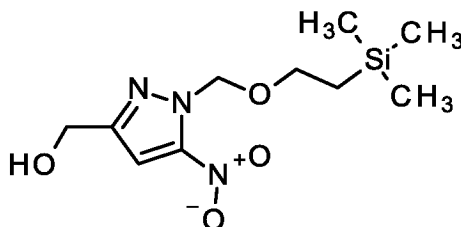


К раствору метил 5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (8.0 г, 26.5 ммоль) (Промежуточное соединение 01-07) в тетрагидрофуране (70 мл) добавляли раствор гидроксида лития (2 М, 66 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции растворитель удаляли в вакууме и остаток повторно растворяли в воде. Значение pH полученного в результате раствора доводили до 2-3 разбавленной хлористоводородной кислотой (4 М) и осажденное твердое вещество собирали путем фильтрования. Осадок на фильтре сушили на воздухе с получением 6.0 г (выход 71 %, чистота 90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (Аналитический Метод М, 0-1.2 мин 5-100% В, 1.2-1.7 мин 100% В): $R_t = 1.12$ мин; МС (ЭРИ - отрицат.): $m/z = 286 [M-H]^+$.

Промежуточное соединение 01-09

(5-нитро-1-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-1Н-пиразол-3-ил)метанол



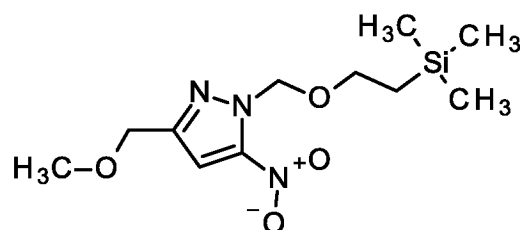
5-Нитро-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-3-карбоновую кислоту (2 г, 7.0 ммоль) (Промежуточное соединение 01-08) растворяли в растворе борана в тетрагидрофуране (1 М, 100 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли

метанол (200 мл) при 0 °С и растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением 1.0 г (выход 52%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.2 мин 5-95% В, 1.2-1.7 мин 95% В): R_t = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 296 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 01-10

3-(метоксиметил)-5-нитро-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пиразол

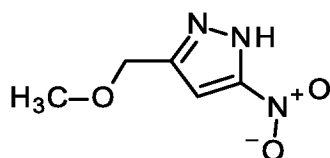


К раствору (5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)метанола (1.0 г, 3.7 ммоль) (Промежуточное соединение 01-9) в N,N-диметилформамиде (15 мл) при 0 °С добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (219 мг, 5.5 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. При 0 °С добавляли йодметан (1.0 г, 7.3 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции медленно добавляли воду при 0 °С и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование смесью петролейный эфир–этилацетат, 1:5) с получением 900 мг (выход 85%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.2 мин 5-95% В, 1.2-1.7 мин 95% В): R_t = 1.28 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 310 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 01-11

3-(метоксиметил)-5-нитро-1Н-пиразол

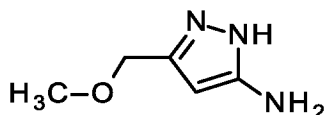


К раствору 3-(метоксиметил)-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (900 мг, 3.1 ммоль) (Промежуточное соединение 01-10) в дихлорметане (16 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции добавляли воду и полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование смесью петролейный эфир–этилацетат, 1:5) с получением 400 мг (выход 82%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.2 мин 5-95% В, 1.2-1.7 мин 95% В): $R_t = 0.63$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 158$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 01-12

3-(метоксиметил)-1H-пиразол-5-амин

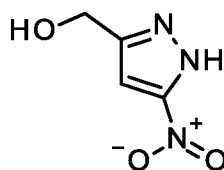


К раствору 3-(метоксиметил)-5-нитро-1H-пиразола (400 мг, 2.5 ммоль) (Промежуточное соединение 01-13) в метаноле (5 мл) добавляли палладий на угле (10%, 100 мг) и полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч в атмосфере водорода (при давлении приблизительно 2 атм). После завершения реакции катализатор удаляли путем фильтрования и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 300 мг (выход 93 %) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.2 мин 5-100% В, 1.2-1.7 мин 100% В): $R_t = 0.49$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 128$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 01-13

(5-нитро-1H-пиразол-3-ил)метанол



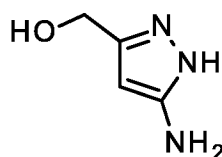
5-Нитро-1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (1.0 г, 6.36 ммоль) (CAS №: 198348-89-9) при 0 °С добавляли в раствор борана в тетрагидрофуране (1М, 25 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. После

завершения реакции медленно добавляли метанол при 0 °С и полученный в результате раствор перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. растворитель удаляли в вакууме и остатки очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование смесью дихлорметан – метанол, 10:1) с получением 625 мг (выход 69%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (Аналитический Метод L, 0-1.25 мин 10-95% В, 1.25-1.75 мин 95% В): $R_t = 0.49$ мин; МС (ЭРИ - отрицат.): $m/z = 142$ $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 01-14

(5-амино-1Н-пиразол-3-ил)метанол

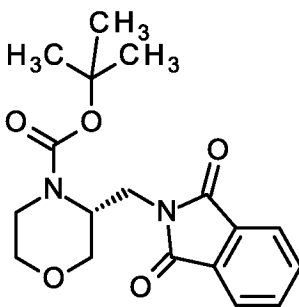


К раствору (5-нитро-1Н-пиразол-3-ил)метанола (625 мг, 4.4 ммоль) (Промежуточное соединение 01-13) в метаноле (5 мл) добавляли палладий на угле (10%, 50 мг) и полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч в атмосфере водорода (при давлении приблизительно 2 атм). После завершения реакции катализатор удаляли путем фильтрования и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 505 мг (колич. выход) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

ЖХ-МС (Аналитический Метод L, 0-1.25 мин 10-95% В, 1.25-1.75 мин 95% В): $R_t = 0.25$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 114$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 01-15

трет-бутил (3R)-3-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]морфолин-4-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил (3R)-3-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (5.0 г, 23.0 ммоль) (CAS №: 215917-99-0), трифенилфосфина (12.1 г, 46.0 ммоль),

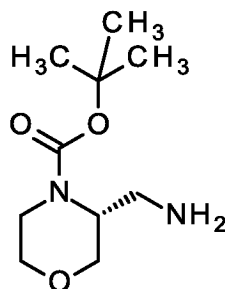
фталимида (6.8 г, 46.0 ммоль) в тетрагидрофуране (164 мл) при 0 °С по каплям добавляли диэтилазодикарбоксилат (7.25 мл, 46.0 ммоль). После завершения добавления, реакционной смеси давали достичь к.т., и перемешивали в течение в общей сложности 16 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь концентрировали в вакууме, растворяли в дихлорметане и адсорбировали на силикагеле. Это вещество загружали на большой спеченный фильтр, содержащий силикагель высотой ~3 см. Вещество элюировали смесью этилацетат/гептан (1:4, ~15 CV) и фильтрат концентрировали в вакууме. Оставшееся вещество суспендировали в смеси гептан/дихлорметан (95:5), нагревали и нерастворимое вещество удаляли путем фильтрования с отсасыванием. Осадок на фильтре повторно суспендировали в смеси гептан/дихлорметан (95:5), нагревали и повторно отфильтровывали. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением 7.8 г (выход 91%, чистота 90%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.10 (s, 9H), 3.41 - 3.53 (m, 2H), 3.59 - 3.71 (m, 2H), 3.83 - 4.01 (m, 3H), 4.30 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.51 (m, 1H), 7.61 - 7.78 (m, 2H), 7.80 - 7.94 (m, 2H).

ЖХ-МС (Аналитический метод А): R_t = 1.10 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 246 [M+H-Вос]⁺.

Промежуточное соединение 01-16

трет-бутил (3R)-3-(аминометил)морфолин-4-карбоксилат



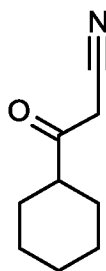
К суспензии *трет*-бутил (3R)-3-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)метил]морфолин-4-карбоксилата (чистота 90 %, 7.8 г, 21.0 ммоль) (Промежуточное соединение 01-15) в этаноле (150 мл) добавляли гидразин (4.1 мл), и полученную в результате смесь нагревали до 90 °С в течение 2 ч. По прошествии этого времени реакционной смеси давали охладиться до к.т. и твердое вещество удаляли с помощью вакуумного фильтрования. Твердое вещество промывали дополнительными аликвотами этанола, причем фильтрат

концентрировали в вакууме с получением бесцветного твердого вещества. Это вещество растирали с дихлорметаном, причем твердое вещество удаляли с помощью вакуумного фильтрования и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 5.2 г (выход 97%, чистота 85%) указанного в заголовке соединения в виде масла золотого цвета.

^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.49 (s, 9H), 2.87 - 3.04 (m, 2H), 3.04 - 3.19 (m, 1H), 3.46 (td, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.70 - 3.98 (m, 4H).

Промежуточное соединение 01-17

3-циклогексил-3-оксопропаннитрил

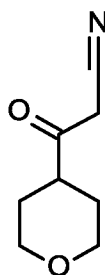


Суспензию гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 422 мг, 10.5 ммоль) в тетрагидрофуране (5.0 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 10 мин. Суспензии давали охладиться до температуры окружающей среды, после чего по каплям добавляли приготовленный раствор метил циклогексанкарбоксилата (500 мкл, 3.5 ммоль) (CAS №: 4630-82-4) и ацетонитрила (560 мкл, 11 ммоль) в ТГФ (5.0 мл) на протяжении 5 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч и охлаждали до к.т. К перемешиваемому раствору добавляли 2-пропанол и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель упаривали и остаток растворяли в воде. Водный слой промывали гексаном, подкисляли конц. раствором хлороводорода и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили на гидрофобном фильтре и упаривали при пониженном давлении с получением 421 мг (выход 79%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Аналитический Метод G) $R_t = 0.99$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 152$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 01-18

3-оксо-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропаннитрил



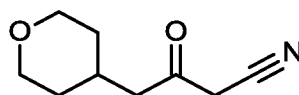
Суспензию гидроксида натрия (832 мг, 60 %, 20.8 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (15 мл, 180 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 10 мин. Суспензии давали охладиться до к.т., после чего по каплям добавляли приготовленный раствор метил тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилата (930 мкл, 6.9 ммоль) (CAS №: 110238-91-0) и ацетонитрила (1.1 мл, 21 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (15 мл, 180 ммоль) на протяжении 5 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч и охлаждали до к.т. К перемешиваемому раствору добавляли 2-пропанол и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Растворитель упаривали и остаток растворяли в воде. Водный слой промывали гексаном, подкисляли концентрированным раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органику промывали солевым раствором, сушили на гидрофобном фильтре и упаривали при пониженном давлении с получением 1.11 г сырого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.65-1.92 (m, 4H), 2.58 (tt) + 2.81 (tt, 1H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.93-4.06 (m, 2H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.52 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 154 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 01-19

3-оксо-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бутаннитрил



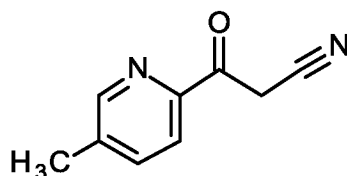
Суспензию гидроксида натрия (60% мас./мас. в минеральном масле; 348 мг, 8.7 ммоль) в тетрагидрофуране (2.5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 10 мин. Суспензии давали охладиться до к.т., после чего по каплям добавляли приготовленный раствор этил тетрагидропиран-4-илацетата (500 мг, 2.9 ммоль) (CAS №: 103260-44-2) и ацетонитрила (0.46 мл, 8.7 ммоль) в тетрагидрофуране (2.5 мл) на протяжении 5 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч, затем давали охладиться до к.т. К

перемешиваемому раствору добавляли 2-пропанол (1 мл) и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (15 мл). Раствор промывали гептаном, подкисляли концентрированным водным раствором HCl и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенную органику сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюирование смесями гептаны-этилацетат, от 4:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (448 мг, 81 %) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.35 (td, 2H), 1.58 - 1.68 (m, 2H), 2.05 - 2.24 (m, 1H), 2.57 (d, 2H), 3.34 - 3.50 (m, 4H), 3.94 (dd, 2H).

Промежуточное соединение 01-20

3-(5-метилпиридин-2-ил)-3-оксопропаннитрил



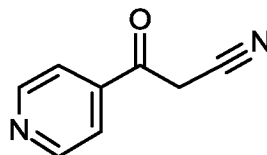
К толуолу (100 мл) осторожно добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (1.98 г, чистота 60%, 49.6 ммоль). Суспензию охлаждали на ледяной бане до 4°C. К охлажденной суспензии по каплям добавляли приготовленный раствор метил 5-метилпиридин-2-карбоксилата (5.00 г, 33.1 ммоль) и сухого ацетонитрила (2.6 мл, 50 ммоль) в 50 мл толуола на протяжении 15 минут. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нагревали при 65°C в течение 4 ч, при этом смесь становилась настолько густой, что дальнейшее перемешивание было невозможным. К густой суспензии добавляли дополнительный сухой толуол (20 мл) и перемешивание при 65°C продолжали в течение еще 12 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, и затем ее гасили 2-пропанолом (15 мл). Суспензию энергично перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре, затем подкисляли 2 М водным раствором хлористоводородной кислоты до pH 3. Фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили с помощью гидрофобного фильтра и упаривали досуха. Сырой продукт помещали в высокий вакуум на 2 ч с получением 4.78 г (выход 90%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод G): $R_t = 0.80$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 161$ $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 2.41 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 7.81-7.99 (m, 2H), 8.58 (br s, 1H).

Промежуточное соединение 01-21

5 3-оксо-3-(пиридин-4-ил)пропаннитрил



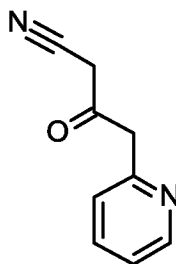
10 Раствор метил изоникотината (25.0 г, 182 ммоль) и ацетонитрила (11.2 г, 273 ммоль) в толуоле (200 мл) медленно добавляли к смеси гидроксида натрия (10.9 г, 273 ммоль, 60% в минеральном масле) в толуоле (100 мл) при 0 °С. Полученную в результате смесь затем нагревали до 65 °С и перемешивали в течение ночи в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме и добавляли воду. Добавляли концентрированную HCl, доводя значение pH до 8. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом и объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и

15 концентрировали в вакууме с получением 15.0 г (54%) продукта в виде оранжевого масла.

ЖХ-МС (Аналитический Метод N, 0-2.00 мин 5-95% B): $R_t = 0.46$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 147$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 01-22

20 3-оксо-4-(пиридин-2-ил)бутаннитрил



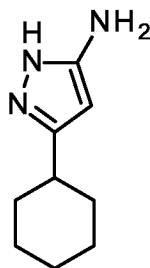
25 Раствор этил 2-(пиридин-2-ил)ацетата (20.0 г, 121 ммоль) и ацетонитрила (6.0 г, 145 ммоль) в толуоле (150 мл) медленно добавляли к смеси гидроксида натрия (7.3 г, 182 ммоль, 60% в минеральном масле) в толуоле (100 мл) при 0 °С. Полученную в результате смесь нагревали до 65 °С и перемешивали в течение ночи в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме и добавляли воду. Добавляли концентрированный раствор HCl, доводя

значение pH до 5, и растворитель удаляли в вакууме с получением 11.0 г (сырого) продукта в виде коричневого масла.

ЖХ-МС (Аналитический Метод N, 0-2.00 мин 5-95% B): $R_t = 0.59$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 161 [M+H]^+$.

5 **Промежуточное соединение 01-24**

3-циклогексил-1H-пиразол-5-амин



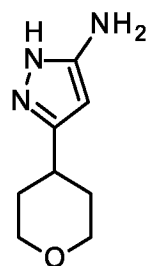
К раствору 3-циклогексил-3-оксoproпаннитрила (100 мг, 661 мкмоль) (Промежуточное соединение 01-17) в безводном этаноле (1.0 мл, 17 ммоль) и уксусной кислоте (50 мкл, 870 мкмоль) добавляли гидразингидрат (1:1) (250 мкл, чистота 65 %, 3.3 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к.т. По прошествии этого времени добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили с помощью гидрофобного фильтра и концентрировали с получением 104 мг (выход 95 %) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.20 - 1.48 (m, 6H), 1.63 - 1.90 (m, 4H), 1.90 - 2.02 (m, 3H), 2.48 - 2.59 (m, 1H), 5.43 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод G): $R_t = 0.68$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 166 [M+H]^+$.

20 **Промежуточное соединение 01-25**

3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-5-амин



К перемешиваемому раствору 3-оксо-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропаннитрила (250 мг, 1.63 ммоль) (Промежуточное соединение 01-18) в сухом

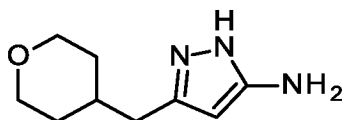
этаноле (2.5 мл, 43 ммоль) и ледяной уксусной кислоте (130 мкл, 2.2 ммоль) добавляли гидразингидрат (1:1) (610 мкл, 65 %, 8.2 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смеси давали охладиться до к.т., после чего добавляли раствор NaHCO_3 . Водный раствор трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили на гидрофобном фильтре и концентрировали при пониженном давлении с получением 177 мг (выход 63 %) целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.69 - 1.87 (m, 4H), 2.80 (tt, 1H), 3.49 (td, 2H), 3.99 - 4.06 (m, 2H), 5.46 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): $R_t = 0.50$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 168$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 01-26

3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-1H-пиразол-5-амин

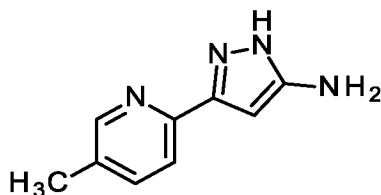


К раствору 3-оксо-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бутаннитрила (448 мг, 2.36 ммоль) (Промежуточное соединение 01-19) в этаноле (4 мл) добавляли гидразингидрат (0.57 мл, 11.7 ммоль), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. По прошествии этого времени растворитель удаляли при пониженном давлении, подвергая азеотропной перегонке с метанолом, с получением указанного в заголовке соединения (405.9 мг, 85 %) в виде желтой смолы, которую использовали непосредственно без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.26 - 1.42 (m, 2H), 1.53 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.85 (m, 1H), 2.47 (d, 2H), 3.34 (td, 2H), 3.66 - 4.27 (m, 5H), 5.45 (s, 1H).

Промежуточное соединение 01-27

3-(5-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амин



К раствору 3-(5-метилпиридин-2-ил)-3-оксопропаннитрила (4.87 г, 30.4 ммоль) (Промежуточное соединение 01-20) в этаноле (50 мл) добавляли уксусную кислоту (5.0 мл) с последующим добавлением гидразингидрата (7.4 мл, 150 ммоль).

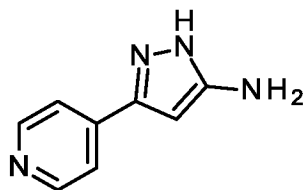
Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем гасили 30 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили с помощью гидрофобного фильтра и концентрировали. При концентрировании образовывалось обильное твердое вещество. Твердое вещество суспендировали в 100 мл гексана и собирали с помощью вакуумного фильтрования с получением 4.71 г (выход 89 %) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод Н): $R_t = 0.63$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 175 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]: 2.29 (s, 3H), 4.78 (br s, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.68 (m, 1H), 8.34 - 8.39 (m, 1H).

Промежуточное соединение 01-28

3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-5-амин

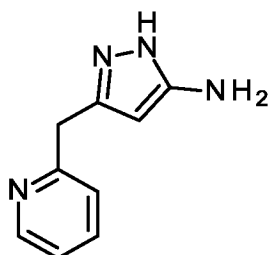


К раствору 3-оксо-3-(пиридин-4-ил)пропаннитрила (14.8 г, 98.7 ммоль) (Промежуточное соединение 01-21), в этаноле (250 мл) добавляли гидразингидрат (14.8 г, 296 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан: метанол = 15: 1) с получением 11.0 г (65%) продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (Аналитический Метод N, 0-2.00 мин 5-95% B): $R_t = 0.77$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 161 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 01-29

3-[(пиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-5-амин

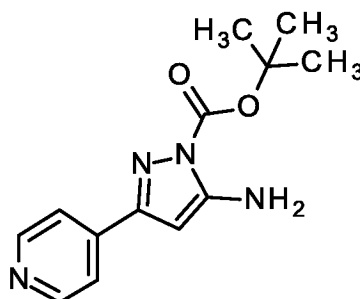


К раствору 3-оксо-4-(пиридин-2-ил)бутаннитрила (11.0 г, 34.3 ммоль) (Промежуточное соединение 01-22) в этаноле (120 мл) добавляли гидразингидрат (5.2 г, 103 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан: метанол = 15: 1) с получением 4.5 г (61%) продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (Аналитический Метод N, 0-2.00 мин 5-95% B): $R_t = 0.72$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 175 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 01-31

трет-бутил 5-амино-3-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат



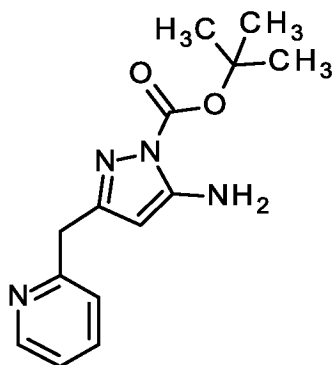
К раствору 3-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-5-амина (10.0 г, 58.0 ммоль) (Промежуточное соединение 01-28) в дихлорметане (200 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (22.6 г, 174 ммоль), ди-*трет*-бутил дикарбонат (19.0 г, 87.1 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (710 мг, 5.8 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. По завершении реакции растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1: 1) с получением 5.8 г (37%) продукта в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]: 1.61 (s, 9H), 5.90 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 7.72 (d, 2H), 8.62 (d, 2H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод N, 0-3.00 мин 5-95% B): $R_t = 1.39$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 261 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 01-32

трет-бутил 5-амино-3-[(пиридин-2-ил)метил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат



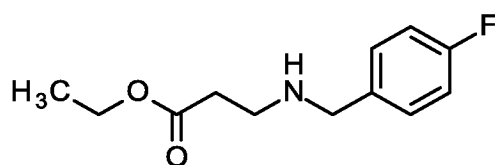
К раствору 3-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-5-амина (5.7 г, 23.9 ммоль) (Промежуточное соединение 01-29) в дихлорметане (200 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (9.3 г, 71.6 ммоль), ди-*трет*-бутил дикарбонат (7.8 г, 35.8 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (292 мг, 2.4 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. По завершении реакции растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан: метанол = 15: 1) с получением 2.7 г (34%) продукта в виде светло-желтого масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]: 1.55 (s, 9H), 3.85 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 6.23 (s, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 8.47 (d, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод N, 0-3.00 мин 5-95% B): R_t = 1.33 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 01-34

этил N-[(4-фторфенил)метил]-бета-аланинат



К раствору соединения этил бета-аланинат - хлороводород (1/1) (200 мг, 1.30 ммоль) и 4-фторбензальдегида (170 мкл, 1.6 ммоль) в дихлорметане (8.0 мл, 120 ммоль) и метаноле (2.0 мл, 49 ммоль) добавляли цианоборогидрид натрия (164 мг, 2.60 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (89 мкл, 1.6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли приблизительно 20 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и энергично перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили с помощью гидрофобного фильтра и концентрировали. Остаток растворяли в

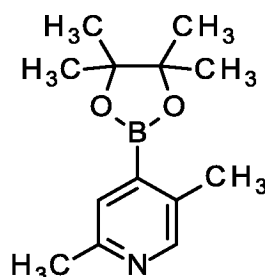
этилацетате, адсорбировали на Isolute и очищали на Biotage Isolera Four (Biotage SNAP картридж KP-Sil 25 г; 0-60% этилацетата в гексане) с получением 138 мг (выход 47%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод Н): $R_t = 1.05$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 226 [M+H]^+$.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.25 (t, 3H), 1.73 (br s, 1H), 2.52 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 7.00 (t, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 2H).

Промежуточное соединение 01-35

2,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



10 Смесь 2,5-лутидина (2.5 г, 23.3 ммоль), бис(пинаколато)дибора (5.9 г, 23.3 ммоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (25 мг, 0.093 ммоль) в октане (25 мл) дегазировали потоком N_2 в течение 10 мин. Добавляли дихлорид бис(1,5-циклооктадиен)диридия(I) (31.3 мг, 0.047 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи.

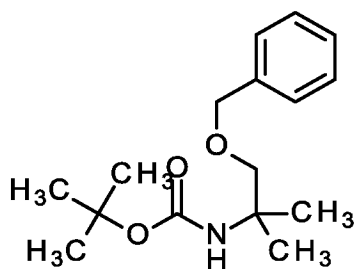
15 Реакционную смесь охлаждали, разбавляли дихлорметаном (300 мл) и переносили в лабораторный стакан, оснащенный магнитной мешалкой. Осторожно при перемешивании добавляли ледяную воду (200 мл), и смесь энергично перемешивали в течение 15 мин и затем фильтровали через целит. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 x 100 мл).

20 Объединенную органику сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4.65 г (выход 51%, чистота 60%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого вязкого масла.

^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.35 (s, 12H), 2.43 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 7.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H).

Промежуточное соединение 01-36

трет-бутил [1-(бензилокси)-2-метилпропан-2-ил]карбамат

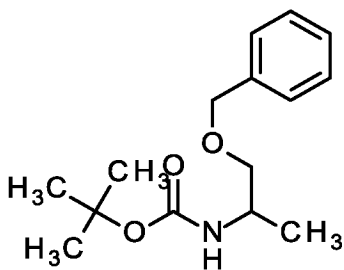


К раствору *трет*-бутил 1-гидрокси-2-метилпропан-2-илкарбамата (5.0 г, 26.4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) добавляли гидроксид калия (2.8 г, 50.2 ммоль) и (бромметил)бензол (8.6 г, 50.2 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции добавляли воду, и полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 5.0 г (67%) продукта в виде желтого масла.

ЖХ-МС (Аналитический Метод Q, 0-2.00 мин 5-100% B): $R_t = 1.20$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 280 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 01-37

трет-бутил [(±)-1-(бензилокси)пропан-2-ил]карбамат

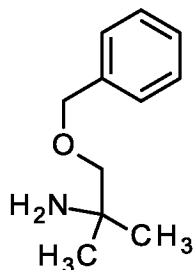


К раствору *трет*-бутил 1-гидроксипропан-2-илкарбамата (4.0 г, 22.8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) добавляли гидроксид калия (2.3 г, 41.1 ммоль) и (бромметил)бензол (7.0 г, 41.1 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции добавляли воду, и полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 5.0 г (58%) продукта в виде желтого масла.

ЖХ-МС (Аналитический Метод R, 0-2.00 мин 5-100% B): $R_t = 0.85$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 266 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 01-38

1-(бензилокси)-2-метилпропан-2-амин



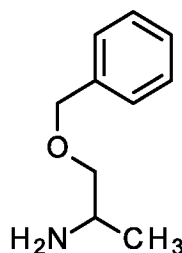
К раствору *трет*-бутил 1-(бензилокси)-2-метилпропан-2-илкарбамата (5.0 г, 17.9 ммоль) (Промежуточное соединение 01-36) в дихлорметане (100 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью C18 обращенно-фазовой хроматографии [подвижная фаза А: вода (0.05% ТФУ), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 5% В до 50% В за 30 мин] с получением 3.0 г (93%) продукта в виде твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ [м.д.]: 1.24 (s, 6H), 3.40 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 4H), 7.93 (br, 2H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод Q, 0-1.80 мин 5-100% В): $R_t = 0.50$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 180$ [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 01-39

1-(бензилокси)пропан-2-амин



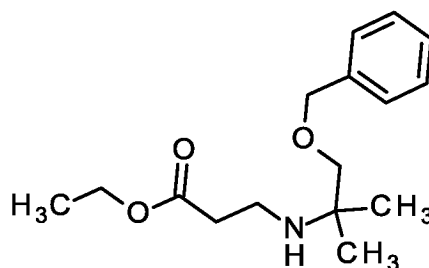
К раствору *трет*-бутил 1-(бензилокси)пропан-2-илкарбамата (5.0 г, 18.8 ммоль) (Промежуточное соединение 01-37) в дихлорметане (100 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью C18 обращенно-фазовой колоночной хроматографии [подвижная фаза А: вода (0.05% FA), подвижная фаза

В: ацетонитрил; градиент: от 5% В до 50% В за 30 мин] с получением 3.0 г (96%) продукта в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС (Аналитический Метод R, 0-2.00 мин 5-100% В): $R_t = 0.79$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 166$ $[M+H]^+$.

5 **Промежуточное соединение 01-40**

этил N-[1-(бензилокси)-2-метилпропан-2-ил]-бета-аланинат



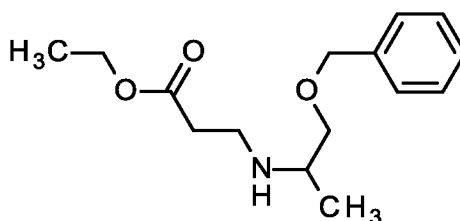
К раствору 1-(бензилокси)-2-метилпропан-2-амина (2.5 г, 13.9 ммоль) (Промежуточное соединение 01-38) в этаноле (150 мл) добавляли этилакрилат (27.9 г, 279 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью C18 обращенно-фазовой хроматографии [подвижная фаза А: вода (0.1% ТФУ), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 2% В до 50% В за 30 мин] с получением 700 мг (18%) продукта в виде светло-желтого масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ [м.д.]: 1.28 - 1.34 (m, 9H), 2.73 (t, 2H), 3.20 - 3.26(m, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.19 - 4.25 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.32 - 7.44 (m, 5H), 8.43 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод K, 0-1.80 мин 5-95% В): $R_t = 0.78$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 280$ $[M+H]^+$.

20 **Промежуточное соединение 01-41**

этил N-[(±)-1-(бензилокси)пропан-2-ил]-бета-аланинат



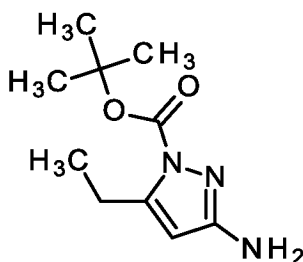
К раствору 1-(бензилокси)пропан-2-амина (3.0 г, 18.2 ммоль) (Промежуточное соединение 01-39) в этаноле (200 мл) добавляли этилакрилат (36.4 г, 363 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. После

охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью C18 обращенно-фазовой колоночной хроматографии [подвижная фаза А: вода (0.1% FA), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 10% В до 50% В за 30 мин] с получением 710 мг (14%) продукта в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-3.00 мин 5-95% В): $R_t = 0.95$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 266$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 01-42

трет-бутил 3-амино-5-этил-1Н-пиразол-1-карбоксилат



К раствору 5-этил-1Н-пиразол-3-амина (16.7 г, 150 ммоль) в ТГФ (350 мл) добавляли триэтиламин (21 мл, 150 ммоль), DMAP (1.84 г, 15.0 ммоль) и ди-*трет*-бутил дикарбонат (32.8 г, 150 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч и в течение ночи при комнатной температуре.

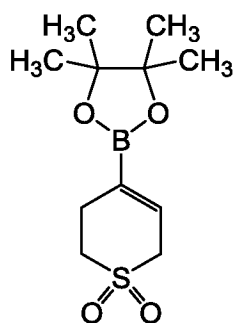
Раствор разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл) с получением после упаривания в вакууме 32.5 г сырого продукта. Очистка с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, гексан - этилацетат) давала после упаривания и растирания с гексаном 5.61 г (18 %) указанного в заголовке соединения в качестве минорного изомера.

ЖХ-МС (Метод G): $R_t = 0.92$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 212$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 1.114 (1.41), 1.133 (3.08), 1.151 (1.46), 1.504 (16.00), 2.750 (0.93), 2.753 (0.91), 2.769 (0.90), 2.771 (0.89), 5.300 (1.36), 5.589 (1.44).

Промежуточное соединение 01-43

4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-тиопиран 1,1-диоксид



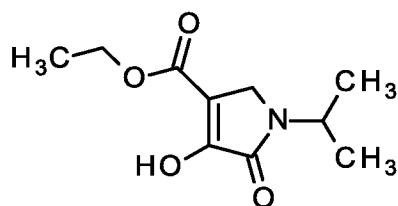
К раствору 2-(3,6-дигидро-2Н-тиопиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (500 мг, 2.21 ммоль) в ацетоне (15 мл) по каплям добавляли оксон (5.9 г, 35.4 ммоль) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали при 40 °С в течение 15 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением 155 мг (27%) продукта в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ [м.д.] = 1.26 (s, 12H), 2.78-2.82 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.74 - 3.75 (m, 2H), 6.38 - 6.40 (m, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод Q, 0-3.00 мин 5-95% В): R_t = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 259 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 02-01

этил 4-гидрокси-5-оксо-1-(пропан-2-ил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилат



Смесь изопропиламина (8.2 мл, 99.9 ммоль) (CAS №: 75-31-0) и этилакрилата (10.8 мл, 99.9 ммоль) в этаноле (115 мл) перемешивали в атмосфере азота при к.т. в течение 23 ч. Затем последовательно добавляли диэтилоксалат (13.6 мл, 99.9 ммоль) и этилат натрия (21% в этаноле, 37 мл, 99.9 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, после чего образовывался желтый осадок. Реакционной смеси давали охладиться до к.т., и осадок собирали с помощью вакуумного фильтрования. Твердые вещества затем вносили в кипящую

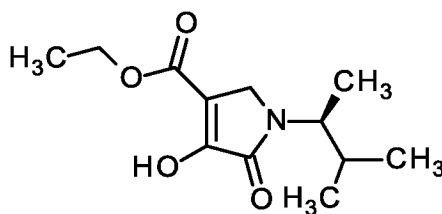
воду и подкисляли при 70 °С до pH 3 с помощью 2М водного раствора HCl. Полученному в результате раствору давали охладиться до к.т. и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 13.5 г (выход 92%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 1.10 (d, 6H), 1.20 (t, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 4.24 - 4.43 (m, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.90 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 214 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 02-02

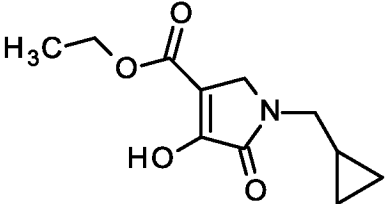
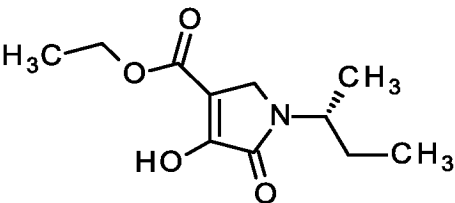
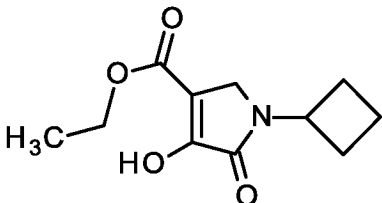
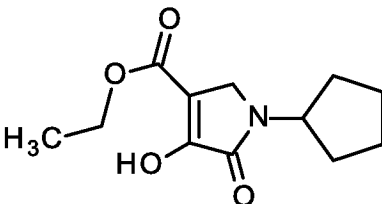
этил 4-гидрокси-1-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат

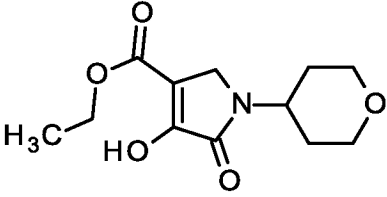
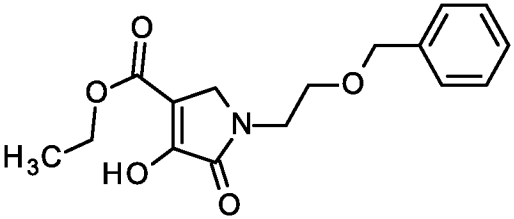
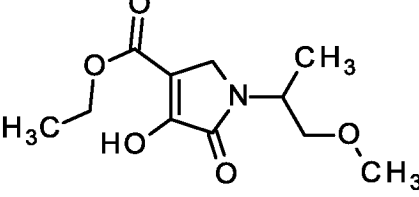
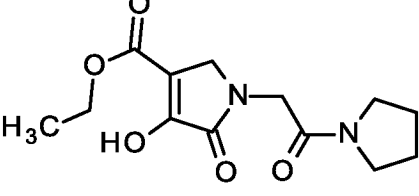


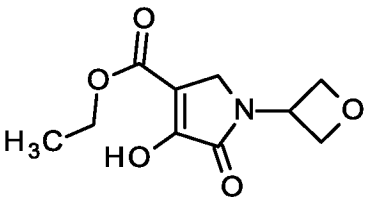
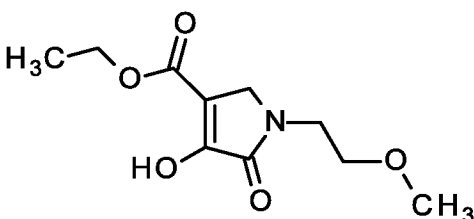
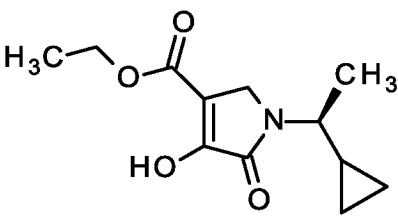
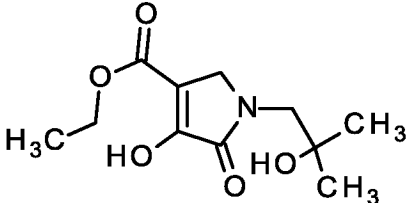
2(S)-3-Метилбутан-2-амин (6.2 мл, 53.1 ммоль) (CAS №: 22526-46-1) и этилакрилат (5.7 мл, 53.1 ммоль) в этаноле (61 мл) перемешивали в течение 60 ч при к.т. в атмосфере азота. Затем последовательно добавляли диметилноксалат (6.3 г, 53.0 ммоль) и этилат натрия (21% в этаноле, 19.8 мл, 53.1 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 1 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток вносили в кипящую воду (~40 мл) и подкисляли при прибл. 70 °С до pH 3 концентрированным раствором HCl. Раствору давали охладиться до к.т. и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 8.1 г (выход 36%) указанного в заголовке соединения в виде желтого кристаллического твердого вещества.

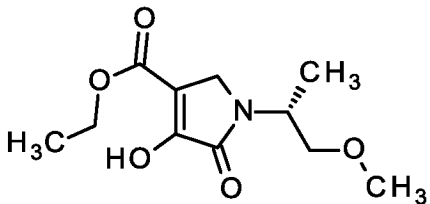
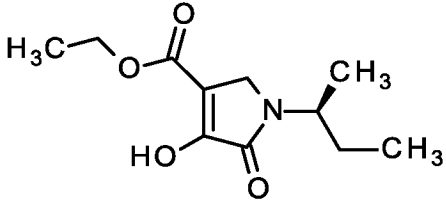
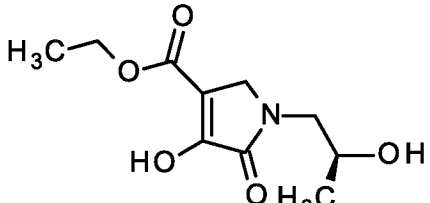
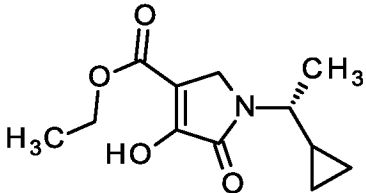
ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.00 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 242 [M+H]⁺.

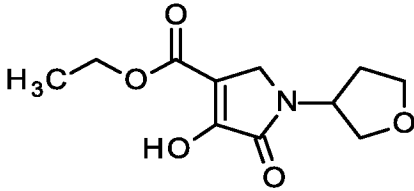
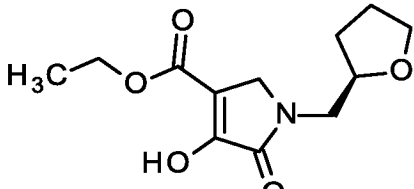
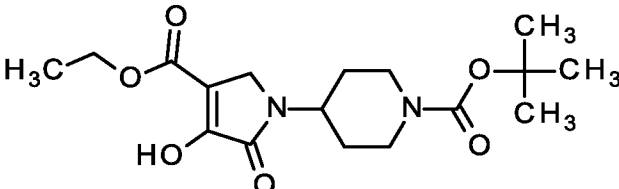
По аналогии с методикой, описанной для Промежуточных соединений 02-01 и 02-02, следующие промежуточные соединения получали с использованием подходящих аминов, этилакрилата и диэтилоксалата или диметилоксалата.

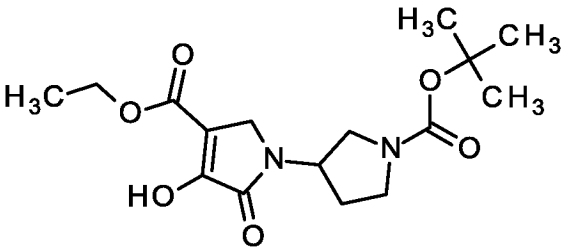
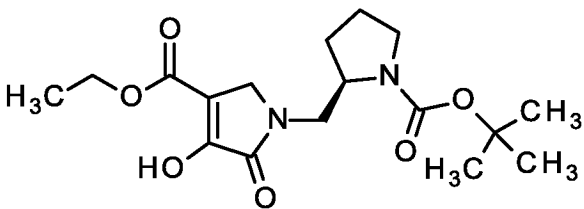
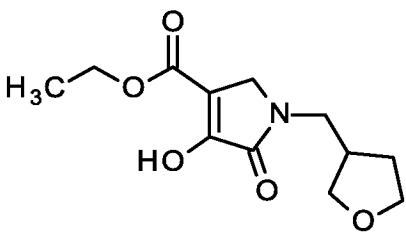
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
02-03	 этил 1-(циклопропилметил)-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 4.44 – 4.16 (m, 2H), 3.54 – 3.24 (m, 2H), 1.34 (t, 7.1 Гц, 3H), 1.12 – 0.93 (m, 1H), 0.66 – 0.46 (m, 2H), 0.38 – 0.21 (m, 2H). О-Н сигнал не наблюдался	CAS №: 2516-47-4 81% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.88 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 226 [M+H]⁺.
02-04	 этил 1-[(2R)-бутан-2-ил]-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат	CAS №: 13250-12-9 47% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.97 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 228 [M+H]⁺.
02-05	 этил 1-циклобутил-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат	CAS №: 2516-34-9 78% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.95 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 225 [M+H]⁺.
02-06	 этил 1-циклопентил-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат	CAS №: 1003-03-8 67% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.99 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 240 [M+H]⁺.

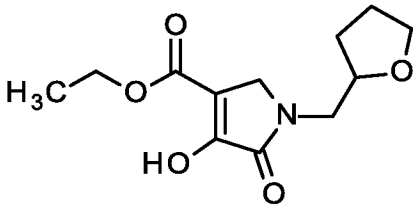
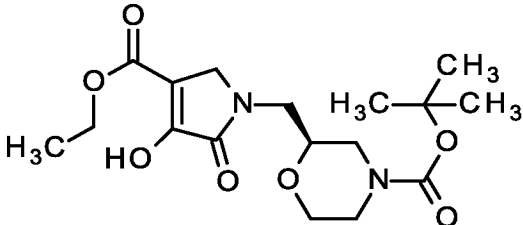
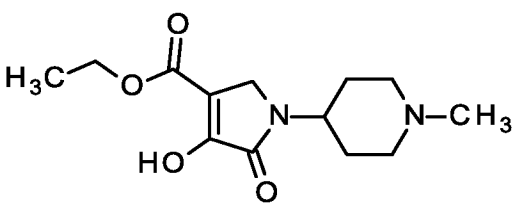
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
02-07	 этил 4-гидрокси-5-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 9.34 (s, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.91 (dd, 2H), 3.40 – 3.20 (m, 2H), 3.15 (t, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.04 – 1.87 (m, 1H), 1.78 – 1.57 (m, 2H), 1.24 – 1.12 (m, 3H).	CAS №: 38041-19-9 59% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R _t = 0.81 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 256 [M+H] ⁺ .
02-08	 этил 1-[2-(бензилокси)этил]-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат	CAS №: 38336-04-8 79% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R _t = 1.04 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 306 [M+H] ⁺ .
02-09	 этил 4-гидрокси-1-[(±)-1-метоксипропан-2-ил]-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 6.31 (s, 1H), 4.60 – 4.45 (m, 1H), 4.34 (q, 2H), 4.20 – 3.98 (m, 2H), 3.58 – 3.43 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.38 (q, 3H), 1.28 (d, 3H).	CAS №: 37143-54-7 58% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R _t = 0.87 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 244 [M+H] ⁺ .
02-10	 этил 4-гидрокси-5-оксо-1-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 4.34 (q, 2H), 4.29 – 4.11 (m, 4H), 3.75 – 3.30 (m, 4H), 2.25 – 1.64 (m, 4H), 1.35 (t, 3H).	CAS №: 35855-14-2 65% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R _t = 0.81 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 283 [M+H] ⁺ .

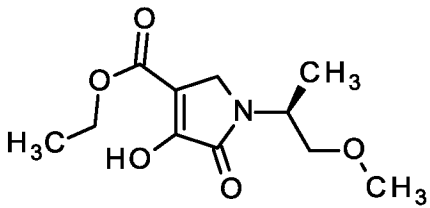
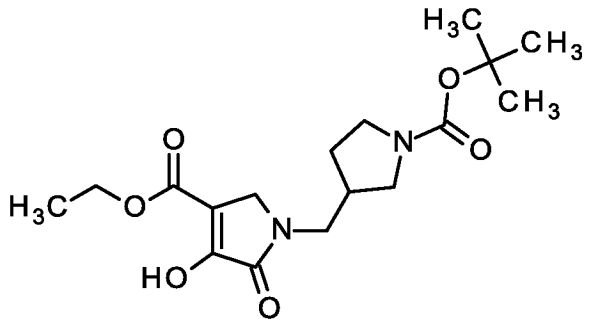
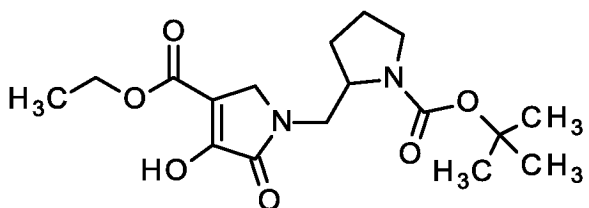
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
02-11	 этил 4-гидрокси-1-(оксетан-3-ил)-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 5.49 (p, 1H), 4.96 (t, 2H), 4.80 (t, 2H), 4.39 (q, 2H), 4.32 (s, 2H), 1.40 (t, 3H).	CAS №: 21635-88-1 18% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R _t = 0.69 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 228 [M+H] ⁺ .
02-12	 этил 4-гидрокси-1-(2-метоксиэтил)-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилат	CAS №: 109-85-3 65% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R _t = 0.8 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 230 [M+H] ⁺ .
02-13	 этил 1-[(1S)-1-циклопропилэтил]-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилат	CAS №: 195604- 39-8 75% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R _t = 0.98 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 240 [M+H] ⁺ .
02-14	 этил 4-гидрокси-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 6.00 (br s, 2H), 4.49 – 4.01 (m, 4H), 3.64 – 3.29 (m, 2H), 1.61 – 0.79 (m, 9H).	CAS №: 2854-16-2 54% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R _t = 0.77 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 244 [M+H] ⁺ .

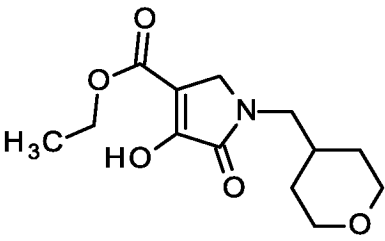
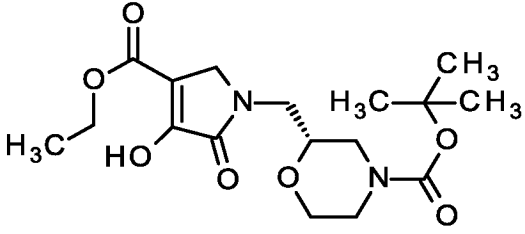
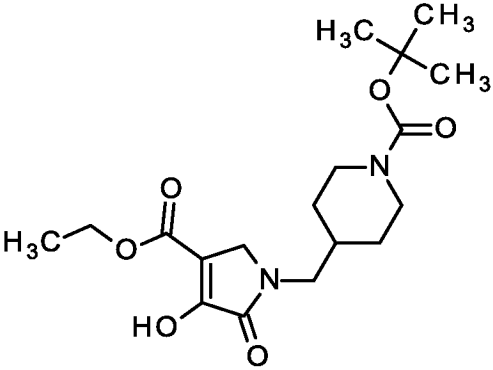
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
02-15	 этил 4-гидрокси-1-[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат	CAS №: 626220-76-6 63% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R _t = 0.87 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 244 [M+H] ⁺ .
02-16	 этил 1-[(2S)-бутан-2-ил]-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 4.32 (m, 3H), 4.00 – 3.85 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 1.25 (d, 3H), 0.90 (t, 3H).	CAS №: 513-49-5 89% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R _t = 0.94 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 228 [M+H] ⁺ .
02-17	 этил 4-гидрокси-1-[(2S)-2-гидроксипропил]-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат	CAS №: 2799-16-8 55% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R _t = 0.83 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 230 [M+H] ⁺ .
02-18	 этил 1-[(1R)-1-циклопропилэтил]-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 8.76 (br s, 1H), 4.36 (q, 2H), 4.16 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.63 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.02 – 0.94 (m, 1H), 0.69 – 0.61 (m, 1H), 0.51 – 0.44 (m, 1H), 0.40 – 0.31 (m, 2H).	CAS №: 6240-96-6 78% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R _t = 0.99 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 240 [M+H] ⁺ .

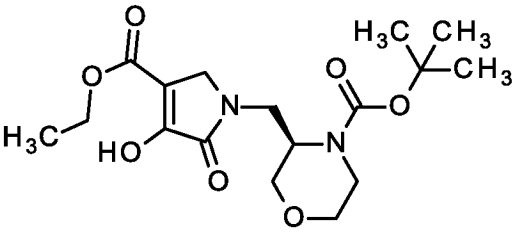
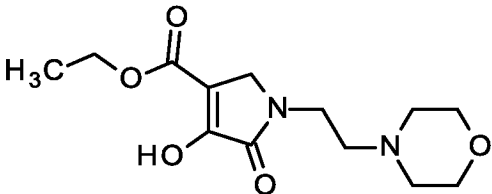
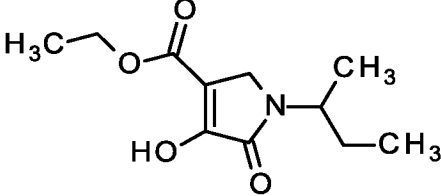
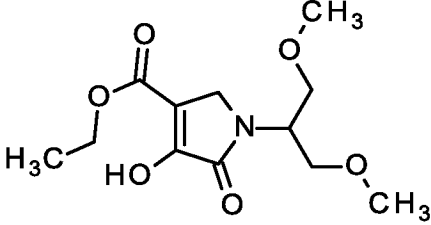
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
02-19	 этил 4-гидрокси-5-оксо-1-[(±)-тетрагидрофуран-3-ил]-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ [м.д.]: 1.35 (t, 3H), 2.08 - 2.11 (m, 1H), 2.30 - 2.40 (m, 1H), 3.77 - 3.90 (m, 2H), 4.05 - 4.10 (m, 3H), 4.29 (q, 2H), 4.80 - 4.85 (m, 1H).	CAS №: 45379-55-3 76% ЖХ-МС (Аналитический Метод L, 0-1.2 мин 10-95% В, 1.2-1.7 мин 95% В): R _t = 0.33 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 242 [M+H] ⁺ .
02-20	 этил 4-гидрокси-5-оксо-1-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ [м.д.]: 1.31 (t, 3H), 1.58 - 1.65 (m, 1H), 1.92 (q, 2H), 1.97 - 2.05 (m, 1H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 3.60 - 3.66 (m, 1H), 3.70 - 3.77 (m, 1H), 3.83 - 3.90 (m, 1H), 4.06 - 4.10 (m, 2H), 4.12 - 4.16 (m, 1H), 4.23 - 4.81 (m, 2H).	CAS №: 7202-43-9 85% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-100% В, 2.0-2.8 мин 100% В): R _t = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 256 [M+H] ⁺ .
02-21	 трет-бутил 4-[4-(этоксикарбонил)-3-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ [м.д.]: 1.33 (t, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.68 - 1.76 (m, 2H), 1.80 - 1.83 (m, 2H), 2.82 - 2.92 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.10 - 4.24 (m, 3H), 4.30 (q, 2H).	CAS №: 87120-72-7 3% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-3.0 мин 5-50% В, 3.0- 3.3 мин 50-95%, 3.3-4.2 мин 95% В): R _t = 2.61 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 355 [M+H] ⁺ .

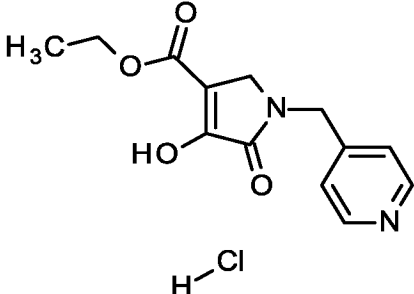
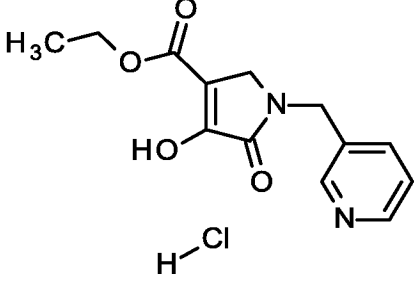
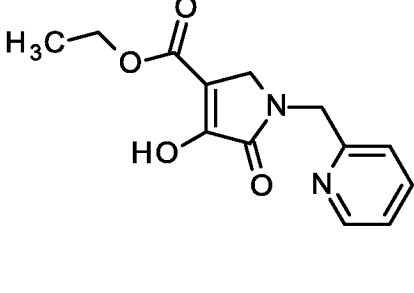
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
02-22	 этил 1-[(±)-1-(<i>tert</i>-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.]: 1.19 (t, 3H), 1.40 (s, 9H), 2.05 (s, 2H), 3.26-3.33 (m, 2H), 3.37 - 3.51 (m, 2H), 3.85 - 3.89 (m, 2H), 4.06 - 4.11 (m, 2H), 4.50 - 4.54 (m, 1H).	CAS №: 186550-13-0 88% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.6 мин 95% В): R_t = 1.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 341 [M+H]⁺.
02-23	 этил 1-{[(2R)-1-(<i>tert</i>-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил]метил}-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ [м.д.]: 1.28 (t, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.80 - 1.93 (m, 4H), 3.31 - 3.35 (m, 2H), 3.54 - 3.59 (m, 2H), 4.03 - 4.09 (m, 3H), 4.24 (q, 2H).	CAS №: 259537-92-3 80% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.25 мин 10-95% В, 1.25-1.75 мин 95% В): R_t = 0.72 мин; m/z = 255 [M+H-Вос]⁺.
02-24	 этил 4-гидрокси-5-оксо-1-[(±)-тетрагидрофуран-3-илметил]-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат	CAS №: 165253-31-6 40% ЖХ-МС (Аналитический Метод L, 0-1.20 мин 10-95% В, 1.20-1.70 мин 95% В): R_t = 0.65 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 256 [M+H]⁺.

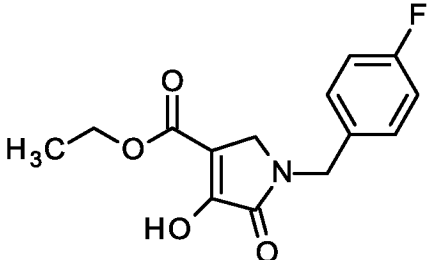
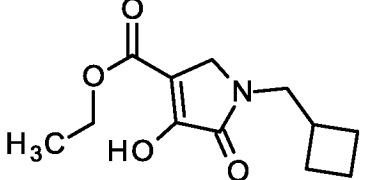
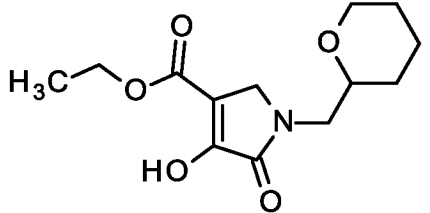
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
02-25	 этил 4-гидрокси-5-оксо-1-[(±)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ [м.д.] = 1.34 (t, 3H), 1.57 - 1.66 (m, 1H), 1.89 - 1.93 (m, 2H), 1.96 - 2.01 (m, 1H), 3.46 - 3.51 (m, 1H), 3.63 - 3.67 (m, 1H), 3.73 - 3.79 (m, 1H), 3.86 - 3.92 (m, 1H), 4.08 - 4.19 (m, 3H), 4.24 - 4.87 (m, 2H).	CAS №: 4795-29-3 2% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0- 2.7 мин 95% В): R _t = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 256 [M+H] ⁺ .
02-26	 трет-бутил (2S)-2-{[4-(этоксикарбонил)-3-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил]метил}морфолин-4-карбоксилат ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 4.35 (q, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 2H), 4.02 - 3.80 (m, 3H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.57 - 3.38 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.38 (t, 3H).	Промежуточное соединение: 01-03 72% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R _t = 1.05 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 271 (M- Вос+H) ⁺ .
02-27	 этил 4-гидрокси-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат	CAS №: 41838-46-4 сырое ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R _t = 0.44 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 269 [M+H] ⁺ .

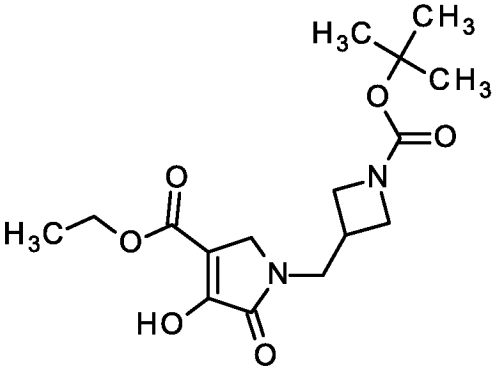
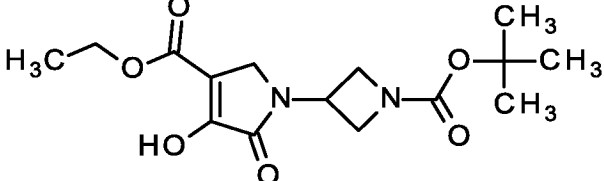
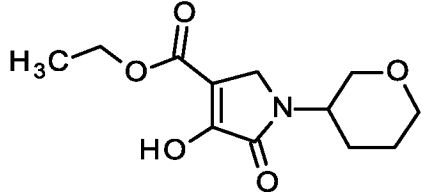
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
02-28	 этил 4-гидрокси-1-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.14 (d, 3H), 1.23 (t, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.40 – 3.54 (m, 2H), 3.82 – 4.03 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.22 – 4.38 (m, 1H), 11.24 (s, 1H).	CAS №: 99636-32-5 79% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R _t = 0.86 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 244 [M+H] ⁺ .
02-29	 этил 1-{[(±)-1-(<i>трет</i>-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]метил}-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [м.д.]: 1.34 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.62-1.72 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.45-3.53 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 4.30 (q, 2H).	CAS №: 270912-72-6 2% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-3.0 мин 20-65% В, 3.0-4.0 мин 65- 95% В, 4.0-5.0 мин 95% В): R _t = 2.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 355 [M+H] ⁺ .
02-30	 этил 1-{[(±)-1-(<i>трет</i>-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил]метил}-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ [м.д.]: 1.31 (t, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.72 - 1.97 (m, 4H), 3.35 - 3.36 (m, 2H), 3.52 - 3.60 (m, 2H), 4.08 - 4.13 (m, 3H), 4.28 (q, 2H).	CAS №: 177911-87-4 1% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-3.0 мин 5-50% В, 3.0- 4.0 мин 50-100% В, 4.0-4.6 мин 100% В): R _t = 2.40 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 256 [M+H] ⁺ .

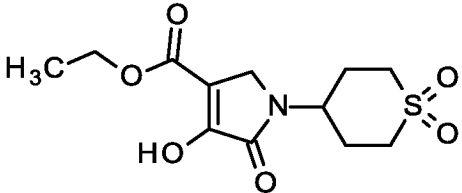
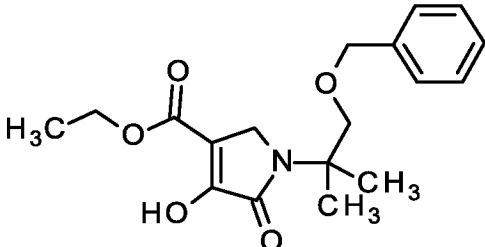
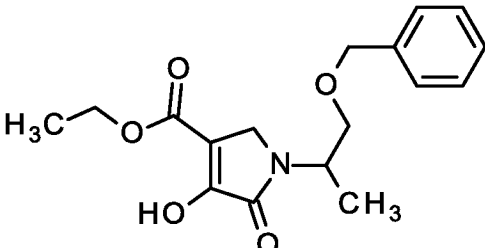
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
02-31	 этил 4-гидрокси-5-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 4.31 (q, 1H), 4.25 – 3.90 (m, 2H), 3.70 (q, 1H), 3.58 – 3.15 (m, 2H), 2.09 – 1.86 (m, 1H), 1.61 – 1.48 (m, 1H), 1.47 – 1.08 (m, 4H).	CAS №: 130290-79-8 56% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.84 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 270 [M+H]⁺.
02-32	 трет-бутил (2R)-2-{[4-(этоксикарбонил)-3-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил]метил}морфолин-4-карбоксилат ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.35 (t, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.56 – 2.66 (m, 1H), 2.79 – 2.97 (m, 1H), 3.35 – 3.53 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.65 – 3.77 (m, 1H), 3.77 – 4.04 (m, 3H), 4.04 – 4.25 (m, 2H), 4.33 (q, 2H).	Промежуточное соединение: 01-06 91% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.05 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 315 [M-tBu]⁺.
02-33	 трет-бутил 4-{[4-(этоксикарбонил)-3-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил]метил}пиперидин-1-карбоксилат	CAS №: 144222-22-0 22% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.1 мин 10-100% В, 1.1-1.7 мин 100% В): R_t = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 269 [M+H-Вос]⁺.

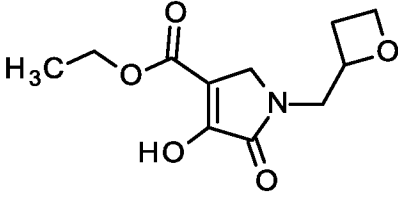
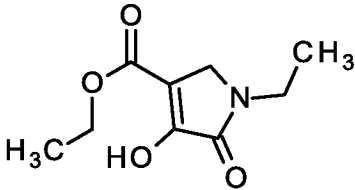
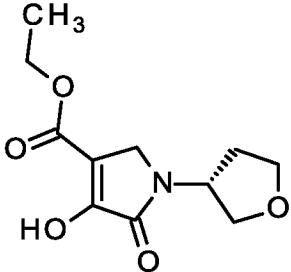
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
02-34	 трет-бутил (3R)-3-{[4-(этоксикарбонил)-3-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил]метил}морфолин-4-карбоксилат ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.30 – 1.43 (m, 12H), 3.06 – 4.05 (m, 9H), 4.05 – 4.64 (m, 5H).	Промежуточное соединение: 01-16 50% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.98 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 270.95 [M+H-Вос]⁺.
02-35	 этил 4-гидрокси-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат	CAS №: 2038-03-1 33% ЖХ-МС (Аналитический Метод G) R_t = 0.45 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 285 [M+H]⁺.
02-36	 этил 1-[(±)-бутан-2-ил]-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 0.77 (t, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.42 – 1.64 (m, 2H), 3.88 (d, 2H), 3.93 – 4.08 (m, 1H), 4.17 (q, 2H), 11.23 (s, 1H).	CAS №: 13952-84-6 28% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.97 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 227.95 [M+H]⁺.
02-37	 этил 1-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.37 (t, 3H), 3.35 (s, 6H), 3.58 (dd, 2H), 3.70 (dd, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.34 (q, 2H), 4.55 (tt, 1H), 8.22 (s, 1H).	CAS №: 78531-29-0 74% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.88 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 273.95 [M+H]⁺.

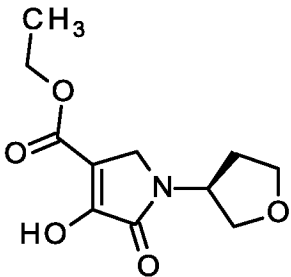
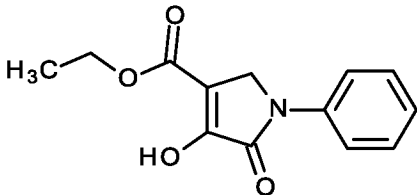
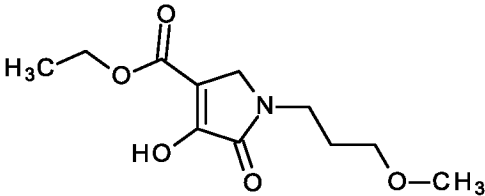
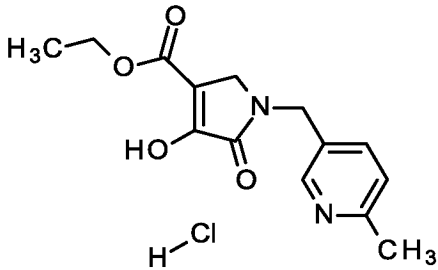
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
02-38	 этил 4-гидрокси-5-оксо-1-[(пиридин-4-ил)метил]-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат - хлороводород (1/1)	CAS №: 3731-53-1 97% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.41 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 262.85 [M+H]⁺.
02-39	 этил 4-гидрокси-5-оксо-1-[(пиридин-3-ил)метил]-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат - хлороводород (1/1) ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (t, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.98 (dd, 1H), 8.40 (d, 2 Гц, 1H), 8.79 – 8.87 (m, 2H).	CAS №: 3731-52-0 20% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.45 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 262.85 [M+H]⁺.
02-40	 этил 4-гидрокси-5-оксо-1-[(пиридин-2-ил)метил]-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат - хлороводород (1/1)	CAS №: 3731-51-9 67% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.76 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 262.85 [M+H]⁺.

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
02-41	 этил 1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.19 (t, 3H), 3.86 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.25-7.36 (m, 2H), 11.44 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 01-34 65% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.99 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 280 [M+H]⁺.
02-42	 этил 1-(циклобутилметил)-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.65 – 1.75 (m, 2H), 1.79 – 1.89 (m, 2H), 1.96 – 2.05 (m, 2H), 2.54 – 2.63 (m, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 11.28 (s, 1H).	CAS №: 4415-83-2 67% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 239.95 [M+H]⁺.
02-43	 этил 4-гидрокси-1-[(±)-оксан-2-ил]метил}-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ [м.д.]: 1.05 - 1.25 (m, 4H), 1.38 - 1.54 (m, 4H), 1.75 - 1.76 (m, 1H), 3.28 - 3.32 (m, 2H), 3.40 - 3.50 (m, 2H), 3.84 - 3.87 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.13 - 4.19 (m, 2H), 11.28 (br, 1H).	CAS №: 6628-83-7 38% ЖХ-МС (Аналитический Метод Q, 0-3.00 мин 5-95% B): R_t = 0.99 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 270 [M+H]⁺.

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
02-44	 этил 1-{[1-(<i>tert</i>-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]метил}-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ [м.д.]: 1.22 (t, 3H), 1.37 (s, 9H), 2.79 - 2.84 (m, 1H), 3.55 - 3.62 (m, 4H), 3.86 - 3.96 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.15 - 4.20 (m, 2H), 11.29 (br, 1H).	CAS №: 325775-44-8 32% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-3.00 мин 5-95% В): R_t = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 341 [M+H]⁺.
02-45	 этил 1-[1-(<i>tert</i>-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [м.д.]: 1.32 (t, 3H), 1.44 (s, 9H), 4.13 - 4.19 (m, 6H), 4.22 - 4.31 (m, 2H), 4.88 - 4.91 (m, 1H).	CAS №: 193269-78-2 8% ЖХ-МС (Аналитический Метод Q, 0-5.00 мин 5-95% В): R_t = 2.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 271 [M+H- Bu]⁺.
02-46	 этил 4-гидрокси-1-[(±)-оксан-3-ил]-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (t, 3H), 1.53 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.88 (m, 2H), 3.28 - 3.44 (m, 3H), 3.65 - 3.77 (m, 2H), 3.85 - 3.95 (m, 1H), 3.95 - 4.00 (m, 1H), 4.00 - 4.06 (m, 1H), 4.16 (q, 2H).	CAS №: 675112-58-0 40% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.78 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 256 [M+H]⁺.

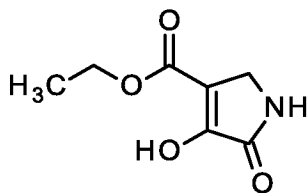
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
02-47	 этил 1-(1,1-диоксо-1лямбда⁶-тиан-4-ил)-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (t, 3H), 1.94 - 2.13 (m, 2H), 2.14 - 2.27 (m, 2H), 3.08 (br d, 2H), 3.36 - 3.47 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.19 - 4.40 (m, 1H), 11.35 (br s, 1H).	CAS №: 210240-20-3 66% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.63 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 304 [M+H]⁺.
02-48	 этил 1-[1-(бензилокси)-2-метилпропан-2-ил]-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 1.42 (s, 6H), 3.72 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.24 - 4.29 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 5H).	Промежуточное соединение 01-38 26% ЖХ-МС (Аналитический Метод Т, 0-3.00 мин 10-95% В): R_t = 0.85 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 334 [M+H]⁺.
02-49	 этил 1-[(±)-1-(бензилокси)пропан-2-ил]-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [м.д.]: 1.24 (d, 3H), 1.31 (t, 3H), 3.54 - 3.61 (m, 2H), 3.89 - 4.03 (m, 2H), 4.24 - 4.29 (m, 2H), 4.41 - 4.56 (m, 3H), 7.24 - 7.33 (m, 5H).	Промежуточное соединение 01-39 25% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-3.00 мин 5-95% В): R_t = 1.31 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 320 [M+H]⁺.

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
02-50	 этил 4-гидрокси-1-[(±)-оксетан-2-ил]метил}-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ [м.д.]: 1.20 (t, 3H), 2.38 - 2.50 (m, 1H), 2.57 - 2.65 (m, 1H), 3.53 - 3.57 (m, 1H), 3.67 - 3.72 (m, 1H), 4.00 - 4.18 (m, 4H), 4.35 - 4.40 (m, 1H), 4.47 - 4.52 (m, 1H), 4.86 - 4.92 (m, 1H), 11.35 (br, 1H).	CAS №: 882402-12-2 15% ЖХ-МС (Аналитический Метод Q, 0-3.00 мин 5-95% B): R _t = 0.70 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 242 [M+H] ⁺ .
02-51	 этил 1-этил-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.10 (3H), 1.21 (3H), 3.40 (2H), 3.94 (2H), 4.14 (2H), 8.74 (1H).	CAS №: 75-04-7 69% ЖХ-МС (Метод G): R _t = 0.72 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 200 [M+H] ⁺ .
02-52	 этил 4-гидрокси-5-оксо-1-[(3R)-оксолан-3-ил]-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.86 - 2.05 (m, 1H), 2.11 - 2.29 (m, 1H), 3.63 - 3.72 (m, 2H), 3.78 (dd, 1H), 3.87 - 3.97 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.58 - 4.80 (m, 1H), 11.27 (s, 1H).	CAS №: 104530-79-2 40% ЖХ-МС (Аналитический Метод A): R _t = 0.85 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 242.0 [M+H] ⁺ .

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
02-53	 этил 4-гидрокси-5-оксо-1-[(3S)-оксолан-3-ил]-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.91 – 2.01 (m, 1H), 2.15 – 2.26 (m, 1H), 3.62 – 3.71 (m, 2H), 3.78 (dd, 1H), 3.90 – 3.97 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.66 – 4.75 (m, 1H), 11.27 (s, 1H).	CAS №: 111769-26-7 46% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R _t = 0.81 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 242.0 [M+H] ⁺ .
02-54	 этил 4-гидрокси-5-оксо-1-фенил-2H-пиррол-3-карбоксилат	CAS №: 62-53-3
02-55	 этил 4-гидрокси-1-(3-метоксипропил)-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.34 (t, 3H), 1.88 (dt, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.32 (q, 2H).	CAS №: 5332-73-0 72% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R _t = 0.86 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 243.9 [M+H] ⁺ .
02-56	 гидрохлорид этил 4-гидрокси-1-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилата (1:1) ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.19 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.36 (s, 1H).	CAS №: 56622-54-9 31% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R _t = 0.45 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 277.0 [M+H] ⁺ .

Промежуточное соединение 02-57

этил 4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилат

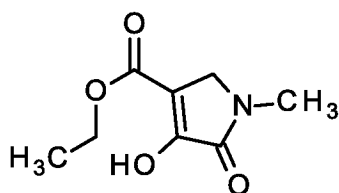


К раствору гидрохлорида этил-3-аминопропановой кислоты (25.0 г, 0.16 моль) (CAS №: 4244-84-2) в этаноле (800 мл) добавляли диэтилоксалат (23.8 г, 0.163 моль) и этилат натрия (свежеприготовленный, 22.1 г, 0.33 моль) при 0 °С. Полученную в результате смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2.5 ч. После охлаждения до к.т. растворитель удаляли в вакууме и остаток повторно растворяли в воде (500 мл). Добавляли разбавленную HCl (2 М), доводя значение рН до 6, и полученный в результате раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрования и осадок на фильтре сушили в вакууме с получением 15 г (выход 44%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Аналитический Метод L, 0-1.20 мин 5-95% В, 1.20-1.70 мин 95% В): $R_t = 0.54$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 172 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 02-58

этил 4-гидрокси-1-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилат

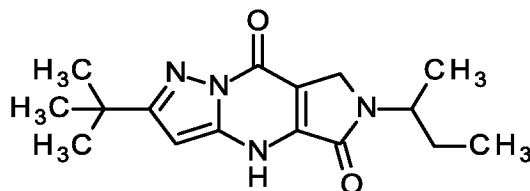


К раствору метил N-метил-бета-аланината (34 мл, 0.50 М, 17 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли диэтилэтандиоат (2.50 г, 17.1 ммоль) и этилат натрия (6.4 мл, 21 % в этаноле, 17 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником при 93°C под азотом в течение 3 ч и давали охладиться до комнатной температуры. После упаривания растворителя остаток вносили в смесь 8:2 дихлорметан/изопропанол, промывали водой (3 х), сушили и упаривали с получением 438 мг масла, содержащего смесь 73 % целевого соединения и 7 % метил 4-гидрокси-1-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилата в качестве побочного продукта.

ЖХ-МС (Метод G): $R_t = 0.63$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 186 [M+H]^+$; $R_t = 0.50$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 172 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 03-01

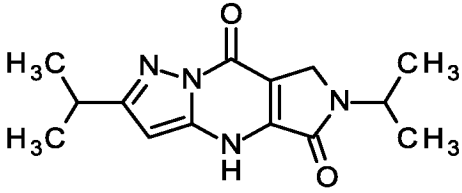
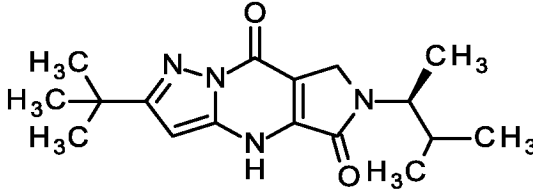
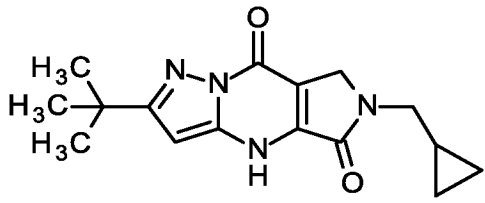
6-[(±)-бутан-2-ил]-2-*трет*-бутил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-
5 d]пиримидин-5,8-дион

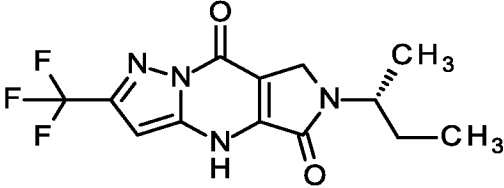
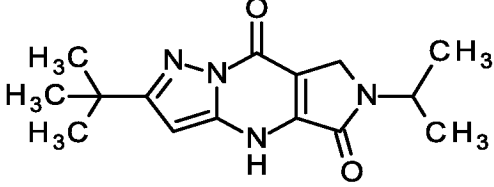
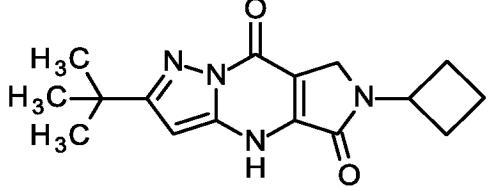


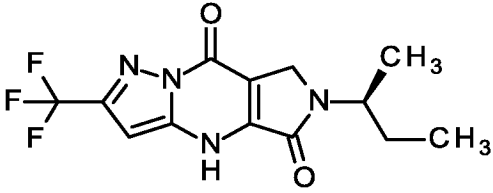
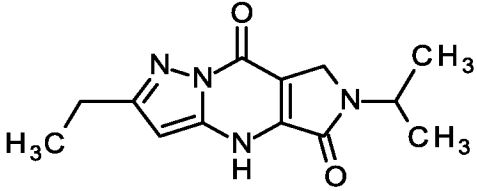
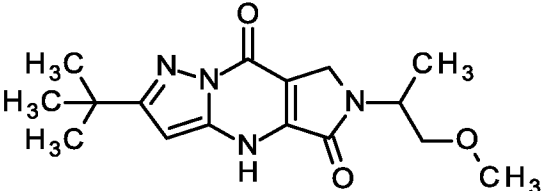
Смесь этил 1-*втор*-бутил-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-
карбоксилата (700 мг, 81%, 2.5 ммоль) (Промежуточное соединение 02-36) и 3-
(*трет*-бутил)-1Н-пиразол-5-амин (347 мг, 2.5 ммоль) (CAS №: 82560-12-1) в
10 ледяной уксусной кислоте (8 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1
ч. По прошествии этого времени реакционной смеси давали охладиться до к.т.,
затем концентрировали при пониженном давлении. Концентрат растирали с
этанолом. Осадок отделяли с помощью вакуумного фильтрования с получением
0.75 г (выход 96%) указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.
15 ^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 0.81 (t, 3H), 1.22 - 1.26 (m, 3H), 1.31 (s,
9H), 1.45 - 1.73 (m, 2H), 4.03 - 4.33 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 13.13 (s, 1H).

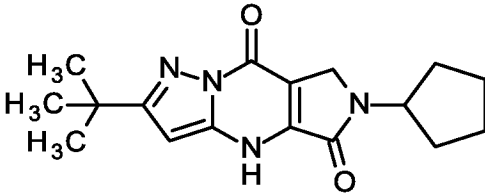
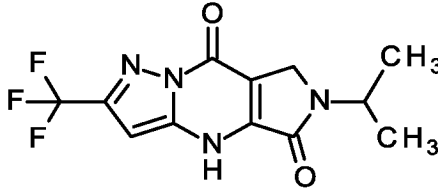
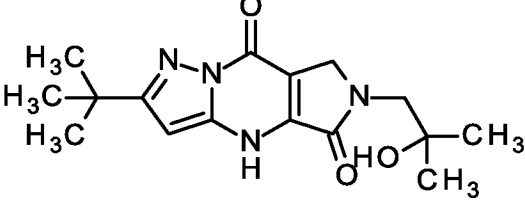
ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 1.00$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 303.40 [M+H]^+$.

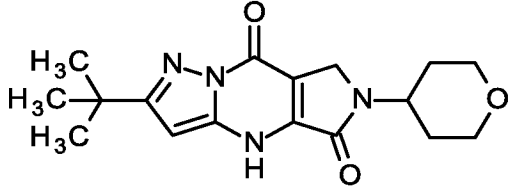
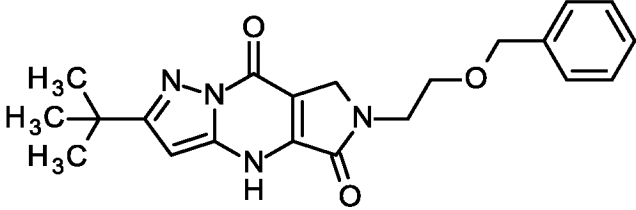
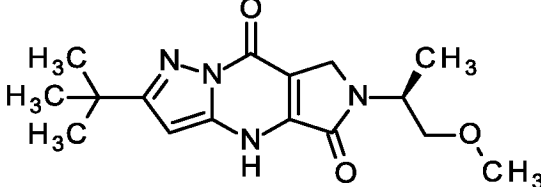
По аналогии с методикой, описанной для Промежуточного соединения 03-01,
20 следующие промежуточные соединения получали с использованием уксусной
кислоты и подходящих структурных элементов, и пиразолов в качестве исходных
веществ.

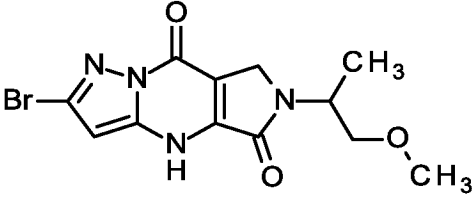
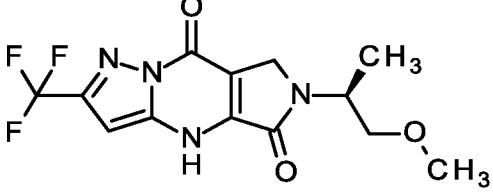
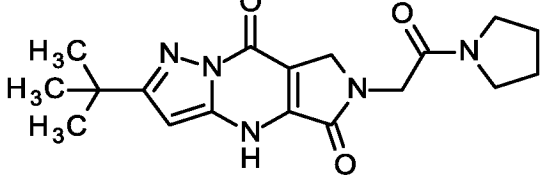
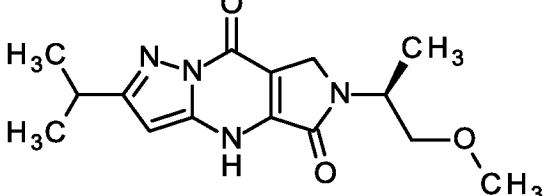
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-02	 2,6-ди(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 13.20 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.00 (hept, 1H), 1.26 (d, 6H), 1.25 (d, 6H)	Промежуточное соединение 02-01 и CAS №: 56367-24-9 48% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.89 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 275 [M+H]⁺.
03-03	 2-<i>tert</i>-бутил-6-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.24 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 1H), 1.92 – 1.89 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.26 (d, 3H), 0.97 (d, 3H), 0.78 (d, 3H).	Промежуточное соединение 02-02 и CAS №: 82560-12-1 51% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.03 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 317 [M+H]⁺.
03-04	 2-<i>tert</i>-бутил-6-(циклопропилметил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.27 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.39 (d, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.09 (qq, 1H), 0.60 – 0.46 (m, 2H), 0.43 – 0.25 (m, 2H).	Промежуточное соединение 02-03 и CAS №: 82560-12-1 59% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.98 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 301 [M+H]⁺.

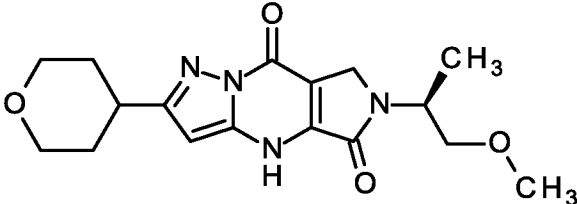
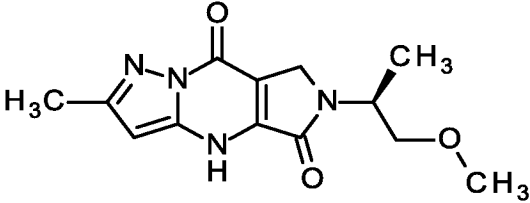
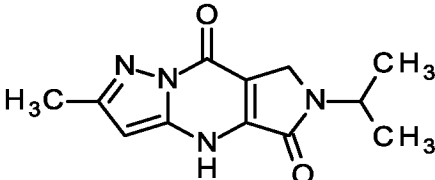
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-05	 6-[(2R)-бутан-2-ил]-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 6.60 (s, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 1.74 – 1.50 (m, 2H), 1.25 (d, 3H), 0.82 (t, 3H).	Промежуточное соединение 02-04 и CAS №: 852443-61-9 53% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.00 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 315 [M+H]⁺.
03-06	 2-<i>tert</i>-бутил-6-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 1.34 (d, 6H), 1.39 (s, 9H), 4.41 (s, 2H), 4.56 (hept, 1H), 6.16 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-01 и CAS №: 82560-12-1 63% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.95 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 289.05 [M+H]⁺.
03-07	 2-<i>tert</i>-бутил-6-циклобутил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.22 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.67 (p, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).	Промежуточное соединение 02-05 и CAS №: 82560-12-1 65% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.98 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 301.00 [M+H]⁺.

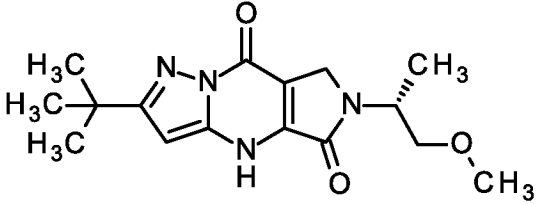
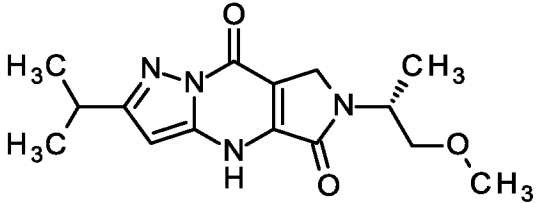
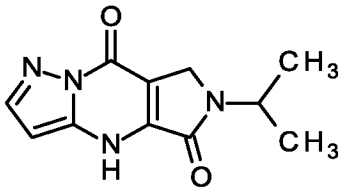
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-08	 6-[(2S)-бутан-2-ил]-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.92 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.36 (q, 2H), 4.16 (h, 1H), 1.64 (dt, 2H), 1.26 (d, 3H), 0.83 (t, 3H).	Промежуточное соединение 02-16 и CAS №: 852443-61-9 38% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.99 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 315 [M+H]⁺.
03-09	 2-этил-6-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.24 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 3H), 2.69 (q, 2H), 1.27 – 1.22 (m, 9H).	Промежуточное соединение 02-01 и CAS №: 1904-24-1 68% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.84 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 261 [M+H]⁺.
03-10	 2-трет-бутил-6-[(±)-1-метоксипропан-2-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.26 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.48 – 4.39 (m, 1H), 4.39 – 4.24 (m, 2H), 3.57 (dd, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.22 (d, 3H).	Промежуточное соединение 02-09 и CAS №: 82560-12-1 50% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.94 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 319 [M+H]⁺.

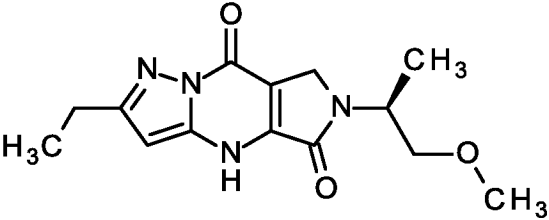
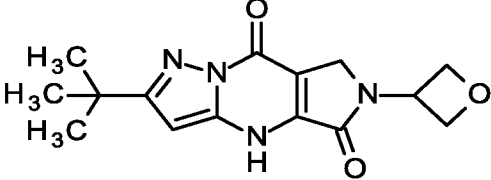
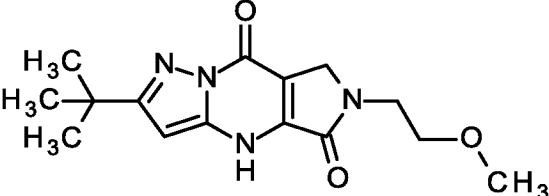
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-11	 2-<i>tert</i>-бутил-6-циклопентил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.24 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.49 (p, 1H), 4.36 (s, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 4H), 1.63 – 1.55 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).	Промежуточное соединение 02-06 и CAS №: 82560-12-1 61% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.02 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 315 [M+H]⁺.
03-12	 6-(пропан-2-ил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.90 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 1.27 (d, 6H).	Промежуточное соединение 02-01 и CAS №: 852443-61-9 74% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.94 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 301.0 [M+H]⁺.
03-13	 2-<i>tert</i>-бутил-6-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.24 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.13 (s, 6H).	Промежуточное соединение 02-14 и CAS №: 82560-12-1 30% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.87 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 319 [M+H]⁺.

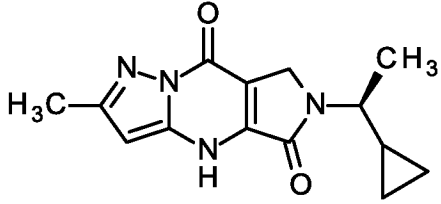
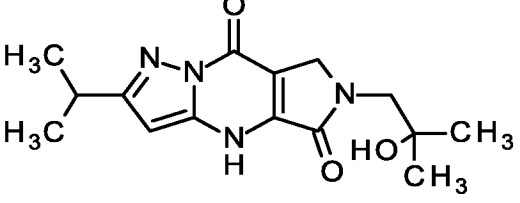
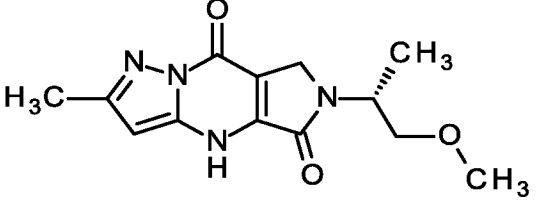
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-14	 2-<i>tert</i>-бутил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 13.29 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.22 (tt, 1H), 3.95 (dd, 2H), 3.49 – 3.42 (m, 2H), 1.86 (qd, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).	Промежуточное соединение 02-07 и CAS №: 82560-12-1 57% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.92 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 331 [M+H]⁺.
03-15	 6-[2-(бензилокси)этил]-2-<i>tert</i>-бутил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 13.29 (s, 1H), 7.48 – 7.15 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.77 – 3.73 (m, 2H), 3.72 – 3.68 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).	Промежуточное соединение 02-08 и CAS №: 82560-12-1 62% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.08 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 381.5 [M+H]⁺.
03-16	 2-<i>tert</i>-бутил-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 6.10 (s, 1H), 4.52 – 4.40 (m, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.57 (dd, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.22 (d, 3H).	Промежуточное соединение 02-28 и CAS №: 82560-12-1 51% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.93 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 319 [M+H]⁺.

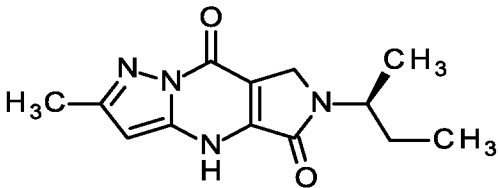
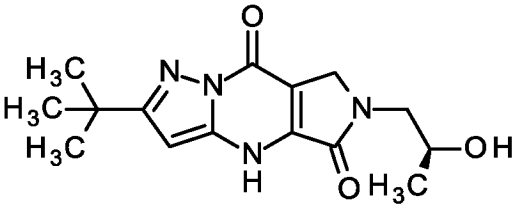
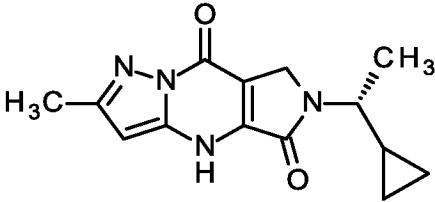
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-17	 2-бром-6-[(±)-1-метоксипропан-2-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.65 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.53 – 4.24 (m, 3H), 3.57 (dd, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.22 (d, 3H).	Промежуточное соединение 02-09 и CAS №: 1203705-55-8 55% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.83 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 341/343 [M+H]⁺.
03-18	 6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 6.61 (s, 1H), 4.53 – 4.22 (m, 3H), 3.62 – 3.55 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.23 (d, 3H).	Промежуточное соединение 02-28 и CAS №: 852443-61-9 43% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.93 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 331 [M+H]⁺.
03-19	 2-трет-бутил-6-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, Метанол-d₄) δ [м.д.]: 6.24 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).	Промежуточное соединение 02-10 и CAS №: 82560-12-1 58% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.89 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 358 [M+H]⁺.
03-20	 6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 6.06 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.33 (d, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 1.33 – 1.16 (m, 9H).	Промежуточное соединение 02-28 и CAS №: 56367-24-9 55% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.91 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 305 [M+H]⁺.

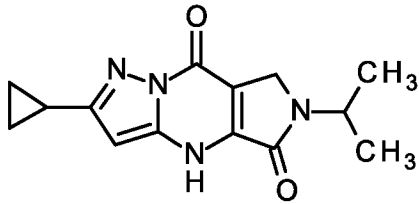
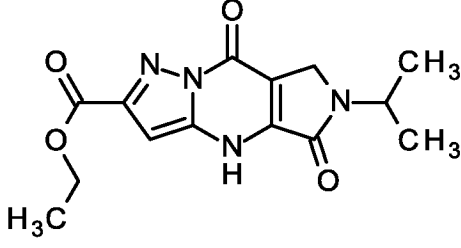
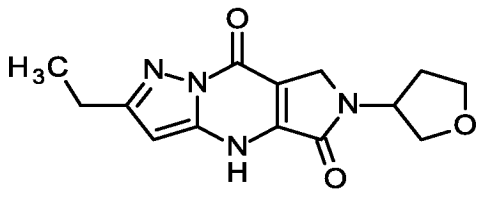
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-21	 6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 6.09 (s, 1H), 4.45 – 4.24 (m, 3H), 3.94 – 3.88 (m, 2H), 3.56 (dd, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.96 (tt, 1H), 1.89 – 1.83 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.22 (d, 3H).	Промежуточное соединение 02-28 и Промежуточное соединение 01-25 81% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.84 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 347 [M+H]⁺.
03-22	 6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.23 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.54 – 4.22 (m, 3H), 3.57 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.22 (d, 3H).	Промежуточное соединение 02-28 и CAS №: 113402-89-4 67% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.76 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 277 [M+H]⁺.
03-23	 2-метил-6-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 13.19 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.39 – 4.30 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.25 (d, 6H).	Промежуточное соединение 02-01 и CAS №: 113402-89-4 54% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.77 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 247 [M+H]⁺.

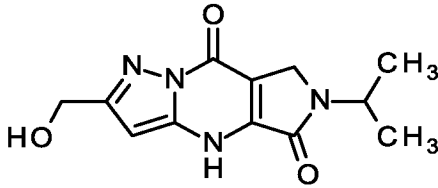
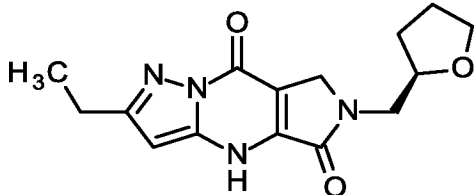
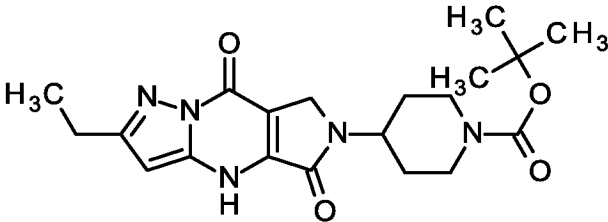
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-24	 2-<i>tert</i>-бутил-6-[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 6.08 (s, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 4.39 – 4.24 (m, 2H), 3.56 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.25 – 1.19 (m, 3H).	Промежуточное соединение 02-15 и CAS №: 82560-12-1 60% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.96 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 319.10 [M+H]⁺.
03-25	 6-[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.] 5.97 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 2H), 3.54 – 3.43 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 1.33 – 1.29 (m, 9H).	Промежуточное соединение 02-15 и CAS №: 56367-24-9 95% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.90 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 363.1 [M+H]⁺.
03-26	 6-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 13.39 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 3H), 1.27 (d, 6H).	Промежуточное соединение 02-01 и CAS №: 29212-73-5 63% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.88 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 232.9 [M+H]⁺.

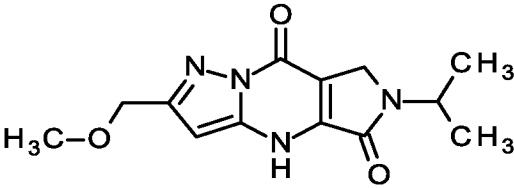
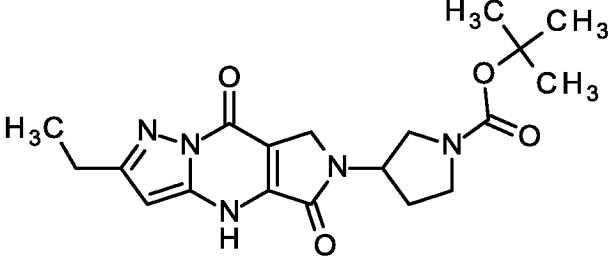
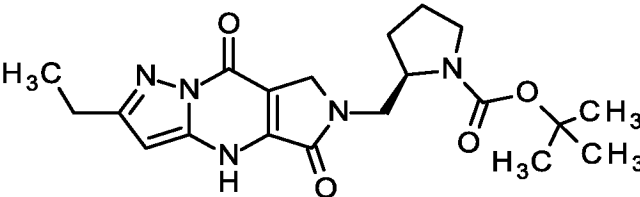
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-27	 2-этил-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 6.06 (s, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.33 (d, 2H), 3.63 – 3.45 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.69 (q, 2H), 1.24 (m, 6H).	Промежуточное соединение 02-28 и CAS №: 1904-24-1 46% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.92 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 291 [M+H]⁺.
03-28	 2-трет-бутил-6-(оксетан-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.27 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.37 (p, 1H), 4.90 (t, 2H), 4.85 – 4.73 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 1.32 (s, 9H).	Промежуточное соединение 02-11 и CAS №: 82560-12-1 30% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.85 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 303 [M+H]⁺.
03-29	 2-трет-бутил-6-(2-метоксиэтил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.26 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).	Промежуточное соединение 02-12 и CAS №: 82560-12-1 70% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.90 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 305 [M+H]⁺.

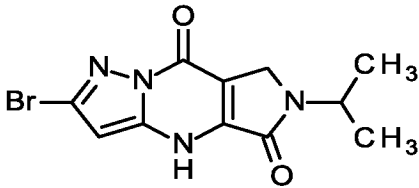
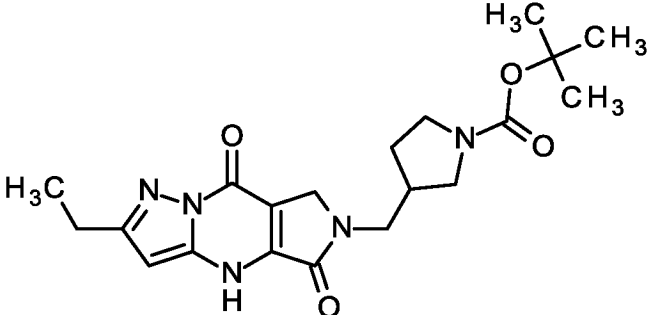
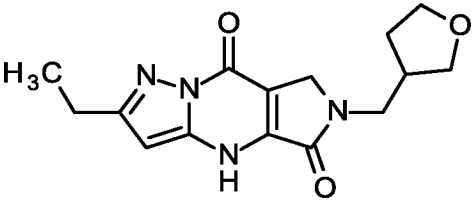
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-30	 6-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.18 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.23 – 1.14 (m, 1H), 0.61 – 0.52 (m, 1H), 0.46 – 0.35 (m, 2H), 0.29 – 0.19 (m, 1H).	Промежуточное соединение 02-13 и CAS №: 113402-89-4 60% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.86 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 273.0 [M+H]⁺.
03-31	 6-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.22 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.02 (hept, 1H), 1.27 (d, 6H), 1.13 (s, 6H).	Промежуточное соединение 02-14 и CAS №: 56367-24-9 18% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.87 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 305 [M+H]⁺.
03-32	 6-[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]-2-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.23 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.22 (d, 3H).	Промежуточное соединение 02-15 и CAS №: 113402-89-4 39% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.76 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 277.0 [M+H]⁺.

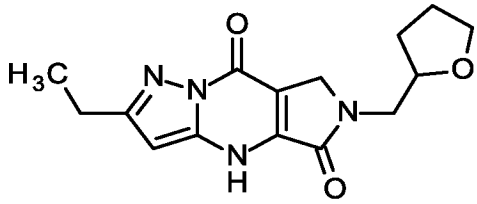
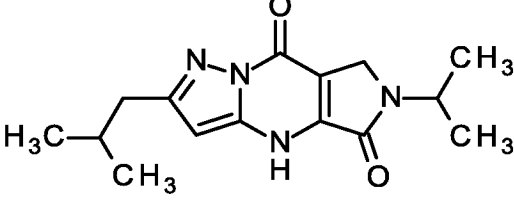
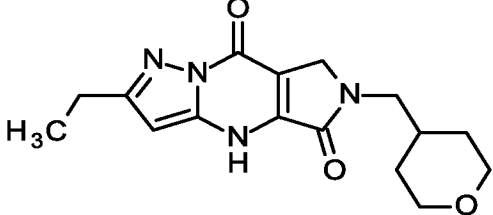
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-33	 6-[(2S)-бутан-2-ил]-2-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.19 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.39 – 4.19 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.24 (d, 3H), 0.82 (t, 3H).	Промежуточное соединение 02-16 и CAS №: 113402-89-4 49% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.98 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 261 [M+H]⁺.
03-34	 2-трет-бутил-6-[(2S)-2-гидроксипропил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.20 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.96 – 4.85 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.00 – 3.89 (m, 1H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.08 (d, 3H).	Промежуточное соединение 02-17 и CAS №: 82560-12-1 31% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.97 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 305 [M+H]⁺.
03-35	 6-[(1R)-1-циклопропилэтил]-2-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 12.95 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.38 – 3.20 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.07 (d, 3H), 1.01 – 0.86 (m, 1H), 0.33 (m, 1H), 0.17 (m, 2H), 0.03 (m, 1H).	Промежуточное соединение 02-18 и CAS №: 113402-89-4 53% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.98 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 273 [M+H]⁺.

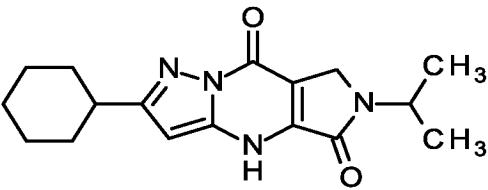
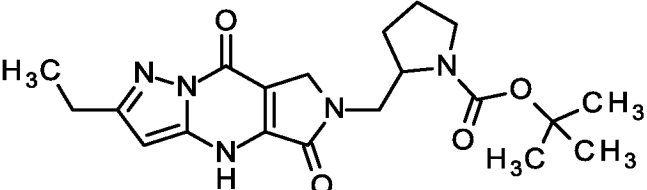
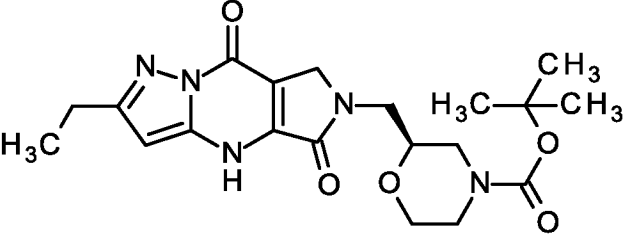
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-36	 2-циклопропил-6-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиридин-5,8-дион ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.]: 0.80 - 0.83 (m, 2H), 0.89 - 0.91 (m, 2H), 1.20 (d, 6H), 1.90 - 1.96 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.33 - 4.40 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 7.20 (br, 1H).	Промежуточное соединение 02-01 и CAS №: 175137-46-9 43% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.5 мин 5-30% В, 2.5-3.2 мин 30-95% В, 3.2-4.2 мин 95% В): R_t = 0.70 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 273 [M+H]⁺.
03-37	 этил 5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиридин-2-карбоксилат ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ [м.д.] = 1.34 (d, 6H), 1.41 (t, 3H), 4.34 - 4.40 (m, 4H), 4.51 - 4.57 (m, 1H), 6.76 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-01 и CAS №: 105434-90-0 79% ЖХ-МС (Аналитический Метод L, 0-1-1 мин 10-100% В, 1.1-1.7 мин 100% В): R_t = 0.71 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 305 [M+H]⁺.
03-38	 2-этил-6-[(±)-тетрагидрофуран-3-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиридин-5,8-дион ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.]: 1.21 (t, 3H), 2.01 - 2.12 (m, 1H), 2.23 - 2.31 (m, 1H), 2.66 - 2.71 (m, 2H), 3.68 - 3.77 (m, 2H), 3.85 - 3.88 (m, 1H), 3.97 - 4.03 (m, 1H), 4.33 - 4.43 (m, 2H), 4.82 - 4.87 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 13.28 (br, 1H).	Промежуточное соединение 02-19 и CAS №: 1904-24-1 2% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.7 мин 95% В): R_t = 0.73 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 289 [M+H]⁺.

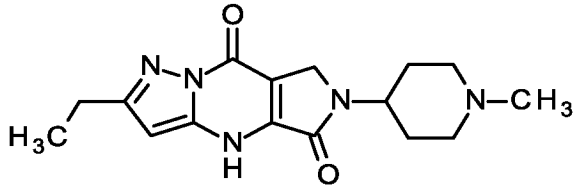
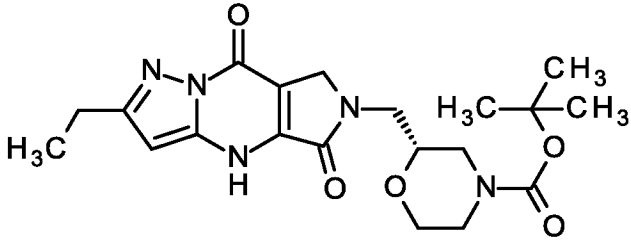
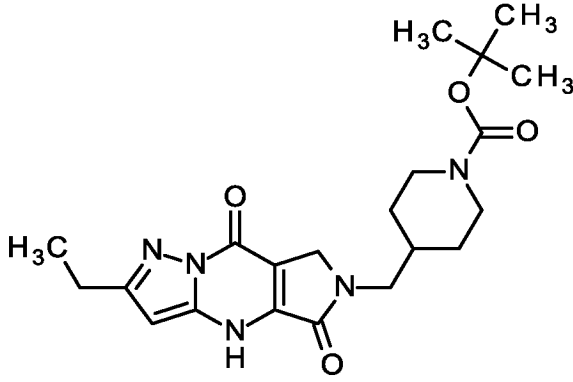
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-39	 2-(гидроксиметил)-6-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 4.36 (s, 2H), 4.53 - 4.60 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 6.35 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-01 и Промежуточное соединение 01-14 98% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.7 мин 95% В): R_t = 0.64 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 263 [M+H]⁺.
03-40	 2-этил-6-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ [м.д.]: 1.31 (t, 3H), 1.63 - 1.70 (m, 1H), 1.91 - 1.97 (m, 2H), 2.03 - 2.09 (m, 1H), 2.80 (q, 2H), 3.58 - 3.63 (m, 1H), 3.73 - 3.79 (m, 2H), 3.88 - 3.93 (m, 1H), 4.14 - 4.19 (m, 1H), 4.46 - 4.60 (m, 2H), 6.16 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-20 и CAS №: 1904-24-1 1% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.7 мин 95% В): R_t = 0.82 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 303 [M+H]⁺.
03-41	 трет-бутил 4-(2-этил-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ [м.д.]: 1.33 (t, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.79 - 1.83 (m, 2H), 1.85 - 1.91 (m, 2H), 2.80 (q, 2H), 2.85 - 2.98 (m, 2H), 4.24 - 4.29 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.19 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-21 69% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.25 мин 10-95% В, 1.25-1.75 мин 95% В): R_t = 0.73 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 402 [M+H]⁺.

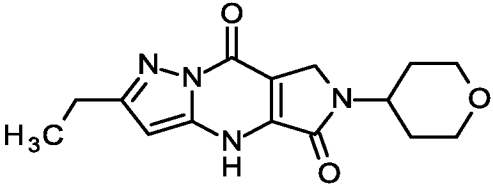
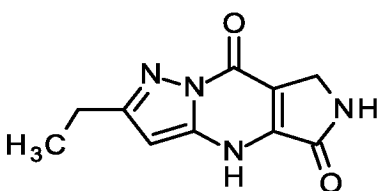
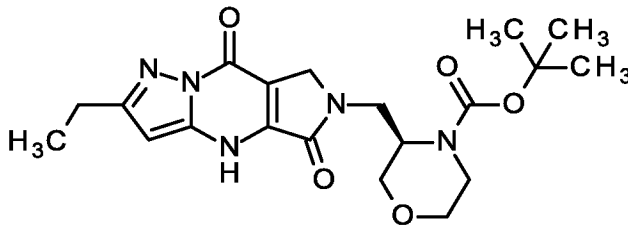
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-42	 2-(метоксиметил)-6-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.]: 1.33 (d, 6H), 3.40 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.52 - 4.55 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.30 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-01 и Промежуточное соединение 01-12 21% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.2 мин 5-95% В, 1.2-1.7 мин 95% В): R_t = 0.75 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 277 [M+H]⁺.
03-43	 трет-бутил (±)-3-(2-этил-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил)пирролидин-1-карбоксилат ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.13 - 2.15 (m, 2H), 2.65 (q, 2H), 3.31 - 3.36 (m, 2H), 3.43 - 3.55 (m, 2H), 4.22 - 4.28 (m, 2H), 4.64 - 4.73 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.35 (br, 1H).	Промежуточное соединение 02-22 и CAS №: 1904-24-1 66% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.7 мин 95% В): R_t = 1.41 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 388 [M+H]⁺.
03-44	 трет-бутил (2R)-2-[(2-этил-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [м.д.]: 1.25 - 1.40 (m, 12H), 1.86 - 2.03 (m, 4H), 2.78 (q, 2H), 3.38 - 3.40 (m, 2H), 3.56 - 3.80 (m, 2H), 4.15 - 4.25 (m, 1H), 4.37 - 4.62 (m, 2H), 6.17 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-23 и CAS №: 1904-24-1 38% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.1 мин 5-100% В, 1.1-1.8 мин 100% В): R_t = 2.53 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 402 [M+H]⁺.

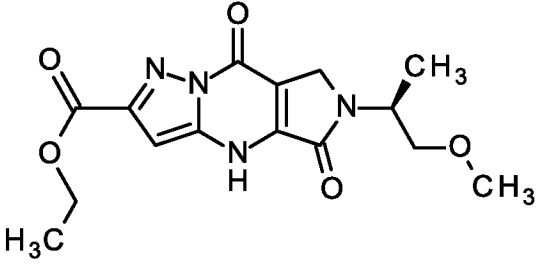
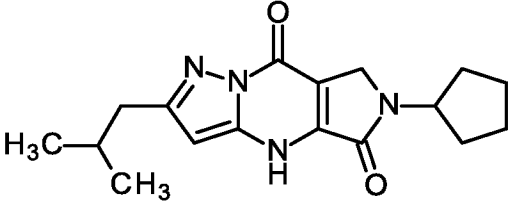
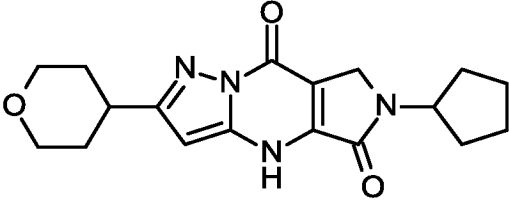
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-45	 2-бром-6-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 4.31 - 4.39 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 13.64 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 02-01 и CAS №: 1203705-55-8 71% ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.72 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 311 [M+H]⁺.
03-46	 трет-бутил (±)-3-[(2-этил-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [м.д.]: 1.21 (t, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.61 - 1.63 (m, 1H), 1.93 - 1.95 (m, 1H), 2.57 - 2.60 (m, 1H), 2.68 (q, 2H), 3.00 - 3.02 (m, 1H), 3.20 - 3.24 (m, 1H), 3.38 - 3.41 (m, 2H), 3.53 - 3.55 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.06 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-29 и CAS №: 1904-24-1 1% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.6 мин 95% В): R_t = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 402 [M+H]⁺.
03-47	 2-этил-6-[(±)-тетрагидрофуран-3-илметил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.]: 1.19 - 1.26 (m, 3H), 1.53 - 1.62 (m, 1H), 1.96 - 2.00 (m, 1H), 2.62 - 2.70 (m, 3H), 3.32 - 3.33 (m, 1H), 3.42 - 3.45 (m, 1H), 3.50 - 3.52 (m, 1H), 3.56 - 3.60 (m, 1H), 3.62 - 3.69 (m, 2H), 4.30 - 4.39 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.13 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-24 и CAS №: 1904-24-1 81% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.2 мин 10-95% В, 1.2-1.7 мин 95% В): R_t = 0.76 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 303 [M+H]⁺.

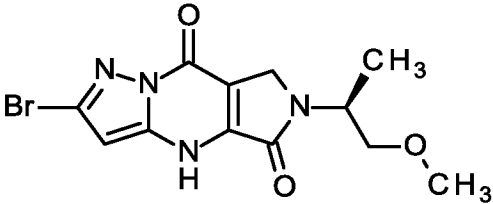
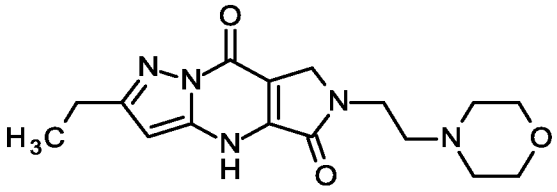
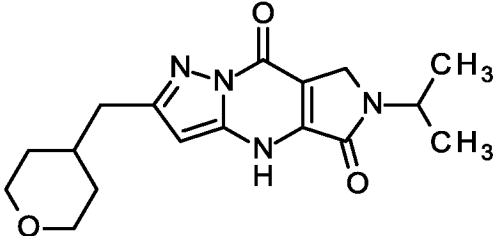
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-48	 2-этил-6-[(±)-тетрагидрофуран-2-илметил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [м.д.]: 1.31 (t, 3H), 1.61 - 1.69 (m, 1H), 1.89 - 1.97 (m, 2H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 2.82 (q, 2H), 3.58 - 3.63 (m, 1H), 3.73 - 3.79 (m, 2H), 3.88 - 3.93 (m, 1H), 4.14 - 4.20 (m, 1H), 4.46 - 4.59 (m, 2H), 6.16 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-25 и CAS №: 1904-24-1 1% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-100% В, 2.0-2.8 мин 100% В): R_t = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 303 [M+H]⁺.
03-49	 2-(2-метилпропил)-6-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 0.91 (d, 6H), 1.24 (d, 6H), 1.91 - 2.03 (m, 1H), 2.52 - 2.55 (m, 2H), 4.30 - 4.40 (m, 3H), 6.02 (s, 1H), 13.27 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 02-01 и CAS №: 1000896-88-7 63% ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 289 [M+H]⁺.
03-50	 2-этил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 11.42 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.39 (td, 2H), 2.85 (q, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.62 (s, 2H), 1.45 (qd, 2H), 1.34 (t, 3H).	Промежуточное соединение 02-31 и CAS №: 1904-24-1 47% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.80 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 317 [M+H]⁺.

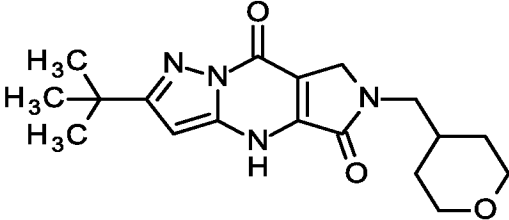
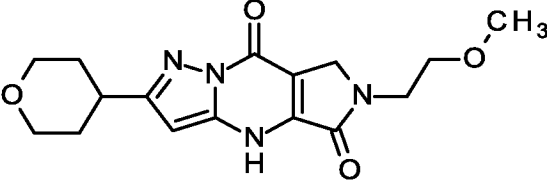
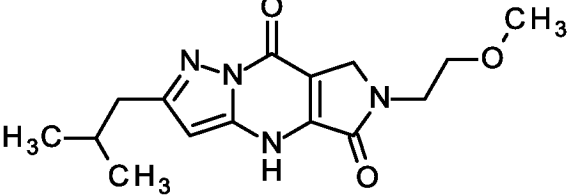
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-51	 2-циклогексил-6-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 1.30 - 1.51 (m, 4H), 1.64 - 1.80 (m, 4H), 1.89 - 1.97 (m, 2H), 2.62 - 2.76 (m, 1H), 4.29 - 4.38 (m, 3H), 6.03 (s, 1H), 13.28 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 02-01 и Промежуточное соединение 01-17 73% ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.98 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 315 [M+H]⁺.
03-52	 трет-бутил (±)-2-[(2-этил-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [м.д.]: 1.28 - 1.40 (m, 12H), 1.83 - 2.05 (m, 4H), 2.80 (q, 2H), 3.40 - 3.42 (m, 2H), 3.57 - 3.82 (m, 2H), 4.18 - 4.25 (m, 1H), 4.39 - 4.64 (m, 2H), 6.18 - 6.19 (m, 1H).	Промежуточное соединение 02-30 и CAS №: 1904-24-1 1% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-3.5 мин 5-50% В, 3.5-4.2 мин 50-95% В, 4.2-4.7 мин 95% В): R_t = 2.51 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 402 [M+H]⁺.
03-53	 трет-бутил (2S)-2-[(2-этил-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил)метил]морфолин-4-карбоксилат ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.30 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.76 - 2.61 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.24 (t, 3H).	Промежуточное соединение 02-26 и CAS №: 1904-24-1 50% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.98 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 418.15 [M+H]⁺.

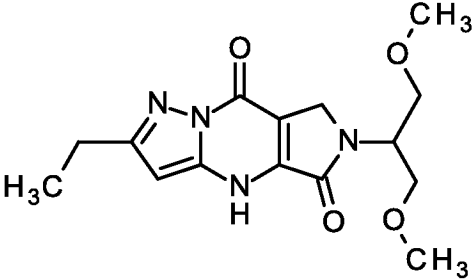
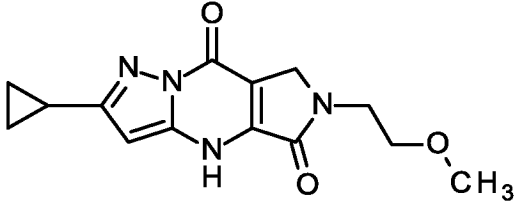
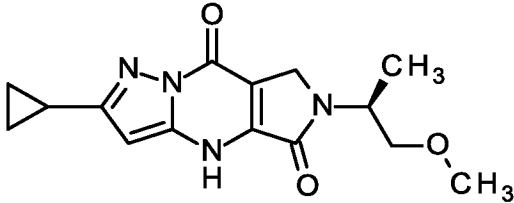
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-54	 2-этил-6-(1-метилпиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион	Промежуточное соединение 02-27 и CAS №: 1904-24-1 1% ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.47 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 316 [M+H]⁺.
03-55	 трет-бутил (2R)-2-[(2-этил-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил)метил]морфолин-4-карбоксилат ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.33 (t, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.57 – 2.77 (m, 1H), 2.84 (q, 2H), 2.88 – 3.04 (m, 1H), 3.48 (td, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.67 – 3.74 (m, 1H), 3.76 – 4.25 (m, 4H), 4.57 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 6.11 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-32 и CAS №: 1904-24-1 28% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.97 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 418 [M+H]⁺.
03-56	 трет-бутил 4-[(2-этил-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилат	Промежуточное соединение 02-33 и CAS №: 1904-24-1 2% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.1 мин 10-100% В, 1.1-1.7 мин 100% В): R_t = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 416 [M+H]⁺.

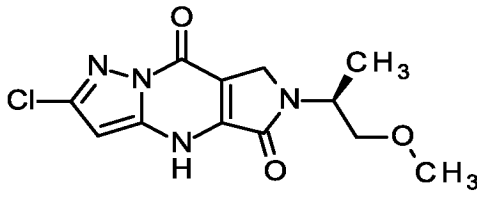
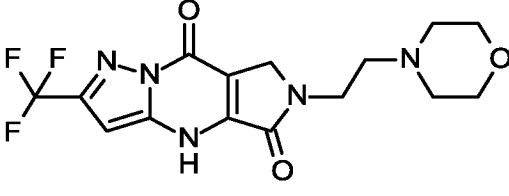
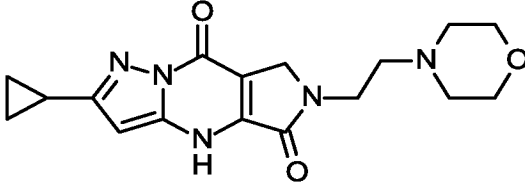
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-57	 2-этил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.70 (br dd, 2H), 1.85 (qd, 2H), 2.68 (q, 2H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.94 (dd, 2H), 4.21 (tt, 1H), 4.38 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 13.34 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 02-07 и CAS №: 1904-24-1 59 % ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.67 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 303 [M+H]⁺.
03-58	 2-этил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.24 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 4.25 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-57 и CAS №: 1904-24-1 55% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.64 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 218.95 [M+H]⁺.
03-59	 трет-бутил (3R)-3-[(2-этил-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-ил)метил]морфолин-4-карбоксилат ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.24 – 1.41 (m, 12H), 2.87 (q, 2H), 3.46 – 4.01 (m, 7H), 4.19 – 4.88 (m, 4H), 6.20 (s, 1H), 11.40 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-34 и CAS №: 1904-24-1 4% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.93 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 418.05 [M+H]⁺.

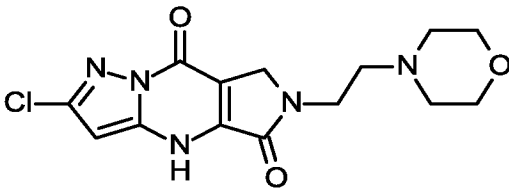
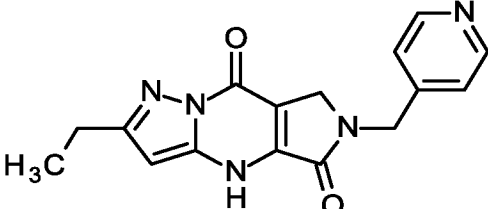
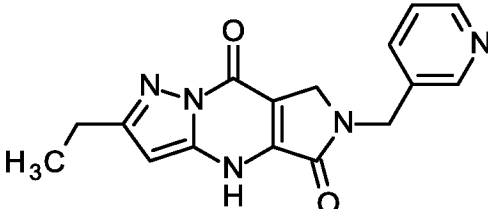
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-60	 этил 6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксилат ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.40 (d, 3H), 1.42 (t, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.59 (d, 2H), 4.46 (q, 2H), 4.52 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.66 – 4.75 (m, 1H), 6.84 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-28 и CAS №: 105434-90-0 45% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.86 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 335 [M+H]⁺.
03-61	 6-циклопентил-2-(2-метилпропил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 0.91 (d, 6H), 1.54 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.81 (m, 4H), 1.85 - 1.93 (m, 2H), 1.98 (dt, 1H), 2.52 - 2.55 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.45 - 4.54 (m, 1H), 6.02 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-06 и CAS №: 1000896-88-7 23 % ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.96 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 315 [M+H]⁺.
03-62	 6-циклопентил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.55 - 1.79 (m, 8H), 1.83 - 1.93 (m, 4H), 2.95 (tt, 1H), 3.45 (td, 2H), 3.92 (dt, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.49 (quin, 1H), 6.08 (s, 1H), 13.29 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 02-06 и Промежуточное соединение 01-20 11 % ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.80 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 343 [M+H]⁺.

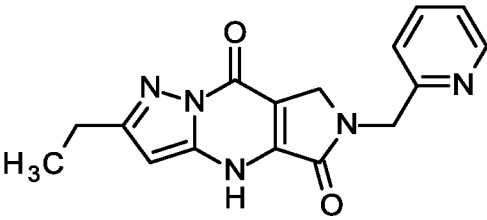
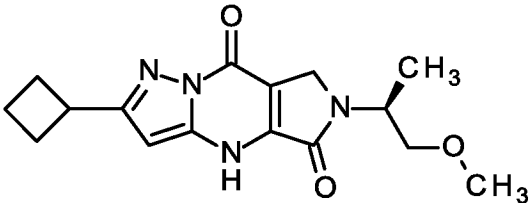
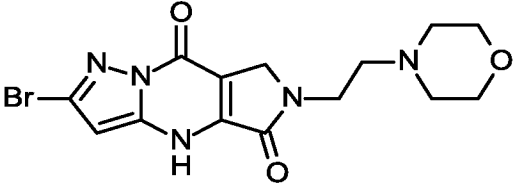
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-63	 2-бром-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (d, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.44 (dd, 1H), 3.57 (dd, 1H), 4.28 – 4.48 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 13.66 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-28 и CAS №: 1203705-55-8 67% ЖХ-МС (Аналитический Метод В): R_t = 0.84 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 340.8 [M+H]⁺.
03-64	 2-этил-6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.89 - 1.92 (m, 4H), 2.68 (q, 2H), 3.43 (br s, 4H), 3.76 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.08 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-35 и CAS №: 1904-24-1 70% ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.46 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 332 [M+H]⁺.
03-65	 6-(пропан-2-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.02 – 1.39 (m, 8H), 1.47 – 1.65 (m, 2H), 1.76 – 2.01 (m, 1H), 2.57 (d, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.76 – 3.88 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.28 – 4.45 (m, 1H), 5.93 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-01 и Промежуточное соединение 01-26 46% ЖХ-МС (Аналитический Метод В): R_t = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 331 [M+H]⁺.

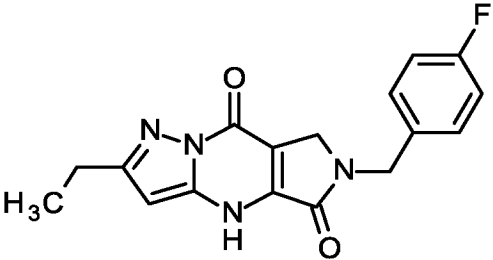
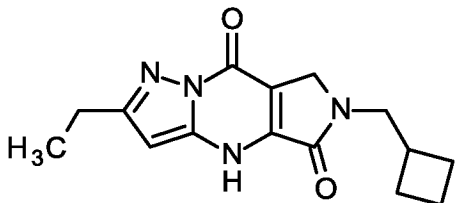
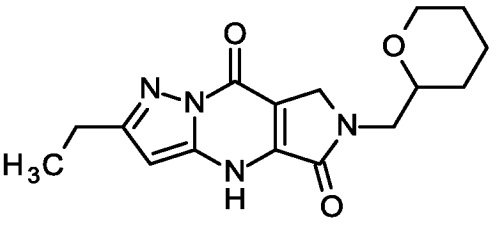
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-66	 2-<i>tert</i>-бутил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 6.09 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.87 – 3.80 (m, 2H), 3.42 (d, 2H), 3.28 (td, 3H), 1.58 – 1.50 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.27 – 1.15 (m, 3H).	Промежуточное соединение 02-31 и CAS №: 82560-12-1 63% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 345 [M+H]⁺.
03-67	 6-(2-метоксиэтил)-2-(оксан-4-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-5,8-дион	Промежуточное соединение 02-12 и Промежуточное соединение 01-25 8% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.65 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 333 [M+H]⁺.
03-68	 6-(2-метоксиэтил)-2-(2-метилпропил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-5,8-дион ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 0.853 (1.64), 0.863 (0.60), 0.869 (1.72), 0.879 (0.59), 0.899 (15.90), 0.915 (16.00), 1.035 (0.47), 1.052 (0.96), 1.069 (0.52), 1.240 (0.62), 1.907 (3.95), 1.957 (1.65), 1.962 (0.84), 1.979 (0.96), 1.995 (0.74), 2.522 (4.52), 2.539 (4.13), 3.228 (0.87), 3.230 (1.12), 3.301 (0.40), 3.311 (0.59), 3.558 (1.38), 3.571 (3.33), 3.585 (2.23), 3.679 (1.88), 3.692 (2.74), 3.705 (1.18), 4.392 (6.60), 6.028 (4.87).	Промежуточное соединение 02-12 и CAS №: 1000896-88-7 49% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.79 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 305 [M+H]⁺.

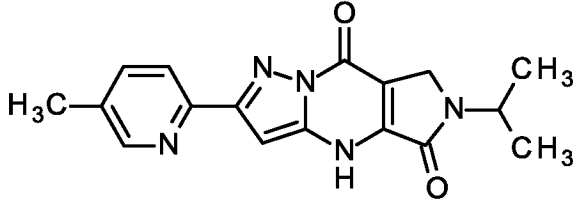
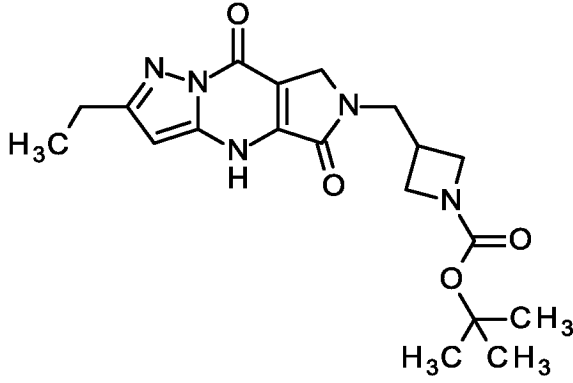
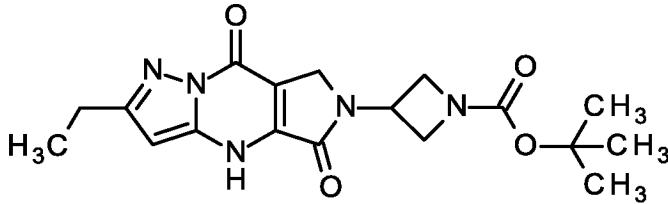
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-69	 6-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-2-этил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион	Промежуточное соединение 02-37 и CAS №: 1904-24-1 57% ЖХ-МС (Метод G): $R_t = 1.02$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 457 [M+H]^+$.
03-70	 2-циклопропил-6-(2-метоксиэтил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 0.85 – 0.97 (m, 2H), 0.97 – 1.11 (m, 2H), 2.05 – 2.22 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.66 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.92 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-12 и CAS №: 175137-46-9 60% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): $R_t = 0.82$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 289 [M+H]^+$.
03-71	 2-циклопропил-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 0.87 – 0.97 (m, 2H), 0.98 – 1.10 (m, 2H), 1.37 (d, 3H), 2.06 – 2.22 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.56 (d, 2H), 4.36 – 4.48 (m, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.63 (q, 1H), 5.92 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-28 и CAS №: 175137-46-9 73% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): $R_t = 0.88$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 303 [M+H]^+$.

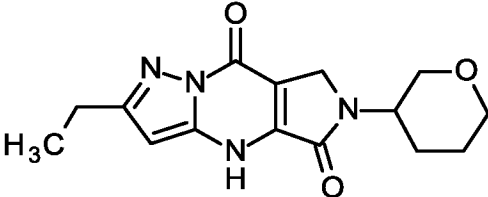
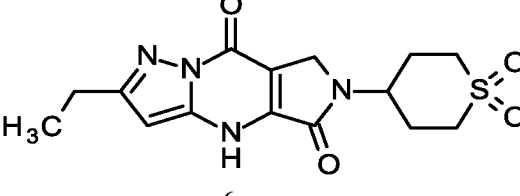
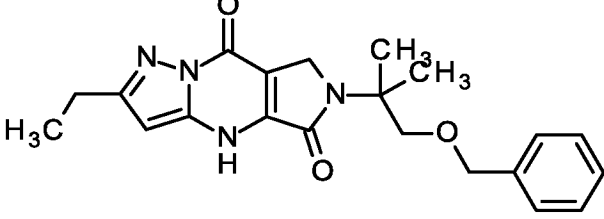
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-72	 2-хлор-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (d, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.40 – 3.65 (m, 2H), 4.25 – 4.52 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 13.70 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-28 и CAS №: 916211-79-5 26% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.83 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 296.8 [M+H]⁺.
03-73	 6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 3.02 – 3.19 (m, 2H), 3.44 – 3.58 (m, 4H), 3.80 – 3.96 (m, 4H), 3.99 (t, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 11.28 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-35 и CAS №: 852443-61-9 66% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.67 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 371.9 [M+H]⁺.
03-74	 2-циклопропил-6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 0.76 – 0.86 (m, 2H), 0.91 – 1.04 (m, 2H), 1.98 – 2.07 (m, 1H), 3.06 – 3.18 (m, 2H), 3.43 – 3.56 (m, 4H), 3.76 – 3.97 (m, 6H), 4.45 (s, 2H), 5.96 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-35 и CAS №: 175137-46-9 70% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.62 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 344.0 [M+H]⁺.

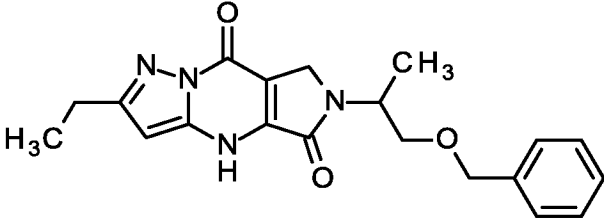
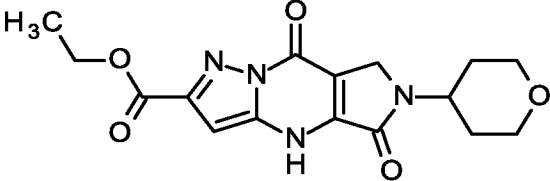
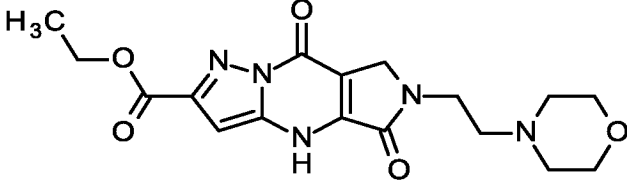
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-75	 2-хлор-6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 3.00 – 3.22 (m, 2H), 3.41 – 3.58 (m, 4H), 3.74 – 4.07 (m, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.33 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-35 и CAS №: 916211-79-5 64% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.46 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 337.9 [M+H]⁺.
03-76	 2-этил-6-[(пиридин-4-ил)метил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (t, 3H), 2.70 (q, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 8.55 (d, 2H), 13.32 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-38 и CAS №: 1904-24-1 10% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.55 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 309.9 [M+H]⁺.
03-77	 2-этил-6-[(пиридин-3-ил)метил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 2.64 (q, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 7.34 – 7.42 (m, 1H), 7.67 – 7.72 (m, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H).	Промежуточное соединение 02-39 и CAS №: 1904-24-1 10% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.63 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 309.9 [M+H]⁺.

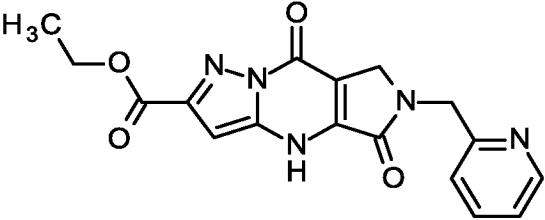
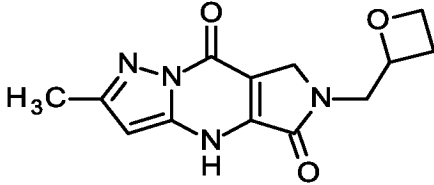
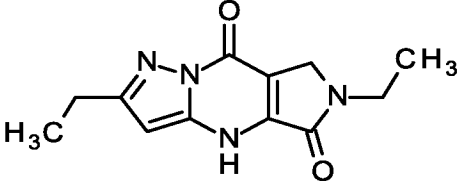
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-78	 2-этил-6-[(пиридин-2-ил)метил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (t, 3H), 2.70 (q, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.79 – 7.84 (m, 1H), 8.55 (d, 1H).	Промежуточное соединение 02-40 и CAS №: 1904-24-1 10% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.74 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 309.9 [M+H]⁺.
03-79	 2-циклобутил-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) [м.д.]: 1.39 (d, 3H), 1.85 – 2.00 (m, 1H), 2.01 – 2.20 (m, 1H), 2.23 – 2.51 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.58 (d, 2H), 3.67 – 3.82 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.61 – 4.73 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 11.49 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-28 и CAS №: 326827-21-8 69% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.93 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 317 [M+H]⁺.
03-80	 2-бром-6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 3.06 – 3.18 (m, 2H), 3.43 – 3.53 (m, 4H), 3.84 – 4.00 (m, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.38 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-35 и CAS №: 1203705-55-8 92% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.48 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 381.9 [M+H]⁺.

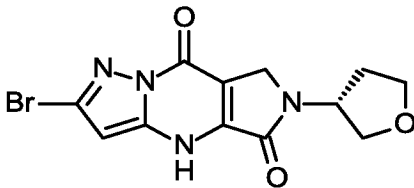
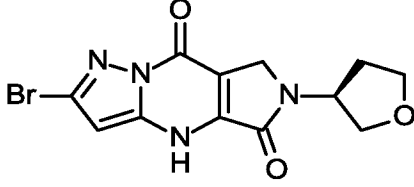
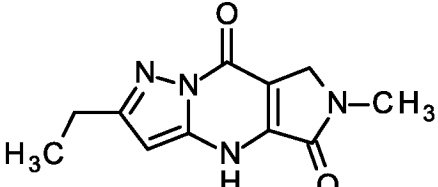
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-81	 2-этил-6-[(4-фторфенил)метил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.16 - 7.24 (m, 3H), 7.34 - 7.42 (m, 2H).	Промежуточное соединение 02-41 и CAS №: 1904-24-1 73% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 327 [M+H]⁺.
03-82	 6-(циклобутилметил)-2-этил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.72 - 1.80 (m, 2H), 1.82 - 1.90 (m, 2H), 2.00 - 2.10 (m, 2H), 2.62 - 2.72 (m, 3H), 3.56 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 13.26 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-42 и CAS №: 1904-24-1 43% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.95 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 287.0 [M+H]⁺.
03-83	 2-этил-6-{[(±)-оксан-2-ил]метил}-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.37 - 1.61 (m, 5H), 1.70 - 1.83 (m, 1H), 2.67 (q, 2H), 3.46 - 3.62 (m, 4H), 3.82 - 3.92 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 6.03 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-43 и CAS №: 1904-24-1 43% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.80 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 317 [M+H]⁺.

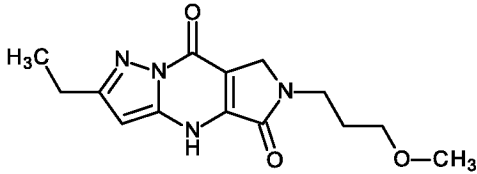
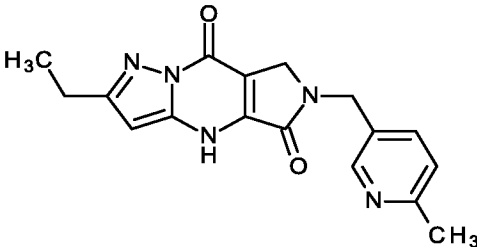
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-84	 2-(5-метилпиридин-2-ил)-6-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.27 (d, 6H), 2.35 (s, 3H), 4.32 – 4.42 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.48 – 8.52 (m, 1H), 13.46 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-01 и Промежуточное соединение 01-27 43% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 324 [M+H]⁺.
03-85	 трет-бутил 3-[(2-этил-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил)метил]азетидин-1-карбоксилат ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.37 (s, 9H), 2.68 (q, 2H), 2.89 (br t, 1H), 3.63 (br s, 2H), 3.74 (d, 2H), 3.92 (br s, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 12.51 - 13.72 (m, 1H).	Промежуточное соединение 02-44 и CAS №: 1904-24-1 44% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.91 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 386 [M-H]⁻.
03-86	 трет-бутил 3-(2-этил-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил)азетидин-1-карбоксилат ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.68 (q, 2H), 4.06 - 4.23 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 4.95 - 5.04 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 12.67 - 13.66 (m, 1H).	Промежуточное соединение 02-45 и CAS №: 1904-24-1 63% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 374 [M+H]⁺.

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-87	 2-этил-6-[(±)-оксан-3-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.70 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 303 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.58 - 1.78 (m, 2H), 1.84 - 2.00 (m, 2H), 2.68 (q, 2H), 3.35 - 3.40 (m, 1H), 3.45 - 3.54 (m, 1H), 3.79 (br dd, 2H), 4.00 - 4.08 (m, 1H), 4.35 - 4.40 (m, 1H), 4.41 - 4.46 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 13.30 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 02-46 и CAS №: 1904-24-1 63% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.70 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 303 [M+H]⁺.
03-88	 6-(1,1-диоксо-1лямбда⁶-тиан-4-ил)-2-этил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 2.10 (br d, 2H), 2.22 - 2.40 (m, 2H), 2.68 (q, 2H), 3.13 (br d, 2H), 3.37 - 3.49 (m, 2H), 4.37 - 4.43 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.06 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-47 и CAS №: 1904-24-1 72% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.62 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 351 [M+H]⁺.
03-89	 6-[1-(бензилокси)-2-метилпропан-2-ил]-2-этил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион	Промежуточное соединение 02-48 и CAS №: 1904-24-1 4% ЖХ-МС (Метод H): R_t = 0.61 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 381 [M+H]⁺.

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-90	 6-[(±)-1-(бензилокси)пропан-2-ил]-2-этил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион	Промежуточное соединение 02-49 и CAS №: 1904-24-1 1% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.60 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 367 [M+H]⁺.
03-91	 этил 6-(оксан-4-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксилат ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.33 (t, 3H), 1.70 (br dd, 2H), 1.86 (qd, 2H), 3.40 - 3.48 (m, 2H), 3.93 (br d, 1H), 3.96 (br d, 1H), 4.23 (tt, 1H), 4.34 (q, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.57 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-07 и CAS №: 105434-90-0 79% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.69 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 347 [M+H]⁺.
03-92	 этил 6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксилат ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.34 (t, 3H), 2.99 - 3.26 (m, 4H), 3.47 (br s, 2H), 3.88 (br s, 4H), 3.97 (br t, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.59 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-35 и CAS №: 105434-90-0 60% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.52 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 376 [M+H]⁺.

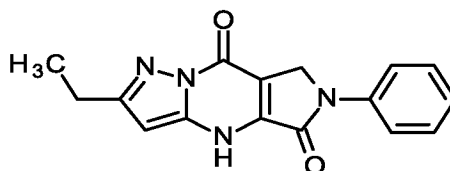
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-93	 этил 5,8-диоксо-6-[(пиридин-2-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-2-карбоксилат ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 1.34 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.81 (td, 1H), 8.52-8.57 (m, 1H).	Промежуточное соединение 02-40 и CAS №: 105434-90-0 56% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.66 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 354 [M+H]⁺.
03-94	 2-метил-6-{{(±)-оксетан-2-ил}метил}-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-5,8-дион	Промежуточное соединение 02-50 и CAS №: 113402-89-4 сырое ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.80 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 275 [M+H]⁺.
03-95	 2,6-диэтил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-5,8-дион ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 1.173 (5.28), 1.192 (12.64), 1.206 (7.81), 1.210 (6.06), 1.225 (16.00), 1.244 (7.02), 2.518 (0.53), 2.647 (1.74), 2.666 (5.30), 2.685 (5.11), 2.704 (1.61), 3.334 (0.74), 3.519 (1.24), 3.537 (3.84), 3.555 (3.84), 3.573 (1.18), 4.366 (9.54), 6.045 (7.48).	Промежуточное соединение 02-51 и CAS №: 1904-24-1 26% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.64 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 247 [M+H]⁺.

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-96	 2-бром-6-[(3R)-оксолан-3-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H-ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.99 – 2.15 (m, 1H), 2.19 – 2.34 (m, 1H), 3.65 – 3.79 (m, 2H), 3.86 (dd, 1H), 3.94 – 4.06 (m, 1H), 4.31 – 4.49 (m, 2H), 4.78 – 4.90 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 13.67 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-52 и CAS №: 1203705-55-8 62% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.85 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 339.0 [M+H]⁺.
03-97	 2-бром-6-[(3S)-оксолан-3-ил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H-ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 2.07 (ddd, 1H), 2.17 – 2.36 (m, 1H), 3.63 – 3.80 (m, 2H), 3.87 (dd, 1H), 3.94 – 4.07 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.78 – 4.92 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 13.67 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-53 и CAS №: 1203705-55-8 72% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.82; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 339.0 [M+H]⁺.
03-98	 2-этил-6-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.206 (5.66), 1.225 (12.58), 1.244 (5.97), 2.648 (1.67), 2.667 (5.05), 2.686 (4.67), 2.705 (1.52), 2.900 (0.47), 3.094 (16.00), 4.344 (8.55), 6.049 (5.83), 13.285 (0.80).	Промежуточное соединение 02-58 и CAS №: 1904-24-1 16% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.58 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 233 [M+H]⁺.

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-99	 2-этил-6-(3-метоксипропил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.34 (t, 3H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 2.85 (q, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 12.07 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-55 и CAS №: 1904-24-1 35% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R _t = 0.81 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 290.9 [M+H] ⁺ .
03-100	 2-этил-6-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 2.73 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.34 – 8.40 (m, 1H), 8.75 – 8.80 (m, 1H), 13.38 (s, 1H).	Промежуточное соединение 02-56 и CAS №: 1904-24-1 40% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R _t = 0.56 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 323.9 [M+H] ⁺ .

Промежуточное соединение 03-101

2-этил-6-фенил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион



5

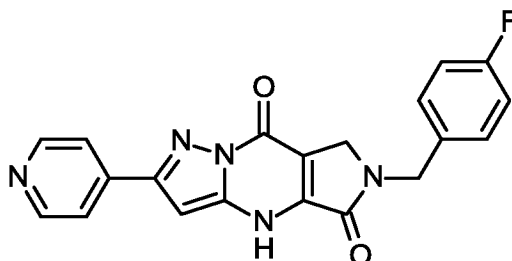
10

Раствор *трет*-бутил 3-амино-5-этил-1Н-пиразол-1-карбоксилата (200 мг, 947 мкмоль) (Промежуточное соединение 01-42) и этил 4-гидрокси-5-оксо-1-фенил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилата (234 мг, 947 мкмоль) (Промежуточное соединение 02-54) растворяли в трифторуксусной кислоте (3.0 мл) и перемешивали при 85 °С в течение ночи. После упаривания остаток вносили в толуол (5 мл) и повторно упаривали с получением 697 мг сырого продукта в виде коричневого

твёрдого вещества. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ давала 50 мг (17%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 03-102

6-[(4-фторфенил)метил]-2-(пиридин-4-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-
5 а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-5,8-дион



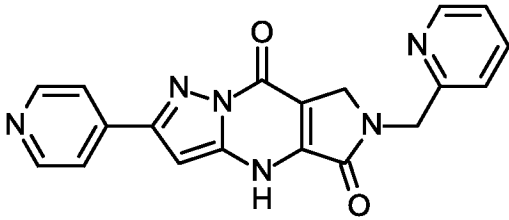
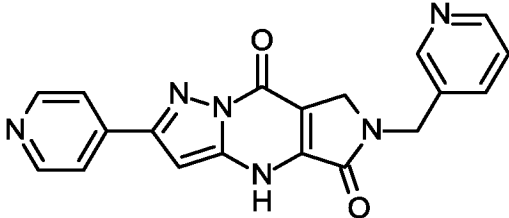
10 *Трет*-бутил 5-амино-3-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (200 мг, 768 мкмоль) (Промежуточное соединение 01-31) и этил 1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилат (215 мг, 768 мкмоль) (Промежуточное
соединение 02-41) растворяли в трифторуксусной кислоте (2.4 мл) и перемешивали при 85 °С в течение ночи. После упаривания остаток вносили в толуол (5 мл) и повторно упаривали с получением 821 мг сырого продукта в виде коричневого
твёрдого вещества. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ давала 60 мг (20%) указанного в заголовке соединения.

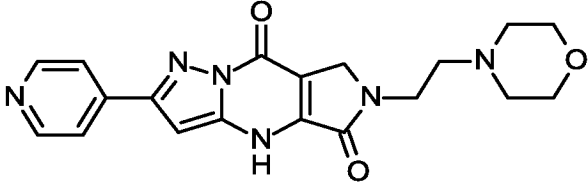
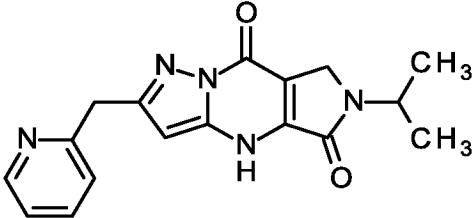
15 ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ [м.д.]: 0.851 (0.44), 1.231 (1.57), 1.786 (0.63), 1.987 (0.50), 2.074 (0.69), 2.331 (2.51), 2.336 (1.13), 2.518 (14.18), 2.523 (8.85), 2.539 (1.82), 2.635 (0.44), 2.673 (2.51), 2.678 (1.13), 3.454 (0.44), 3.468 (0.56), 4.318 (16.00), 4.581 (0.88), 4.743 (14.43), 6.846 (0.75), 6.859 (15.81), 7.167 (0.75), 7.176 (1.07), 7.184 (6.02), 7.189 (2.76), 7.194 (1.63), 7.200 (3.01), 7.206 (12.36), 7.211 (3.01), 7.222 (2.32), 7.228 (7.28), 7.236 (0.94), 7.363 (0.50), 7.382 (6.15), 7.388 (2.76),
20 7.396 (6.78), 7.405 (5.58), 7.413 (2.26), 7.419 (4.71), 7.965 (8.97), 7.969 (6.02), 7.976 (6.15), 7.980 (9.29), 8.667 (7.40), 8.682 (6.96).

ЖХ-МС (Метод G): $R_t = 0.73$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 376$ $[M+H]^+$.

25 По аналогии с методикой, описанной для Промежуточных соединений 03-101 и 03-102, следующие промежуточные соединения получали с использованием трифторуксусной кислоты и подходящих структурных элементов, и пиразолов в качестве исходных веществ.

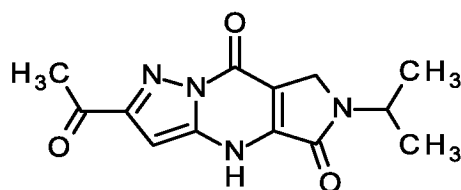
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ Н ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-103	 2-(пиридин-4-ил)-6-[(пиридин-2-ил)метил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-5,8-дион ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.752 (0.76), 2.331 (0.56), 2.518 (3.01), 2.522 (1.80), 2.539 (0.78), 2.673 (0.59), 4.358 (14.87), 4.838 (15.78), 6.791 (16.00), 7.165 (1.36), 7.293 (2.32), 7.295 (2.93), 7.307 (6.96), 7.309 (6.74), 7.326 (6.81), 7.329 (5.74), 7.605 (1.34), 7.608 (0.85), 7.615 (0.82), 7.620 (1.39), 7.749 (5.39), 7.753 (3.41), 7.760 (3.45), 7.764 (5.92), 7.769 (3.66), 7.773 (3.42), 7.788 (4.75), 7.792 (4.47), 7.807 (2.48), 7.812 (2.58), 7.936 (12.03), 7.940 (6.89), 7.947 (7.13), 7.951 (11.96), 8.513 (1.05), 8.528 (3.79), 8.531 (3.70), 8.536 (3.07), 8.540 (3.07), 8.543 (3.59), 8.545 (3.51), 8.547 (2.84), 8.631 (13.08), 8.636 (8.91), 8.643 (8.38), 8.646 (13.03), 13.621 (0.41).	Промежуточное соединение 02-40 и Промежуточное соединение 01-31 9% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.49 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 359 [M+H]⁺.
03-104	 2-(пиридин-4-ил)-6-[(пиридин-3-ил)метил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-5,8-дион ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.752 (1.45), 2.331 (0.59), 2.518 (3.19), 2.522 (1.91), 2.539 (2.42), 2.673 (0.61), 4.239 (13.92), 4.762 (13.86), 6.772 (16.00), 7.166 (1.92), 7.372 (2.73), 7.374 (2.79), 7.384 (2.76), 7.386 (2.89), 7.392 (3.01), 7.394 (3.04), 7.404 (2.95), 7.406 (2.98), 7.604 (2.35), 7.608 (1.39), 7.615 (1.46), 7.619 (2.25), 7.714 (2.14), 7.719 (3.12), 7.724 (2.22), 7.734 (2.06), 7.739 (2.95), 7.743 (2.46), 7.749 (10.11), 7.753 (5.77), 7.760 (5.89), 7.764 (9.44), 7.921 (11.54), 7.925 (6.23), 7.932 (6.58), 7.936 (11.46), 8.136 (0.62), 8.502 (3.70), 8.507 (3.96), 8.514 (4.69), 8.518 (3.96), 8.524 (1.26), 8.527 (1.52), 8.571 (4.71), 8.574 (4.64), 8.620 (10.22), 8.624 (6.35), 8.631 (7.07), 8.636 (12.55), 8.651 (3.89), 13.619 (0.62).	Промежуточное соединение 02-39 и Промежуточное соединение 01-31 13% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.48 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 359 [M+H]⁺.

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
03-105	 6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-2-(пиридин-4-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.223 (0.50), 1.232 (0.50), 1.751 (9.36), 2.103 (1.62), 2.322 (1.64), 2.327 (1.99), 2.331 (1.64), 2.518 (5.52), 2.522 (3.56), 2.539 (8.74), 2.555 (0.98), 2.601 (2.81), 2.617 (5.20), 2.632 (2.78), 2.664 (1.19), 2.669 (1.48), 2.673 (1.12), 2.944 (0.41), 2.994 (0.98), 3.360 (4.66), 3.498 (2.01), 3.555 (9.29), 3.566 (12.78), 3.577 (8.83), 3.643 (4.09), 3.659 (7.51), 3.674 (3.67), 3.924 (0.57), 4.375 (14.43), 5.872 (0.52), 6.765 (16.00), 7.156 (1.00), 7.604 (1.21), 7.608 (0.78), 7.615 (0.78), 7.619 (1.26), 7.749 (3.81), 7.752 (2.35), 7.759 (2.24), 7.764 (4.04), 7.930 (10.61), 7.934 (6.69), 7.940 (6.50), 7.945 (11.02), 8.136 (5.34), 8.512 (0.73), 8.527 (0.73), 8.629 (8.47), 8.632 (6.50), 8.643 (8.63).	Промежуточное соединение 02-35 и Промежуточное соединение 01-31 13% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.48 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 380 [M+H]⁺.
03-106	 6-(пропан-2-ил)-2-[(пиридин-2-ил)метил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-дион ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.235 (15.95), 1.252 (16.00), 2.518 (1.52), 2.522 (0.99), 2.539 (2.39), 4.114 (1.55), 4.206 (8.96), 4.312 (0.49), 4.336 (8.69), 4.346 (1.73), 4.363 (1.07), 6.039 (7.56), 6.320 (0.99), 7.306 (1.05), 7.319 (1.14), 7.322 (1.17), 7.335 (1.12), 7.399 (1.87), 7.419 (2.04), 7.793 (0.97), 7.797 (1.02), 7.812 (1.57), 7.817 (1.60), 7.832 (0.79), 7.836 (0.78), 8.133 (9.89), 8.532 (1.51), 8.535 (1.55), 8.537 (1.38), 8.543 (1.34), 8.545 (1.51), 8.547 (1.44).	Промежуточное соединение 02-01 и Промежуточное соединение 01-32 19% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.55 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 324 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 03-108

2-ацетил-6-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-
d]пиримидин-5,8-дион

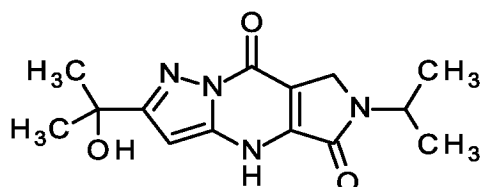


- 5 2-Бром-6-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-
d]пиримидин-5,8-дион (1.00 г, 3.21 ммоль) (Промежуточное соединение 03-45),
трибутил(1-этоксивинил)станнан (1.32 г, 4.18 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (371 мг, 321
мкмоль) и K₂CO₃ (1.33 г, 9.64 ммоль) добавляли в толуол (20 мл). Полученную в
результате смесь перемешивали при 110°C в течение 3 дней под азотом.
10 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли
в вакууме. Остаток растворяли в тетрагидрофуране и подкисляли до pH = 3 с
помощью 2М HCl и полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в
течение 30 мин. Полученный в результате раствор разбавляли водой (100 мл) и
затем экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенный органический слой
15 сушили (Na₂SO₄), фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток
очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование смесью
дихлорметан – метанол, 10:1) с получением 220 мг (23 %) указанного в заголовке
соединения.

ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.2 мин 5-100% В, 1.2-1.6 мин 100% В):
20 R_t = 0.65 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 275 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 03-109

2-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-(пропан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-
а]пирроло[3,4-d]пиримидин-5,8-дион



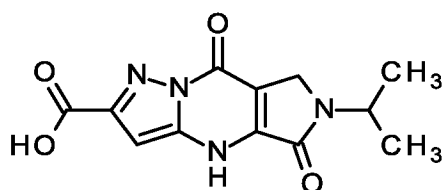
- 25 К раствору 2-ацетил-6-изопропил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-
а]пирроло[3,4-d]пиримидин-5,8-диона (100 мг, 0.36 ммоль) (Промежуточное
соединение 03-108) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли бромид метилмагния (3
М в диэтиловом эфире) (0.2 мл, 0.43 ммоль) при 0 °С и полученную в результате

смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли воду и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 120 мг (сырого) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.6- мин 95% В): $R_t = 0.79$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 291$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 03-110

5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-
d]пиримидин-2-карбоновая кислота



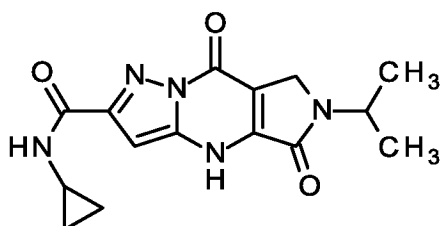
К раствору этил 5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксилата (500 мг, 1.64 ммоль) (Промежуточное соединение 03-37) в тетрагидрофуране (5.0 мл, 62 ммоль) и этаноле (5.0 мл, 86 ммоль) добавляли 2 н. водный раствор LiOH . Смесь перемешивали в течение 1 ч при 40 °С. Растворитель удаляли при пониженном давлении и подкисляли конц. раствором HCl до pH 3. Осадок отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в вакууме с получением 330 мг (73 %) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]: 1.21 (d, 6H), 4.15 (s, 2H), 4.38 (hept, 1H), 6.38 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод G): $R_t = 0.58$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 277$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 03-111

Н-циклопропил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксамид

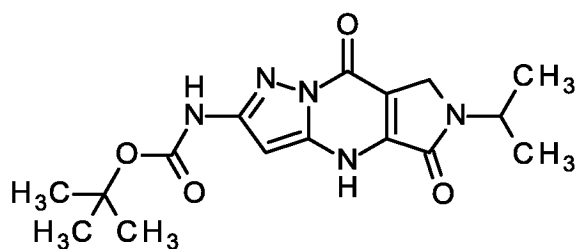


5,8-Диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-
а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоновую кислоту (75.0 мг, 271 мкмоль)
(Промежуточное соединение 03-110) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (1.0 мл,
13 ммоль). Добавляли НАТУ (114 мг, 299 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (95
5 мкл, 540 мкмоль) и полученный в результате раствор перемешивали при к.т. в
течение 15 мин. Добавляли циклопропанами́н (38 мкл, 540 мкмоль) и реакционную
смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Раствор разбавляли этилацетатом и
водой, экстрагировали и концентрировали. Остаток растирали с гексаном и
полученный в результате осадок собирали путем фильтрования, промывали
10 гексаном и сушили в вакууме с получением 33 мг (39 %) указанного в заголовке
соединения.

ЖХ-МС (Аналитический Метод G): $R_t = 0.72$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 316$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 03-112

15 *трет*-бутил [5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-
а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]карбамат



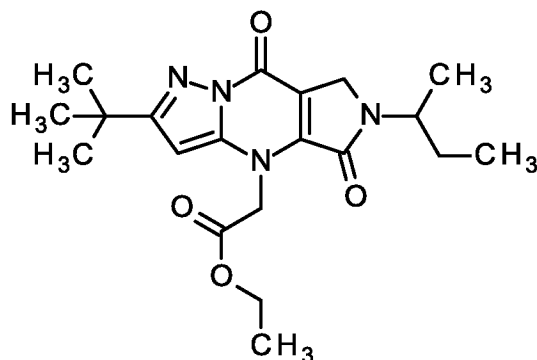
К раствору 5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-
а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоновой кислоты (50.0 мг, 181 мкмоль)
20 (Промежуточное соединение 03-110) в *N,N*-диметилформамиде (0.75 мл) и *трет*-
бутаноле (0.25 мл) добавляли триэтиламин (50 мкл, 360 мкмоль) с последующим
добавлением дифенилфосфоразидата (59 мкл, 270 мкмоль). Смесь нагревали до
80 °С и перемешивали в течение 2 ч. Раствору давали охладиться до к.т., после
чего после чего добавляли воду. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом.
25 Органический слой промывали 1 н. раствором HCl, сушили на гидрофобном
фильтре и концентрировали. Остаток растирали с гексаном, твердое вещество
собирали путем фильтрования и сушили в вакууме с получением 31 мг (50 %)
указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ [м.д.]: 1.37 (d, 6H), 1.53 (s, 9H), 4.42 (s,
30 2H), 4.63 (dt, 1H), 6.68 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 11.63 (br s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод G): $R_t = 0.88$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 348 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 04

5 этил {6-[(±)-бутан-2-ил]-2-*трет*-бутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}ацетат



Смесь 6-*втор*-бутил-2-*трет*-бутил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-5,8-диона (0.75 г, 2.5 ммоль) (Промежуточное соединение 03-01), этил бромацетата (0.55 мл, 5.0 ммоль) и K_2CO_3 (377 мг, 2.7 ммоль) в ацетонитриле (14 мл) перемешивали при 100 °С в течение 1.5 ч. По прошествии этого времени реакционной смеси давали охладиться до к.т., после чего ее разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органику сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюирование смесями гептаны – метил *трет*-бутиловый эфир, от 1:0 до 0:1) с получением 900 мг (выход 88%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, $DMCO-d_6$) δ [м.д.]: 0.79 (t, 1.17 - 1.26 (m, 6H), 1.31 (s, 9H), 1.46 - 1.75 (m, 2H), 3.95 - 4.45 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 6.59 (s, 1H).

20 ЖХ-МС (Аналитический Метод F) $R_t = 3.26$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 389 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 04 было получено в виде смеси двух энантиомеров. СКФХ хиральная очистка (колонка: Lux A1 (21.2 мм x 250 мм, 5 мкм); элюент А: метанол, элюент В: CO₂; градиент: изократический режим, 85 % В; поток: 50 мл/мин; УФ: 229 нм) обеспечивала энантиомер 1 (**Промежуточное соединение 04-01**) и энантиомер 2 (**Промежуточное соединение 04-02**).

Промежуточное соединение 04-01

этил {6-[бутан-2-ил]-2-*трет*-бутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}ацетат (энантиомер 1)

СКФХ хиральная очистка (колонка: Lux A1 (21.2 мм x 250 мм, 5 мкм); элюент А: метанол, элюент В: CO₂; градиент: изократический режим, 85 % В; поток: 50 мл/мин; УФ: 229 нм) с использованием 750 мг Промежуточного соединения 04 давала 390 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

СКФХ хиральный анализ (колонка: Lux A1 (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм); элюент А: метанол, элюент В: CO₂; градиент: изократический режим, 85 % В; поток: 4 мл/мин; УФ: 210-400 нм): 96.8% е.е., R_t = 1.70 мин.

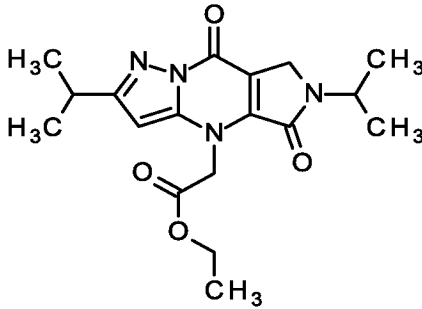
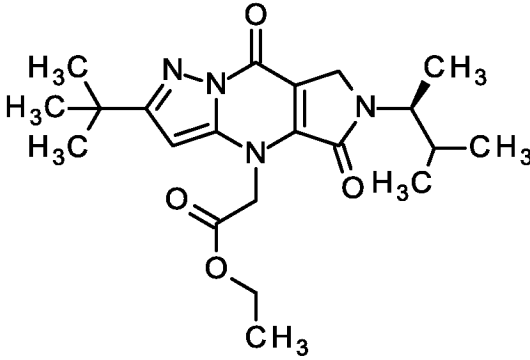
Промежуточное соединение 04-02

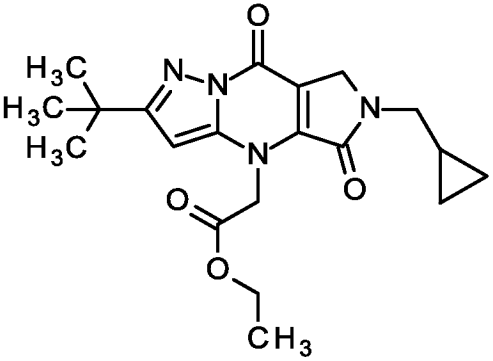
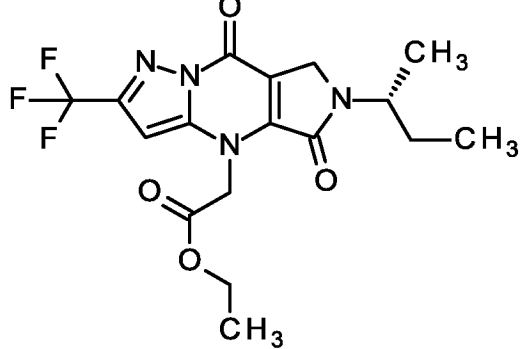
этил {6-[бутан-2-ил]-2-*трет*-бутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}ацетат (энантиомер 2)

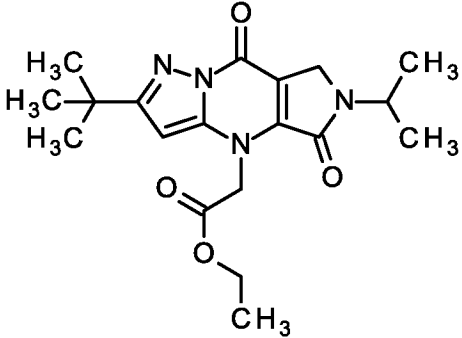
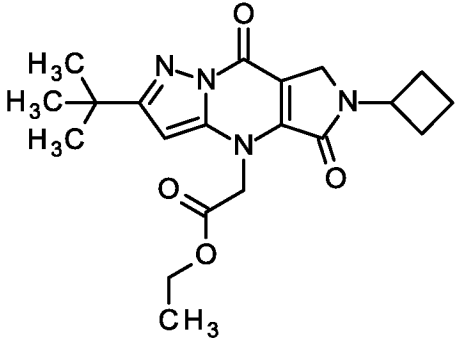
СКФХ хиральная очистка (колонка: Lux A1 (21.2 мм x 250 мм, 5 мкм); элюент А: метанол, элюент В: CO₂; градиент: изократический режим, 85 % В; поток: 50 мл/мин; УФ: 229 нм) с использованием 750 мг Промежуточного соединения 04 давала 388 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

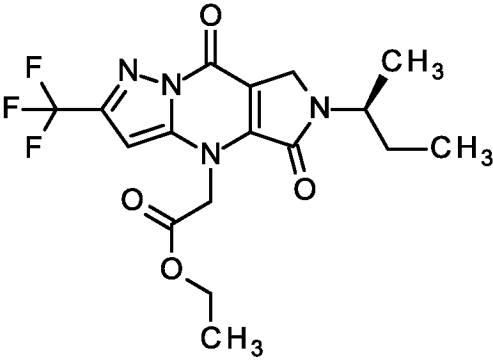
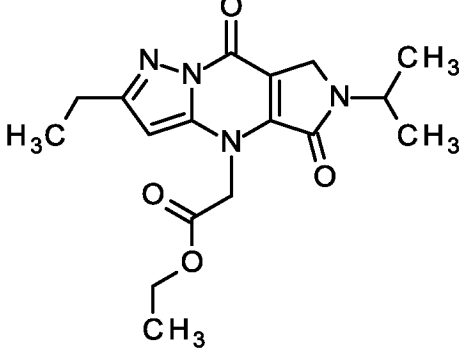
СКФХ хиральный анализ (колонка: Lux A1 (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм); элюент А: метанол, элюент В: CO₂; градиент: изократический режим, 85 % В; поток: 4 мл/мин; УФ: 210-400 нм): 98% е.е., R_t = 1.99 мин.

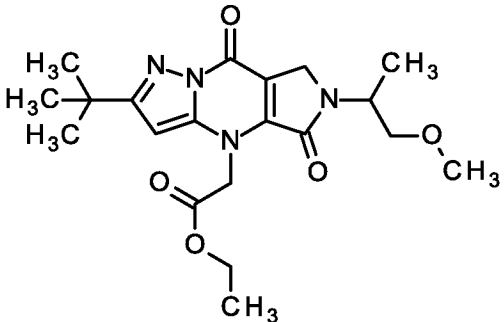
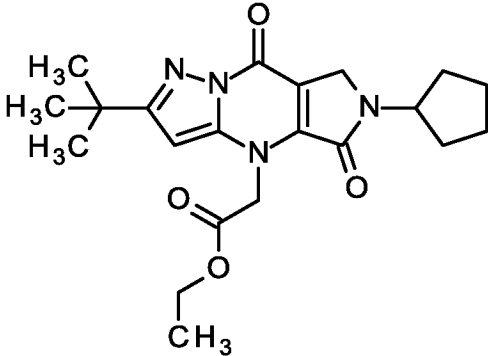
По аналогии с методикой, описанной для промежуточного соединения 04, следующие промежуточные соединения получали с использованием подходящих структурных элементов и этилбромацетата.

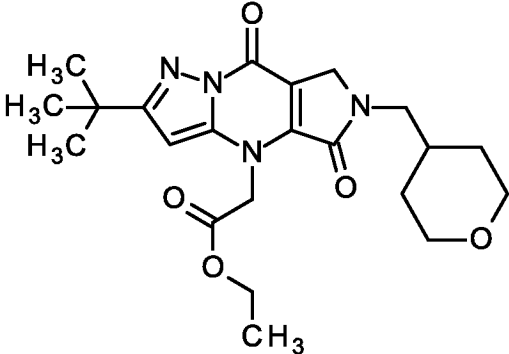
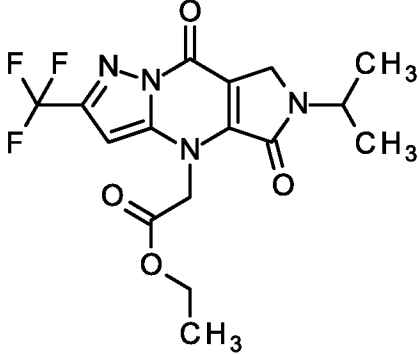
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-03	 этил [5,8-диоксо-2,6-ди(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 6.52 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.33 – 4.25 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.01 (hept, 1H), 1.28 – 1.19 (m, 15H).	Промежуточное соединение 03-02 83% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.05 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 361.2 [M+H]⁺.
04-04	 этил {2-<i>трет</i>-бутил-6-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 5.97 (s, 1H), 5.37 (q, 2H), 4.50 – 4.19 (m, 4H), 4.13 – 3.93 (m, 1H), 1.96 – 1.78 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.35 – 1.18 (m, 6H), 1.04 (d, 3H), 0.87 (d, 3H).	Промежуточное соединение 03-03 88% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.21 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 403 [M+H]⁺.

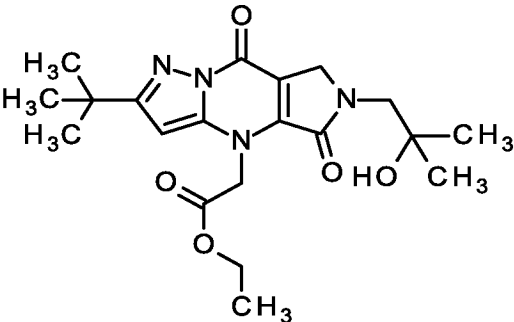
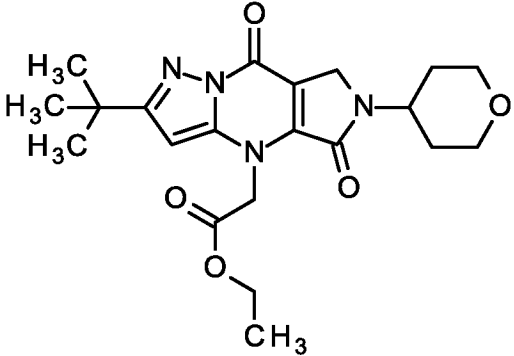
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-05	 этил [2-<i>tert</i>-бутил-6-(циклопропилметил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]ацетат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.]: 5.96 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 3.46 (d, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.32 (m, 3H), 1.05 (m, 1H), 0.65 (m, 2H), 0.35 (m, 2H).	Промежуточное соединение 03-04 58% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.12 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 387 [M+H]⁺.
04-06	 этил {6-[(2<i>R</i>)-бутан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 7.27 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.44 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.18 (q, 2H), 4.13 – 4.08 (m, 1H), 1.70 – 1.54 (m, 2H), 1.26 – 1.18 (m, 6H), 0.80 (t, 3H).	Промежуточное соединение 03-05 90% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.16 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 401 [M+H]⁺.

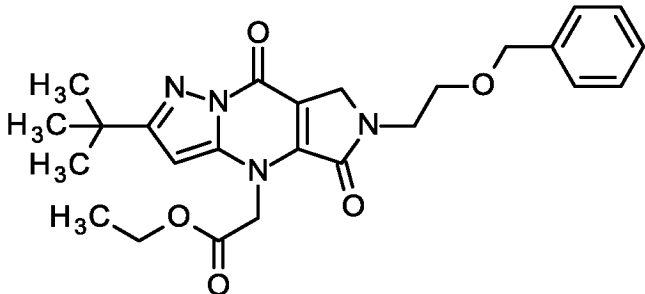
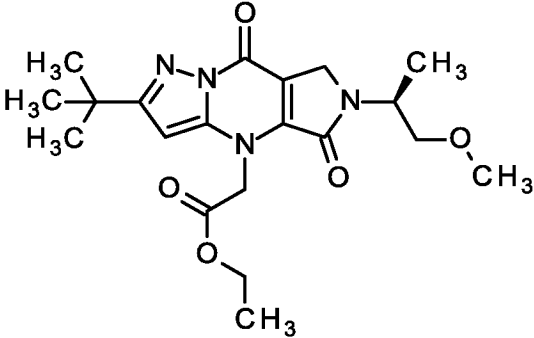
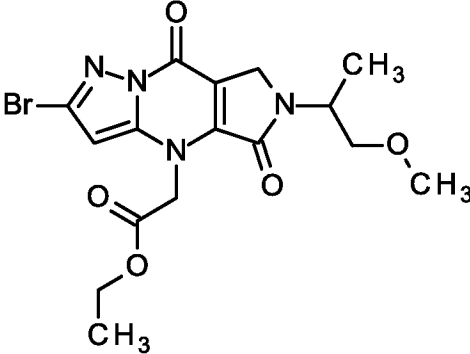
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-07	 этил [2-<i>tert</i>-бутил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ [м.д.]: 6.59 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.34 – 4.24 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.26 – 1.20 (m, 9H).	Промежуточное соединение 03-06 99% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.11 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 375 [M+H]⁺.
04-08	 этил (2-<i>tert</i>-бутил-6-циклобутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил)ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ [м.д.]: 6.59 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.65 – 4.56 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 1.80 – 1.63 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.21 (t, 3H).	Промежуточное соединение 03-07 98% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.15 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 387.1 [M+H]⁺.

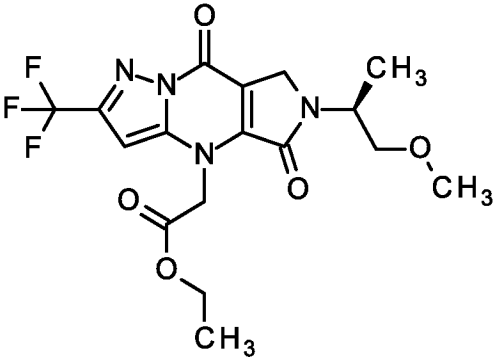
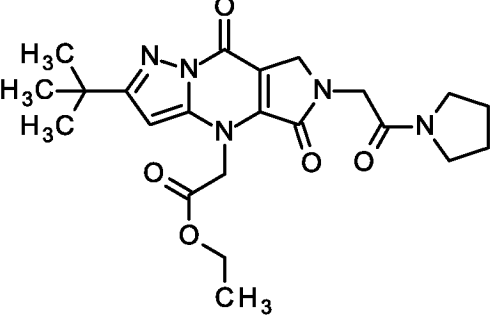
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-09	 этил {6-[(2S)-бутан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 6.38 (s, 1H), 5.45 (m, 2H), 4.43 – 4.17 (m, 5H), 1.68 (m, 2H), 1.38 – 1.27 (m, 6H), 0.93 (t, 3H).	Промежуточное соединение 03-08 88% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.15 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 401 [M+H]⁺.
04-10	 этил [2-этил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ [м.д.]: 6.33 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.50 – 4.42 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 2.79 (q, 2H), 1.37 – 1.31 (m, 9H), 1.30 (t, 3H).	Промежуточное соединение 03-09 81% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.01 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 347 [M+H]⁺.

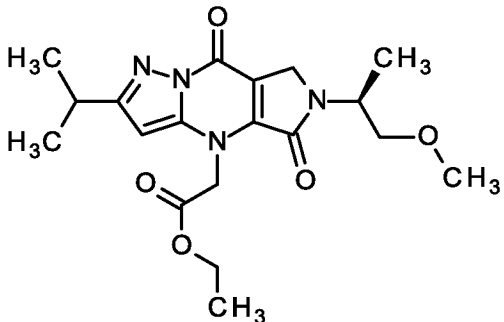
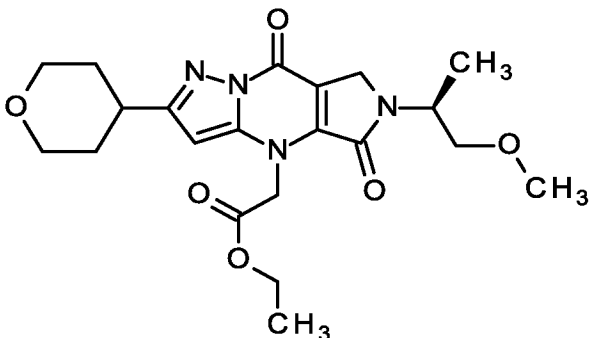
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-11	 этил {2-<i>tert</i>-бутил-6-[(±)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 5.95 (s, 1H), 5.46 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.29 (q, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.46 – 1.21 (m, 16H).	Промежуточное соединение 03-10 88% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.10 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 405 [M+H]⁺.
04-12	 этил (2-<i>tert</i>-бутил-6-циклопентил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил)ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 6.59 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.48 – 4.40 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 1.97 – 1.82 (m, 2H), 1.80 – 1.64 (m, 4H), 1.65 – 1.52 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.21 (t, 3H).	Промежуточное соединение 03-11 95% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.18 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 401 [M+H]⁺.

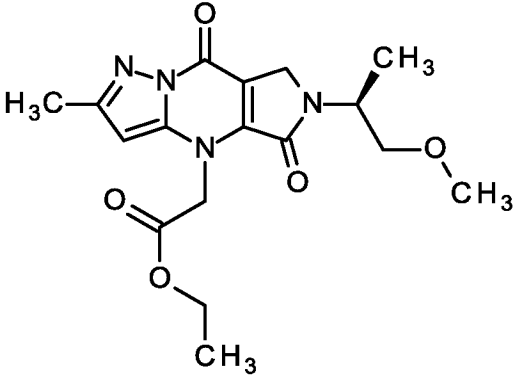
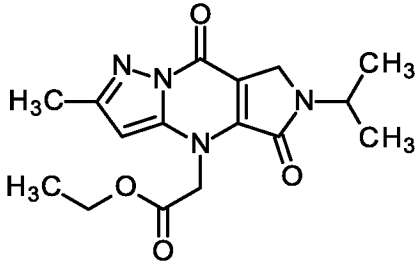
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-13	 этил [2-<i>tert</i>-бутил-5,8-диоксо-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]ацетат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 5.97 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.10 – 3.94 (m, 2H), 3.49 (d, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.73 – 1.50 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.31 (t, 3H).	Промежуточное соединение 03-66 86% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) 90% @ $R_t = 1.07$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 431 [M+H]^+$.
04-14	 этил [5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 7.28 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.32 (p, 1H), 4.20 (q, 2H), 1.26 (d, 6H), 1.23 (t, 3H).	Промежуточное соединение 03-12 72% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 1.10$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 387 [M+H]^+$.

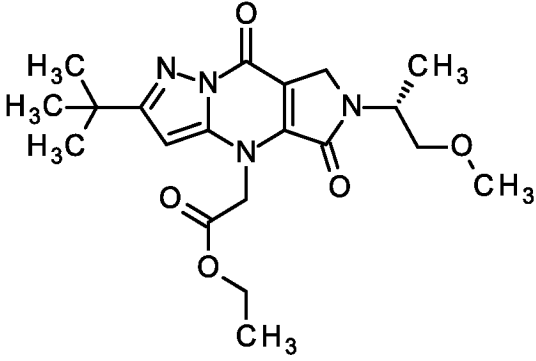
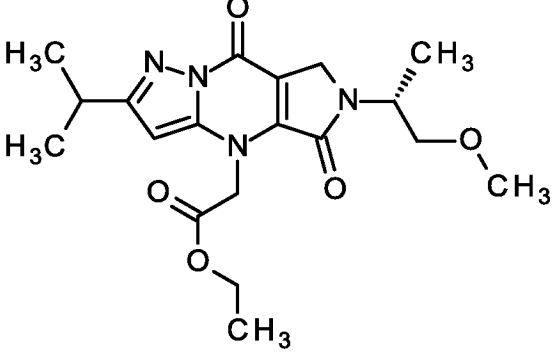
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-15	 этил [2-<i>tert</i>-бутил-6-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]ацетат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.]: 5.97 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.34 – 1.27 (m, 9H).	Промежуточное соединение 03-13 66% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.03 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 405 [M+H]⁺.
04-16	 этил [2-<i>tert</i>-бутил-5,8-диоксо-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.]: 5.88 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.33 – 4.26 (m, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.53 (s, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.24-1.22 (m, 3H).	Промежуточное соединение 03-14 90% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.06 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 417 [M+H]⁺.

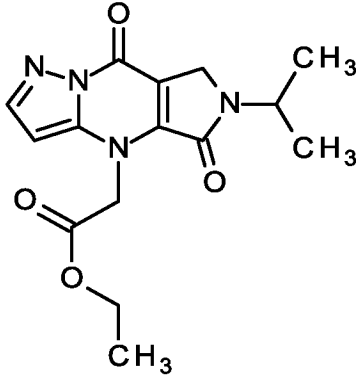
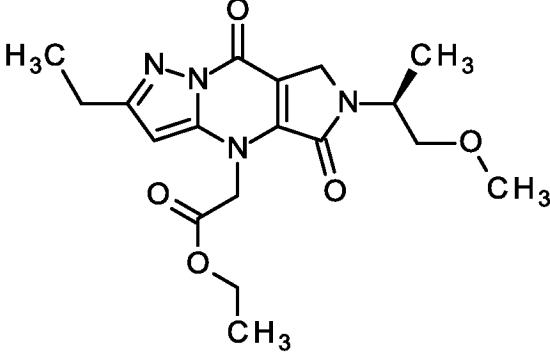
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-17	 этил {6-[2-(бензилокси)этил]-2-<i>tert</i>-бутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 7.36 – 7.21 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.76 – 3.62 (m, 4H), 1.31 (s, 9H), 1.20 (t, 3H).	Промежуточное соединение 03-15 94% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.29 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 467.5 [M+H]⁺.
04-18	 этил {2-<i>tert</i>-бутил-6-[(2<i>S</i>)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил}ацетат	Промежуточное соединение 03-16 89% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.10 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 405 [M+H]⁺.
04-19	 этил {2-бром-6-[(±)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 6.91 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.50 – 4.28 (m, 3H), 4.19 (q, 2H), 3.56 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.28 – 1.12 (m, 6H).	Промежуточное соединение 03-17 78% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.01 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 427/429 [M+H]⁺.

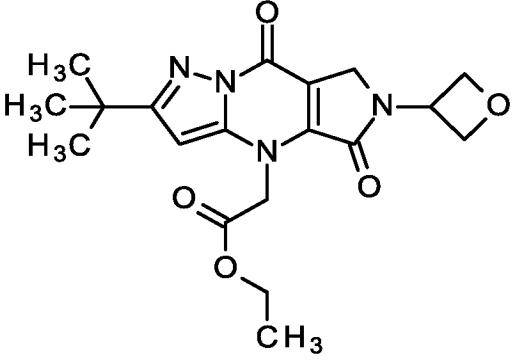
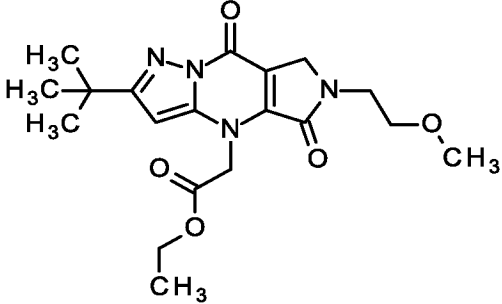
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-20	 этил {6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 6.37 (s, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 4.62 – 4.52 (m, 1H), 4.48 (d, 2H), 4.31 (q, 2H), 3.54 (d, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.39 – 1.18 (m, 6H).	Промежуточное соединение 03-18 75% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.09 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 417 [M+H]⁺.
04-21	 этил {2-<i>tert</i>-бутил-5,8-диоксо-6-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 5.96 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.35 – 4.20 (m, 4H), 3.58 – 3.42 (m, 4H), 2.13 – 1.98 (m, 2H), 1.98 – 1.83 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.32 – 1.26 (m, 3H).	Промежуточное соединение 03-19 27% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.04 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 444 [M+H]⁺.

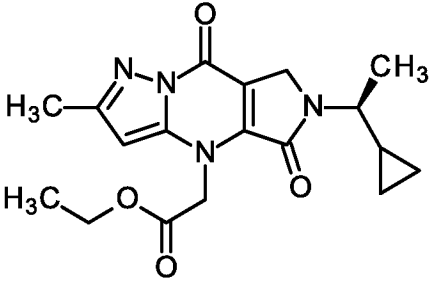
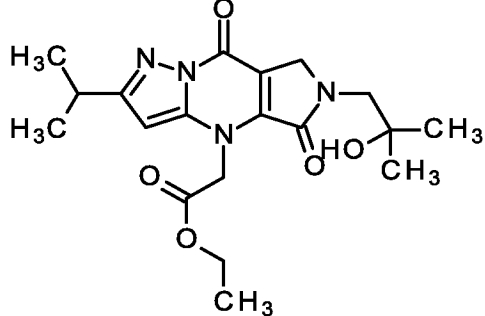
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-22	 этил {6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетат	Промежуточное соединение 03-20 72% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.03 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 391 [M+H]⁺.
04-23	 этил {6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 5.90 (s, 1H), 5.50 – 5.21 (m, 2H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 4.49 – 4.34 (m, 2H), 4.31 – 4.20 (m, 2H), 4.08 – 4.01 (m, 2H), 3.56 – 3.49 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.11 (tt, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.33 – 1.27 (m, 6H).	Промежуточное соединение 03-21 67% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.97 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 433.2 [M+H]⁺.

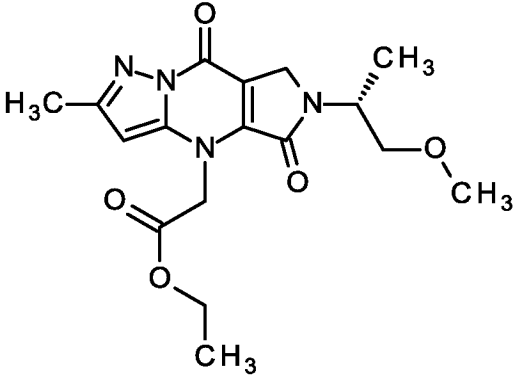
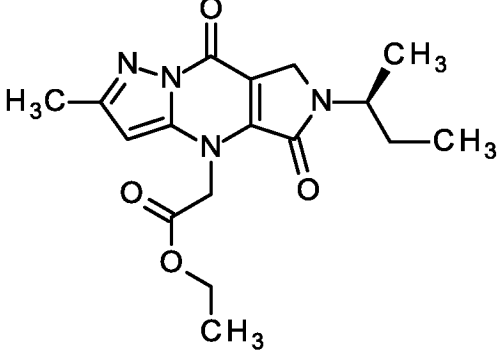
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-24	 этил {6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 6.41 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.48 – 4.28 (m, 3H), 4.23 – 4.12 (m, 2H), 3.56 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.26 – 1.17 (m, 6H).	Промежуточное соединение 03-22 74% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.03 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 363 [M+H]⁺.
04-25	 этил [2-метил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 6.40 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.33 – 4.27 (m, 1H), 4.17 (q, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.23 (d, 6H), 1.22 (d, 3H).	Промежуточное соединение 03-23 68% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.97 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 333 [M+H]⁺.

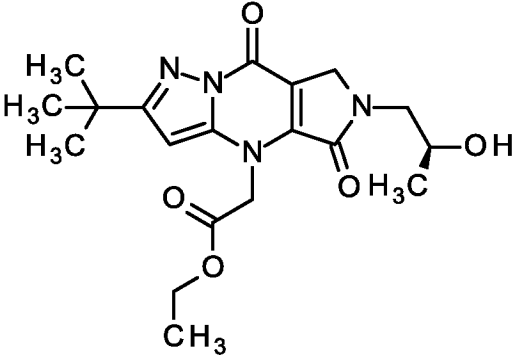
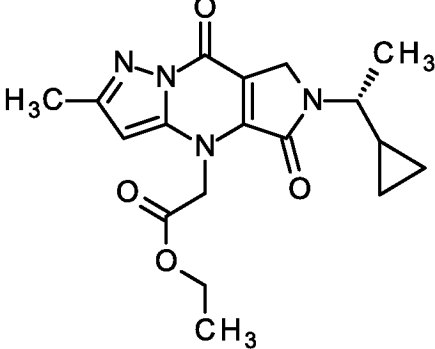
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-26	 этил {2-<i>трет</i>-бутил-6-[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 5.92 (s, 1H), 5.48 – 5.20 (m, 2H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 4.47 – 4.33 (m, 2H), 4.27 (q, 2H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.34 – 1.28 (m, 6H).	Промежуточное соединение 03-24 34% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t 1.09 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 405 [M+H]⁺.
04-27	 этил {6-[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 5.89 (s, 1H), 5.47 – 5.20 (m, 2H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 2H), 4.29 – 4.20 (m, 3H), 3.51 – 3.41 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.36 – 1.23 (m, 12H).	Промежуточное соединение 03-25 15% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.04 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 391 [M+H]⁺.

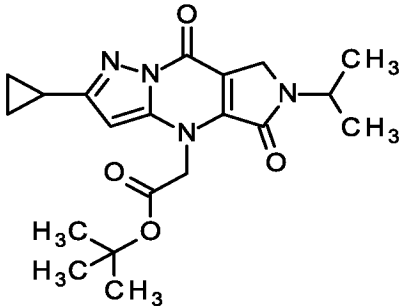
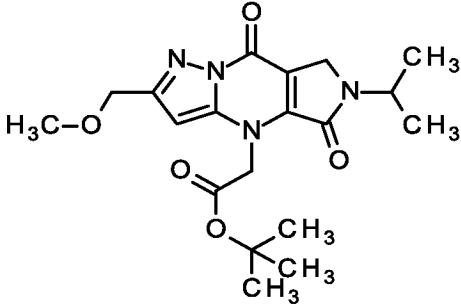
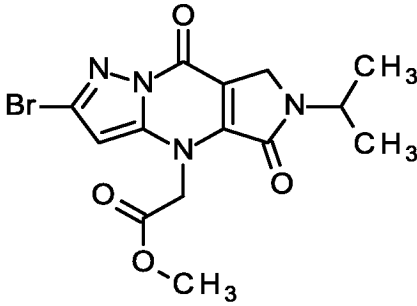
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-28	 этил [5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 8.02 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (hept, 1H), 4.18 (q, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.22 (t, 3H).	Промежуточное соединение 03-26 37% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.91 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 319.0 [M+H]⁺.
04-29	 этил {2-этил-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 5.92 (s, 1H), 5.47 (d, 1H), 5.36 – 5.17 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.36 – 4.13 (m, 3H), 3.52 (d, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.84 (q, 2H), 1.38 – 1.27 (m, 9H).	Промежуточное соединение 03-27 70% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.10 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 377 [M+H]⁺.

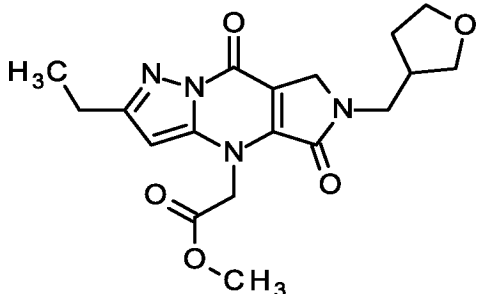
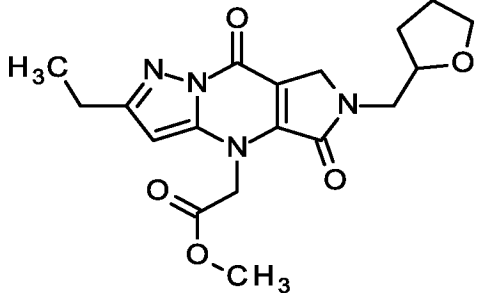
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-30	 этил [2-<i>tert</i>-бутил-6-(оксетан-3-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]ацетат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.]: 5.98 (s, 1H), 5.48 (p, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.98 (dd, 2H), 4.88 (dd, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.32 (t, 3H).	Промежуточное соединение 03-28 75% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.11 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 389 [M+H]⁺.
04-31	 этил [2-<i>tert</i>-бутил-6-(2-метоксиэтил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 6.60 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.21 (t, 3H).	Промежуточное соединение 03-29 94% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.05 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 391 [M+H]⁺.

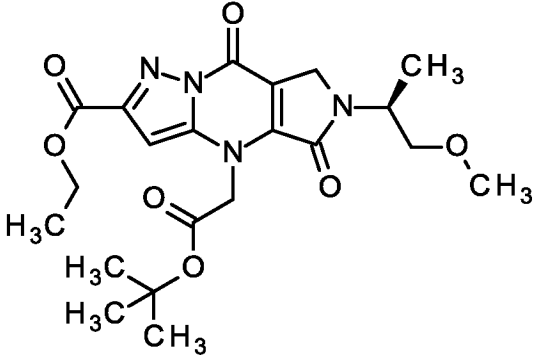
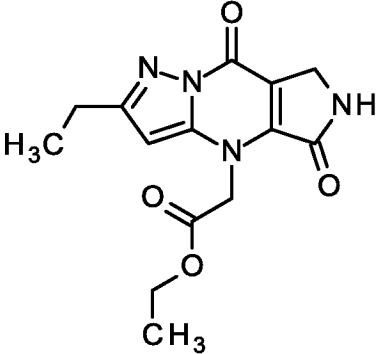
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-32	 этил {6-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 6.41 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.52 – 4.43 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.55 – 3.43 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.21 – 1.14 (m, 4H), 0.60 – 0.53 (m, 1H), 0.46 – 0.32 (m, 2H), 0.25 – 0.19 (m, 1H).	Промежуточное соединение 03-30 91% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.02 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 359 [M+H]⁺.
04-33	 этил [6-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,8-диоксо-2-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]ацетат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 5.94 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.18 (br. m, 1H), 1.64 (br. m, 1H), 1.37 – 1.28 (m, 14H).	Промежуточное соединение 03-31 64% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.05 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 391 [M+H]⁺.

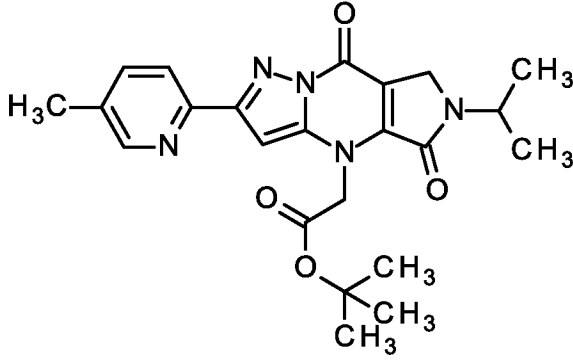
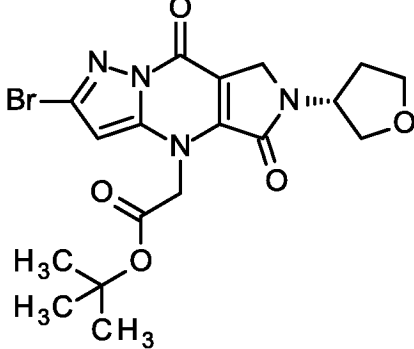
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-34	 этил {6-[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]-2-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 6.41 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.52 – 4.28 (m, 3H), 4.18 (q, 2H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.26 – 1.18 (m, 6H).	Промежуточное соединение 03-32 75% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.98 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 363.1 [M+H]⁺.
04-35	 этил {6-[(2S)-бутан-2-ил]-2-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 5.91 (s, 1H), 5.42 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 4.35 – 4.20 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.36 – 1.27 (m, 6H), 0.92 (t, 3H).	Промежуточное соединение 03-33 94% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.13 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 347 [M+H]⁺.

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-36	 этил {2-<i>tert</i>-бутил-6-[(2<i>S</i>)-2-гидроксипропил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4<i>H</i>-пиразоло[1,5-<i>a</i>]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 6.60 (s, 1H), 5.41 – 5.29 (m, 2H), 5.01 – 4.79 (m, 1H), 4.49 – 4.45 (m, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.98 – 3.83 (m, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.26 – 1.17 (m, 3H), 1.06 (d, 3H).	Промежуточное соединение 03-34 61% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.10 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 391 [M+H]⁺.
04-37	 этил {6-[(1<i>R</i>)-1-циклопропилэтил]-2-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4<i>H</i>-пиразоло[1,5-<i>a</i>]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.]: 5.91 (s, 1H), 5.42 (d, 1H), 5.31 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.28 (q, 2H), 3.74 – 3.55 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.38 – 1.28 (m, 6H), 1.11 – 0.96 (m, 1H), 0.77 – 0.63 (m, 1H), 0.59 – 0.47 (m, 1H), 0.47 – 0.31 (m, 2H).	Промежуточное соединение 03-35 91% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.15 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 359 [M+H]⁺.

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-38	 <i>трет</i>-бутил [2-циклопропил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетат	Промежуточное соединение 03-36 49% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.1 мин 5-100% В, 1.1-1.7 мин 100% В): $R_t = 1.02$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 387 [M+H]^+$.
04-39	 <i>трет</i>-бутил [2-(метоксиметил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетат ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₆) δ [м.д.]: 1.33 (d, 6H), 1.46 (s, 9H), 3.41 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.41 - 4.46 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.41 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-42 26% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.2 мин 5-95% В, 1.2-1.7 мин 95% В): $R_t = 2.51$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 391 [M+H]^+$.
04-40	 метил [2-бром-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетат ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 3.72 (s, 3H), 4.25 - 4.34 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 5.41 (br, 2H), 6.90 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-45 75% ЖХ-МС (Аналитический Метод L, 0-1.25 мин 10-95% В, 1.25-1.75 мин 95% В): $R_t = 1.26$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 383 [M+H]^+$.

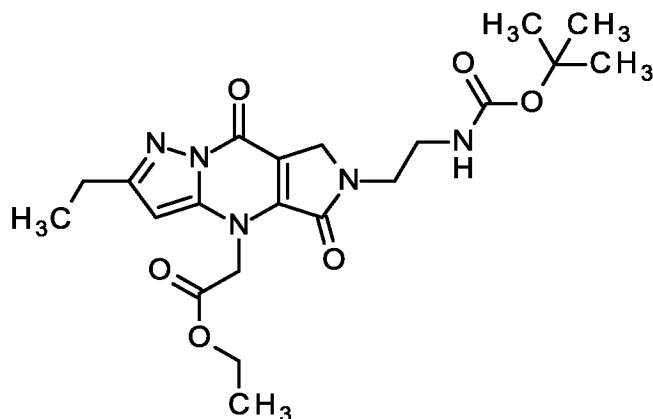
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-41	 метил {2-этил-5,8-диоксо-6-[(±)-тетрагидрофуран-3-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 2.00 (t, 3H), 1.52 - 1.62 (m, 1H), 1.95 - 2.01 (m, 1H), 2.60 - 2.73 (m, 3H), 3.39 - 3.43 (m, 1H), 3.46 - 3.58 (m, 2H), 3.60 - 3.79 (m, 6H), 4.44 (s, 2H), 5.57 (d, 2H), 6.49 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-47 27% ЖХ-МС (Аналитический Метод L, 0-2.5 мин 10-40% В, 2.5-3.4 мин 40-95% В, 3.4-4.15 мин 95% В): R_t = 1.56 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 375 [M+H]⁺.
04-42	 метил {2-этил-5,8-диоксо-6-[(±)-тетрагидрофуран-2-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ [м.д.]: 1.31 (t, 3H), 1.55 - 1.62 (m, 1H), 1.87 - 1.94 (m, 2H), 2.00 - 2.07 (m, 1H), 2.84 (q, 2H), 3.45 - 3.50 (m, 1H), 3.72 - 3.91 (m, 5H), 4.07 - 4.11 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 5.35 - 5.37 (m, 2H), 5.91 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-48 47% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.7 мин 95% В): R_t = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 375 [M+H]⁺.

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-43	 этил 4-(2-<i>tert</i>-бутоксид-2-оксоэтил)-6-[(2<i>S</i>)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-2-карбоксилат ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ [м.д.]: 1.32 (d, 3H), 1.43 (t, 3H), 1.48 (s, 9H), 3.34 (s, 3H), 3.51 (d, 2H), 4.37 – 4.61 (m, 5H), 5.20 (d, 1H), 5.39 (d, 1H), 6.62 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-60 53% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 449 [M+H]⁺.
04-44	 этил (2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил)ацетат ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 1.19 - 1.26 (m, 6H), 2.70 (q, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.26 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 9.41 (br, 1H).	Промежуточное соединение 03-58 54% ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.2 мин 5-95% В, 2.2-3.1 мин 95% В): R_t = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 305 [M+H]⁺.

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
04-45	 трет-бутил [2-(5-метилпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетат ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 1.42 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 4.31 (hept, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.52 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-84 54% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 438 [M+H]⁺.
04-46	 трет-бутил {2-бром-5,8-диоксо-6-[(3R)-оксолан-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетат ¹H-ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.49 (s, 9H), 1.94 – 2.15 (m, 1H), 2.28 – 2.51 (m, 1H), 3.75 – 3.94 (m, 3H), 4.02 – 4.21 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.86 – 5.04 (m, 1H), 5.10 – 5.31 (m, 2H), 6.13 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-96 38% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 2.61 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 453.0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 04-47

этил (6-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]этил}-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)ацетат



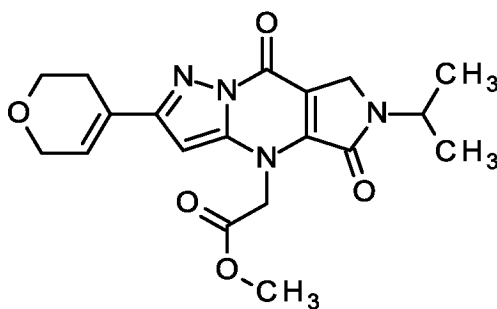
5 К раствору этил (2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-
а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)ацетата (950 мг, 3.12 ммоль) (Промежуточное
соединение 04-44) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли *трет*-бутил 2-
бромэтилкарбамат (1.05 г, 4.68 ммоль) и Cs₂CO₃ (3.05 г, 9.37 ммоль). Реакционную
смесь перемешивали при 60°C в течение 25 мин. После охлаждения до к.т.
10 растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной
хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 5: 2) с получением
520 мг (выход 37%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ [м.д.]: 1.11-1.23 (m, 6H), 1.33 (s, 9H), 2.75 (q, 2H), 3.34 - 3.35 (m, 2H), 3.62 - 3.63(m, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.39 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.85 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод О, 0-2.00 мин 5-100% В, 2.00-2.80 мин 100% В): $R_t = 1.13$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 448 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 04-48

метил [2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-
20 тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]ацетат



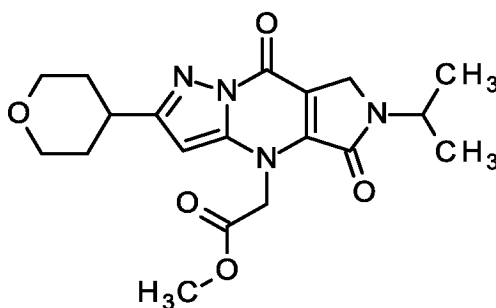
К раствору метил [2-бром-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетата (1.9 г, 4.96 ммоль) (Промежуточное соединение 04-40) в смеси диоксан/вода (об.:об. = 5:1, 12 мл) добавляли K_2CO_3 (1.70 г, 11.9 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (320 мг, 0.5 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран (2.08 г, 9.92 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 40 мин в атмосфере азота. После охлаждения до к.т. добавляли воду, и полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (об.:об. = 1:1) с получением 1.3 г (выход 84%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м.д.] 1.24 (d, 6H), 2.49 - 2.51 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.79 - 3.83 (m, 2H), 4.25 - 4.38 (m, 5H), 5.41 (br, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.38 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод L, 0-1.25 мин 10-95% В, 1.25-1.75 мин 95% В): R_t = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 387 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 04-49

метил [5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетат



К раствору метил [2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетата (1.3 г, 3.36 ммоль) (Промежуточное соединение 04-48) в метаноле (10 мл) добавляли палладий на угле (10%, 200 мг). Полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение ночи в атмосфере водорода (при давлении приблизительно 2 атмосферы). После завершения реакции катализатор удаляли путем фильтрования и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью C_{18} обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C_{18} -силикагель, элюирование смесями вода (0.1% NH_4HCO_3) – ацетонитрил, от 9:1 до 2:3) с получением 1.05 г

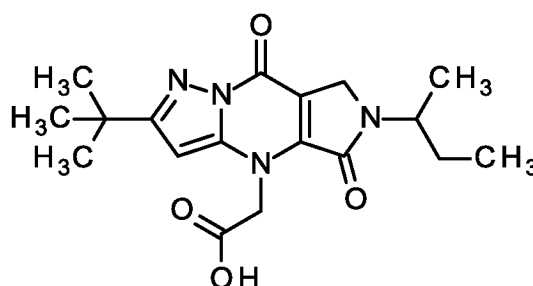
(выход 69%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ [м.д.] 1.30 (d, 6H), 1.83 - 1.94 (m, 4H), 3.00 - 3.09 (m, 1H), 3.52 - 3.59 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.99 - 4.03 (m, 2H), 4.35 - 4.45 (m, 3H), 5.43 (br, 2H), 6.39 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод L, 0-2.10 мин 10-95% В, 2.10-2.70 мин 95% В): $R_t = 1.15$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 389$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 05-01

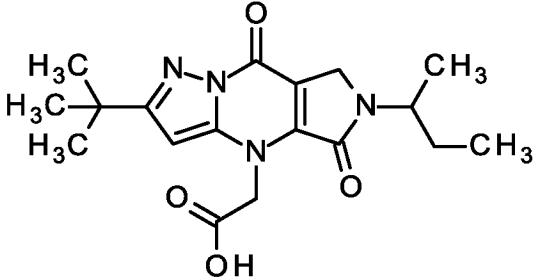
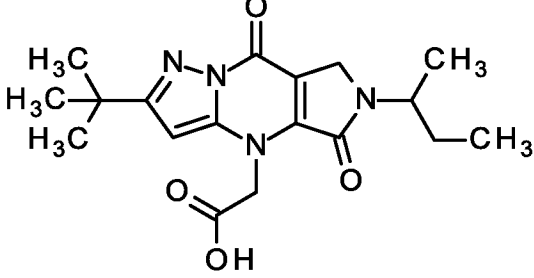
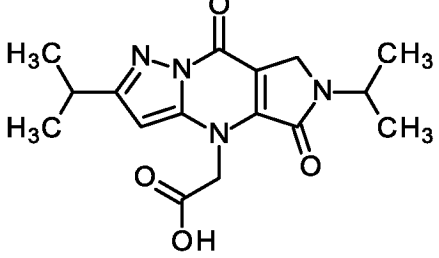
{6-[(±)-бутан-2-ил]-2-*трет*-бутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}уксусная кислота

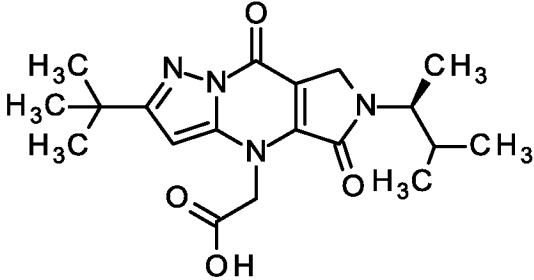
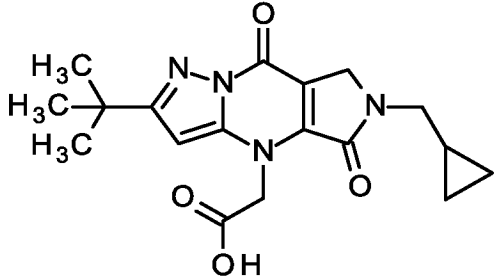
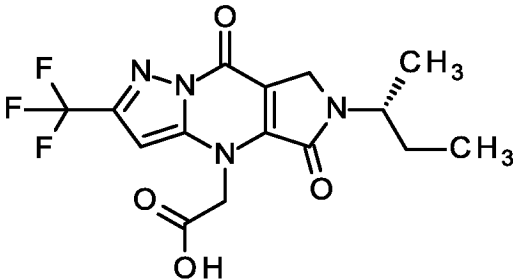


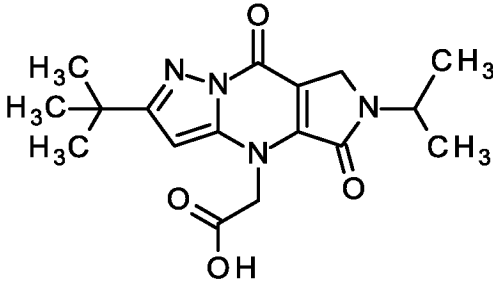
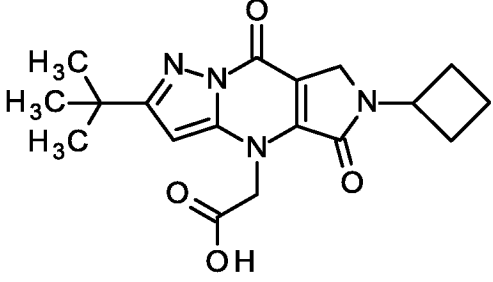
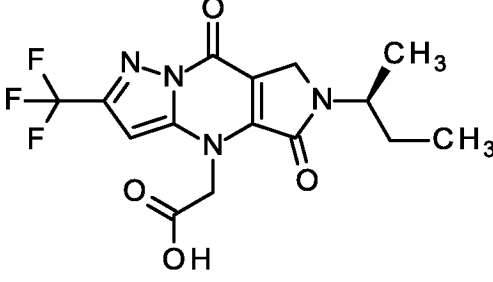
К раствору этил {6-[(±)-бутан-2-ил]-2-*трет*-бутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}ацетата (158 мг, 0.35 ммоль) (Промежуточное соединение 04) в смеси метанол/тетрагидрофуран (1:1 об./об.; 6 мл) добавляли 2 М водный раствор гидроксида лития (2.5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток подкисляли до pH 4 с помощью 2 М водного раствора хлороводорода и экстрагировали дихлорметаном (3 x 5 мл). Объединенную органику сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 86.6 мг (выход 47%) указанного в заголовке соединения в виде розовой смолы.

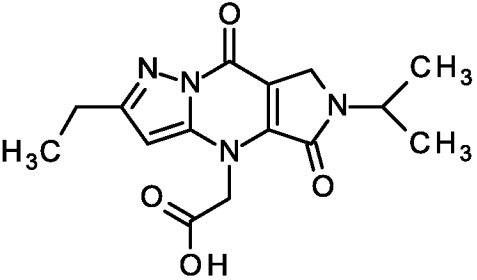
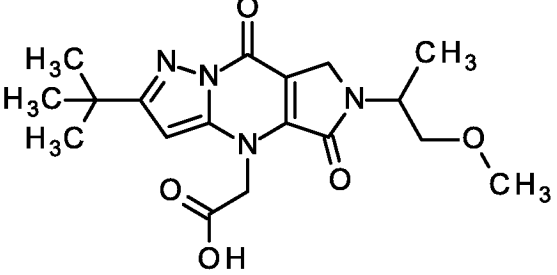
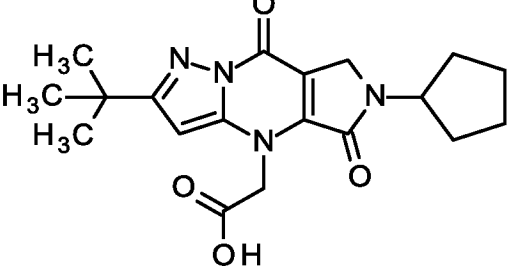
ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 1.03$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 361$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

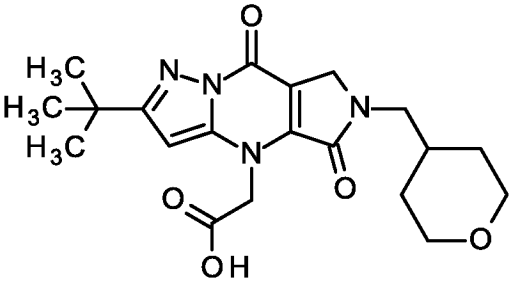
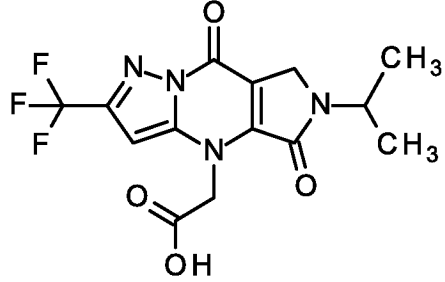
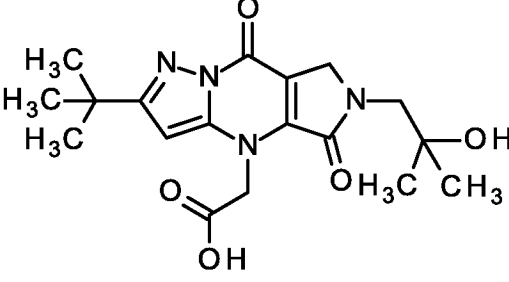
По аналогии с методикой, описанной для Промежуточного соединения 05-01, следующие промежуточные соединения получали из подходящих сложных эфиров в качестве исходных веществ.

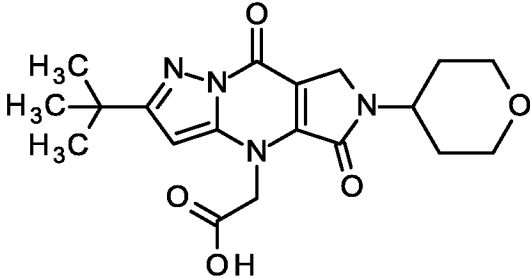
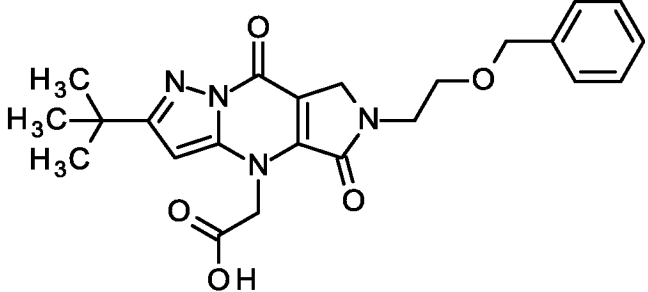
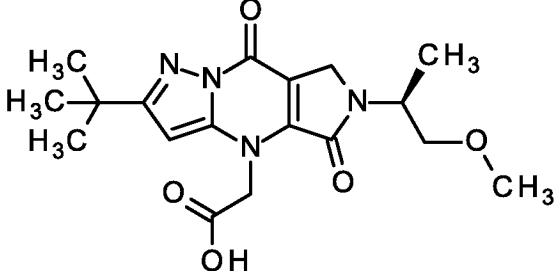
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-02	 {6-[бутан-2-ил]-2-<i>трет</i>-бутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота (энантиомер 1)	Промежуточное соединение 04-01 83% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): $R_t = 1.00$ мин; m/z (ЭРИ) = 361 $[M+H]^+$.
05-03	 {6-[бутан-2-ил]-2-<i>трет</i>-бутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота (энантиомер 2)	Промежуточное соединение 04-02 52% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): $R_t = 0.99$ мин; m/z (ЭРИ) = 361 $[M+H]^+$.
05-04	 [5,8-диоксо-2,6-ди(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.34 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 3.01 (hept, 1H), 1.26 (d, 6H), 1.24 (d, 6H).	Промежуточное соединение 04-03 47% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 0.90$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 333.6 [M+H]^+$.

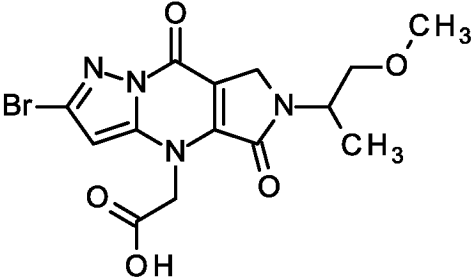
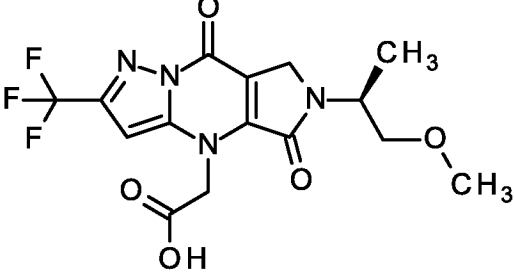
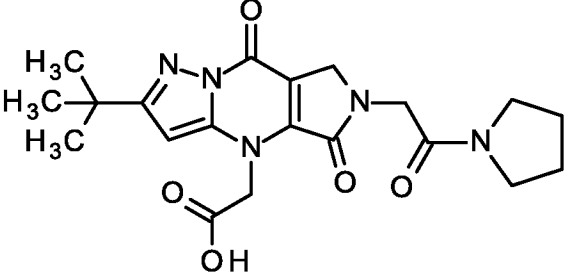
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-05	 {2-трет-бутил-6-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота	Промежуточное соединение 04-04 80% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 1.02$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 375 [M+H]^+$.
05-06	 [2-трет-бутил-6-(циклопропилметил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 6.03 (s, 1H), 5.36 (br. s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.46 (d, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.05 (m, 1H), 0.66 (m, 2H), 0.35 (m, 2H).	Промежуточное соединение 04-05 92% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 0.97$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 359 [M+H]^+$.
05-07	 {6-[(2R)-бутан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 7.27 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.52 – 4.29 (m, 2H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 1.70 – 1.52 (m, 2H), 1.24 (d, 3H), 0.80 (t, 3H).	Промежуточное соединение 04-06 72% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 0.97$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 373.0 [M+H]^+$.

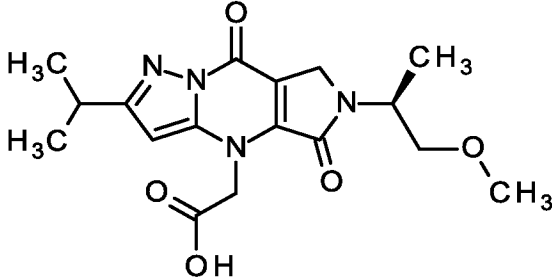
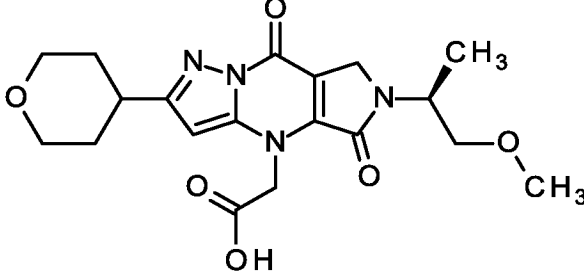
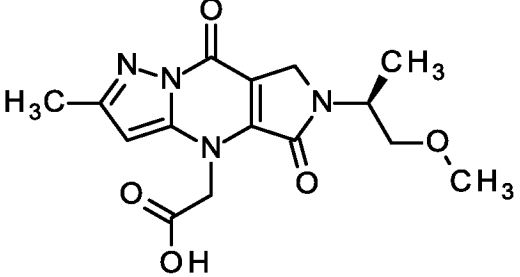
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-08	 [2-<i>tert</i>-бутил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 13.33 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.24 (d, 6H).	Промежуточное соединение 04-07 75% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.27 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 347.05 [M+H]⁺.
05-09	 (2-<i>tert</i>-бутил-6-циклобутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил)уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 6.58 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.66 – 4.57 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 2H), 2.19 – 2.11 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).	Промежуточное соединение 04-08 85% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.98 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 359.05 [M+H]⁺.
05-10	 {6-[(2S)-бутан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил}уксусная кислота	Промежуточное соединение 04-09 85% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.97 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 373 [M+H]⁺.

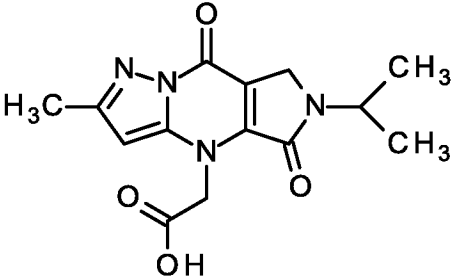
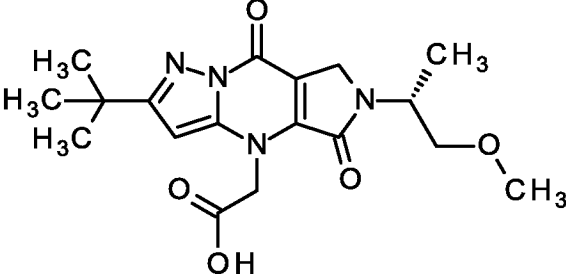
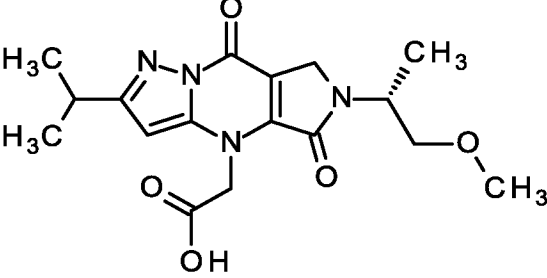
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-11	 [2-этил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.34 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 2.70 (q, 2H), 1.27 – 1.23 (m, 9H).	Промежуточное соединение 04-10 62% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.83 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 319 [M+H]⁺.
05-12	 {2-<i>tert</i>-бутил-6-[(±)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота	Промежуточное соединение 04-11 70% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.90 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 377 [M+H]⁺.
05-13	 (2-<i>tert</i>-бутил-6-циклопентил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил)уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.31 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.45 (p, 1H), 4.40 (s, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 4H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).	Промежуточное соединение 04-12 67% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.02 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 373 [M+H]⁺.

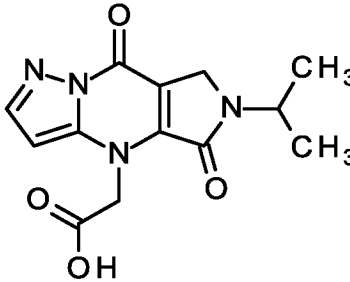
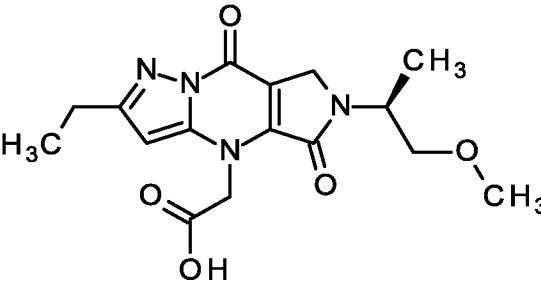
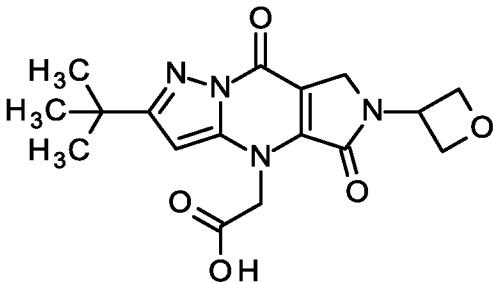
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-14	 [2-<i>tert</i>-бутил-5,8-диоксо-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.]: 5.93 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.03 – 3.80 (m, 2H), 3.39 (d, 2H), 3.29 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.31 (s, 11H).	Промежуточное соединение 04-13 91% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) $R_t = 2.14$, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 403$ $[M+H]^+$.
05-15	 [5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]уксусная кислота ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ [м.д.]: 7.28 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.43 – 4.25 (m, 1H), 1.26 (d, 6H).	Промежуточное соединение 04-14 63% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 0.92$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 359$ $[M+H]^+$.
05-16	 [2-<i>tert</i>-бутил-6-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]уксусная кислота	Промежуточное соединение 04-15 72% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 0.88$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 377$ $[M+H]^+$.

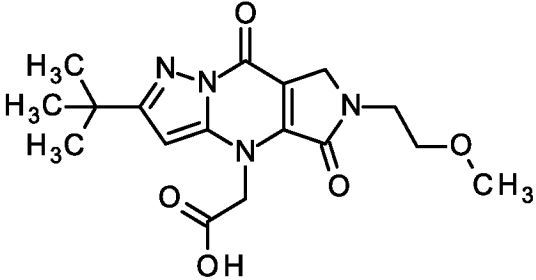
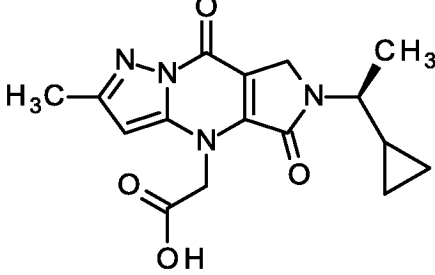
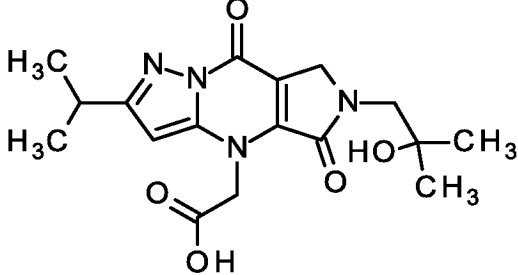
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-17	 [2-<i>tert</i>-бутил-5,8-диоксо-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]уксусная кислота	Промежуточное соединение 04-16 81% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 0.89$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 389 [M+H]^+$.
05-18	 {6-[2-(бензилокси)этил]-2-<i>tert</i>-бутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.38 (s, 1H), 7.36 – 7.19 (m, 5H), 6.60 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 4H), 1.31 (s, 9H).	Промежуточное соединение 04-17 65% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 1.16$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 439.1 [M+H]^+$.
05-19	 {2-<i>tert</i>-бутил-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}уксусная кислота	Промежуточное соединение 04-18 77% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 0.94$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 377 [M+H]^+$.

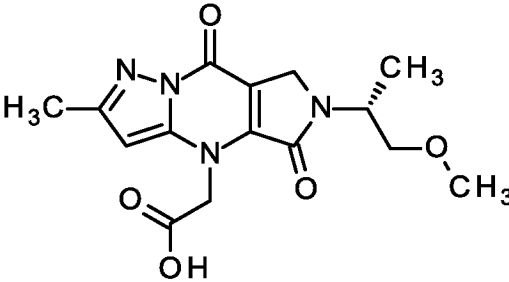
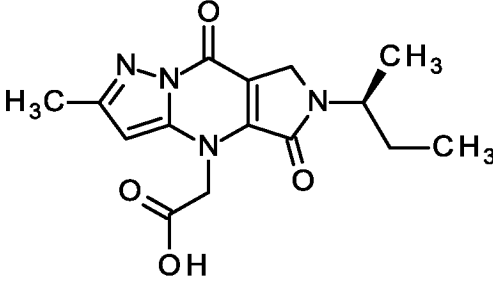
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-20	 {2-бром-6-[(±)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 6.91 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.55 – 4.25 (m, 3H), 3.56 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.21 (d, 3H).	Промежуточное соединение 04-19 75% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.81 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399.0/ 400.8 [M+H]⁺.
05-21	 {6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ [м.д.]: 6.92 (s, 1H), 5.60 – 5.42 (m, 2H), 4.59 – 4.51 (m, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.34 (d, 3H).	Промежуточное соединение 04-20 78% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.88 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 389 [M+H]⁺.
05-22	 {2-<i>трет</i>-бутил-5,8-диоксо-6-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота	Промежуточное соединение 04-21 74% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.88 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 416 [M+H]⁺.

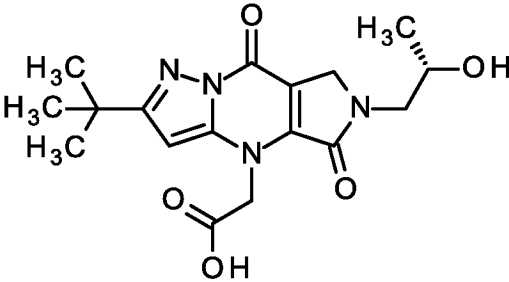
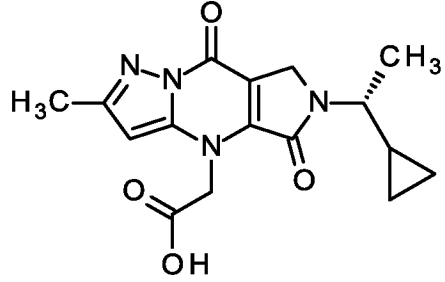
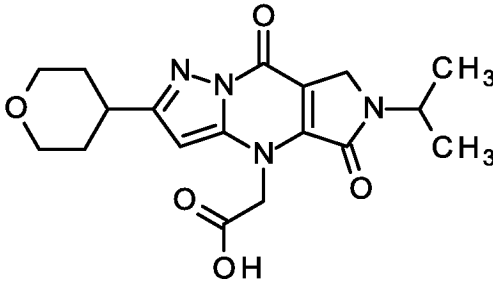
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-23	 {6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота	Промежуточное соединение 04-22 53% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 0.90$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 363 [M+H]^+$.
05-24	 {6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.37 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.44 – 4.27 (m, 3H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 3.59 – 3.42 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.98 (tt, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.21 (d, 3H).	Промежуточное соединение 04-23 87% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 0.81$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 405 [M+H]^+$.
05-25	 {6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.38 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.47 – 4.26 (m, 3H), 3.56 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.21 (d, 3H).	Промежуточное соединение 04-24 55% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 0.77$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 335 [M+H]^+$.

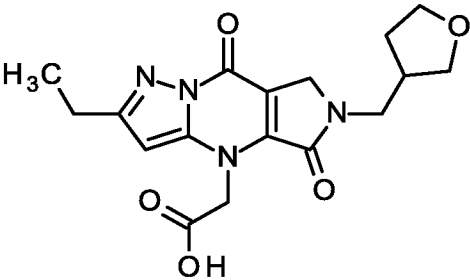
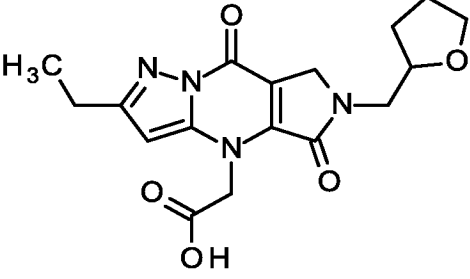
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-26	 [2-метил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 6.38 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.34 – 4.23 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.24 (d, 6H).	Промежуточное соединение 04-25 58% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.76 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 305 [M+H]⁺.
05-27	 {2-<i>tert</i>-бутил-6-[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 6.00 (s, 1H), 5.50 – 5.19 (m, 2H), 4.59 – 4.51 (m, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.30 (d, 3H).	Промежуточное соединение 04-26 84% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.95 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 377 [M+H]⁺.
05-28	 {6-[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 5.97 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 2H), 3.54 – 3.43 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 1.33 – 1.29 (m, 9H).	Промежуточное соединение 04-27 95% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.90 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 363 [M+H]⁺.

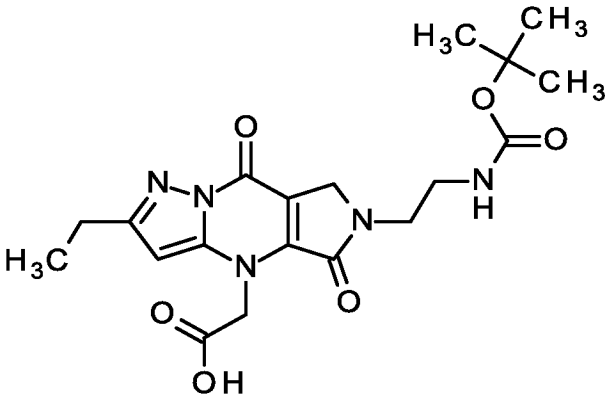
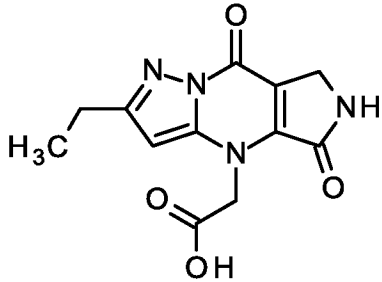
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-29	 [5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]уксусная кислота ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.39 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.36 – 4.24 (m, 1H), 1.26 (d, 6H).	Промежуточное соединение 04-28 57% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.71 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 291 [M+H]⁺.
05-30	 {2-этил-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 5.92 (s, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.05 (q, 1H), 3.46 – 3.43 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.75 (q, 2H), 1.24 (t, 6H).	Промежуточное соединение 04-29 83% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.84 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 349 [M+H]⁺.
05-31	 [2-<i>трет</i>-бутил-6-(оксетан-3-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]уксусная кислота ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 5.96 (s, 1H), 5.43 – 5.32 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.84 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 1.32 (s, 9H).	Промежуточное соединение 04-30 59% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.86, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 361 [M+H]⁺.

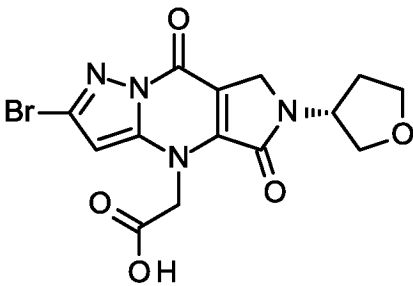
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-32	 [2-<i>tert</i>-бутил-6-(2-метоксиэтил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]уксусная кислота ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 6.59 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).	Промежуточное соединение 04-31 94% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.89 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 363.05 [M+H]⁺.
05-33	 {6-[(1<i>S</i>)-1-циклопропилэтил]-2-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 6.39 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.55 – 3.40 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.33 – 1.08 (m, 4H), 0.64 – 0.12 (m, 4H).	Промежуточное соединение 04-32 89% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.85 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 331 [M+H]⁺.
05-34	 [6-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,8-диоксо-2-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]уксусная кислота	Промежуточное соединение 04-33 34% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.89 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 363 [M+H]⁺.

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-35	 {6-[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]-2-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 13.38 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.49 – 4.20 (m, 3H), 3.56 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.21 (d, 3H).	Промежуточное соединение 04-34 59% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.80 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 335 [M+H]⁺.
05-36	 {6-[(2S)-бутан-2-ил]-2-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 7.70 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.48 (d, 1H), 5.36 (d, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.77 – 1.55 (m, 2H), 1.31 (d, 3H), 0.92 (t, 3H).	Промежуточное соединение 04-35 70% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.97 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 319 [M+H]⁺.

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-37	 {2-<i>трет</i>-бутил-6-[(2S)-2-гидроксипропил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 6.60 (s, 1H), 5.34 – 5.23 (m, 2H), 4.47 – 4.43 (m, 2H), 3.95 – 3.89 (m, 1H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.06 (d, 3H).	Промежуточное соединение 04-36 99% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.98 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 363.0 [M+H]⁺.
05-38	 {6-[(1R)-1-циклопропилэтил]-2-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 6.74 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.53 – 3.31 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.13 (d, 3H), 0.89 – 0.72 (m, 1H), 0.55 – 0.39 (m, 1H), 0.39 – 0.22 (m, 1H), 0.22 – 0.09 (m, 2H).	Промежуточное соединение 04-37 57% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.99 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 331 [M+H]⁺.
05-39	 [5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]уксусная кислота	Промежуточное соединение 04-49 34% ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.71 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 375 [M+H]⁺.

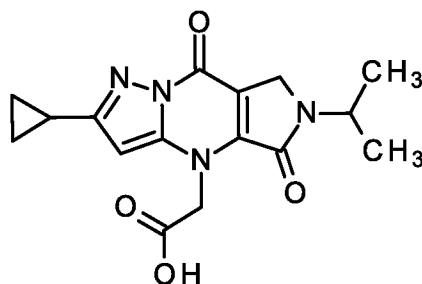
Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-40	 {2-этил-5,8-диоксо-6-[(±)-тетрагидрофуран-3-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (t, 3H), 1.56 (dq, 1H), 1.90 - 2.01 (m, 1H), 2.55 - 2.65 (m, 1H), 2.69 (q, 2H), 3.40 - 3.45 (m, 1H), 3.50 (d, 2H), 3.58 - 3.79 (m, 3H), 4.38 - 4.48 (m, 2H), 5.28 (br s, 2H), 6.49 (s, 1H), 13.39 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 04-41 77% ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.64 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 361 [M+H]⁺.
05-41	 {2-этил-5,8-диоксо-6-[(±)-тетрагидрофуран-2-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (t, 3H), 1.49 - 1.59 (m, 1H), 1.76 - 2.01 (m, 3H), 2.69 (q, 2H), 3.46 - 3.54 (m, 1H), 3.56 - 3.69 (m, 2H), 3.75 - 3.83 (m, 1H), 4.06 (qd, 1H), 4.39 - 4.50 (m, 2H), 5.28 (br s, 2H), 6.48 (s, 1H), 13.42 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 04-42 65% ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.68 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 361 [M+H]⁺.

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-42	 (6-{2-[(<i>tert</i>-бутоксикарбонил)амино]этил}-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)уксусная кислота ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ [м.д.]: 1.33 (t, 3H), 1.59 (s, 9H), 2.73 - 2.79 (m, 2H), 3.19 - 3.35 (m, 2H), 3.62 - 3.73 (m, 2H), 4.12 - 4.33 (m, 2H), 4.87 - 5.36 (m, 2H), 5.98 (s, 1H).	Промежуточное соединение 04-47 45% ЖХ-МС (Аналитический Метод N, 0-1.30 мин 10-95% B, 1.30-1.70 мин 95% B): R_t = 0.58 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 420 [M+H]⁺.
05-43	 (2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)уксусная кислота ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 4.26 (s, 2H), 5.27 (br s, 2H), 6.46 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 13.38 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 04-44 85% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.54 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 277 [M+H]⁺.

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-44	 {2-бром-5,8-диоксо-6-[(3R)-оксолан-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 2.01 – 2.11 (m, 1H), 2.21 – 2.32 (m, 1H), 3.66 – 3.79 (m, 2H), 3.86 (dd, 1H), 3.96 – 4.04 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.73 – 4.86 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 13.46 (s, 1H).	Промежуточное соединение 04-46 72% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): R_t = 0.81 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 397 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 05-45

[2-циклопропил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]уксусная кислота

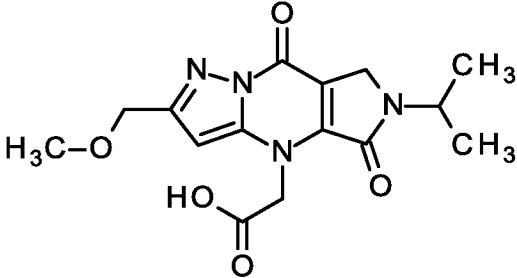
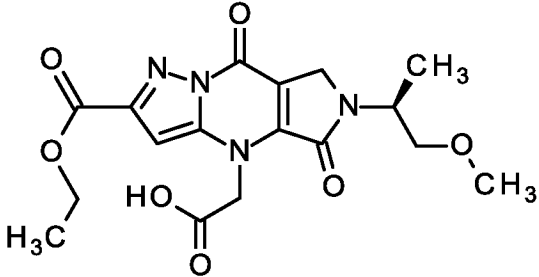
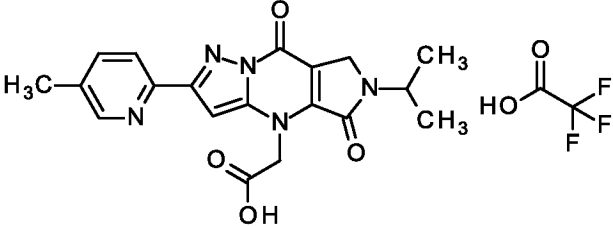


5

К раствору *трет*-бутил (2-циклопропил-6-изопропил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил)ацетата (120 мг, 0.331 ммоль) (Промежуточное соединение 04-38) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. После завершения реакции растворитель удаляли в вакууме с получением 120 мг (сырого) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Его непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

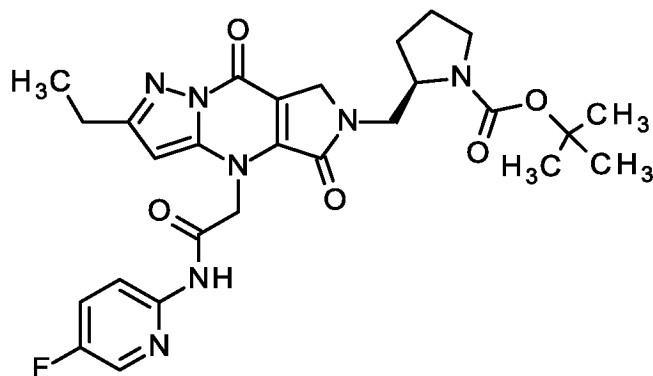
ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.1 мин 5-100% В, 1.1-1.7 мин 100% В):
R_t = 0.74 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 331 [M+H]⁺.

15

Промежут. соед.	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС метод
05-46	 [2-(метоксиметил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]уксусная кислота	Промежуточное соединение 04-39 сырое ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.2 мин 5-95% В, 1.2-1.7 мин 95% В): $R_t = 0.66$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 335$ $[M+H]^+$.
05-47	 {2-(этоксикарбонил)-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусная кислота ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.32 (d, 3H), 1.42 (t, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.51 – 3.54 (m, 2H), 4.42 – 4.49 (m, 4H), 4.53 – 4.60 (m, 1H), 5.30 – 5.44 (m, 1H), 5.52 (d, 1H), 6.72 (s, 1H).	Промежуточное соединение 04-43 сырое ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 0.85$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 393$ $[M+H]^+$.
05-48	 [2-(5-метилпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]уксусная кислота - трифторуксусная кислота (1/1) ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.]: 1.26 (d, 6H), 2.38 (s, 3H), 4.32 (hept, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.82 – 7.88 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.52 – 8.57 (m, 1H).	Промежуточное соединение 04-45 91% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): $R_t = 0.87$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 382$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 06-01

трет-бутил (2R)-2-{[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-ил]метил}пирролидин-1-карбоксилат



5

К раствору *трет*-бутил (2R)-2-[(2-этил-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-ил)метил]пирролидин-1-карбоксилата (1.30 г, 3.3 ммоль) (Промежуточное соединение 03-44) в N,N-диметилформамиде (25 мл) добавляли Na₂CO₃ (1.37 г, 12.9 ммоль) и 2-бром-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (906 мг, 3.9 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. После охлаждения до к.т. добавляли воду и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование смесью дихлорметан – метанол, 10:1) с получением 699 мг (выход 38%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

15

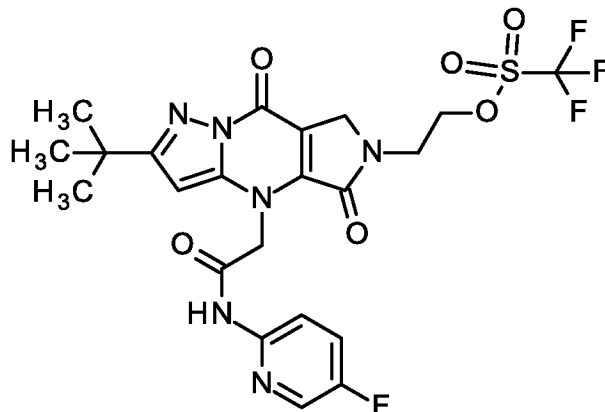
¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [м.д.]: 1.30 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.74 - 1.86 (m, 4H), 2.80 (q, 2H), 2.81 - 2.92 (m, 2H), 4.20 - 4.23 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 1H), 8.04 - 8.06 (m, 1H), 8.21 (d, 1H).

20

ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.6 мин 95% В): R_t = 1.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 554 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 06-02

2-[2-*tert*-бутил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-6(7Н)-ил]этил трифторметансульфонат



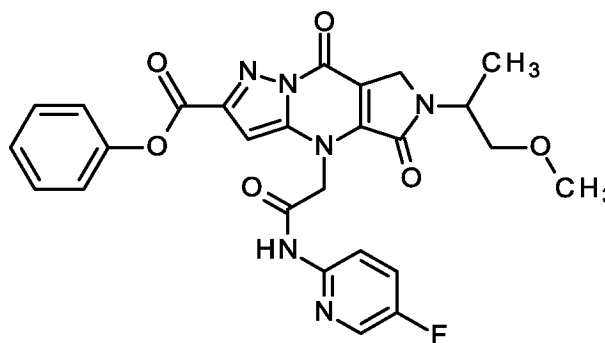
5

Суспензию 2-[2-*tert*-бутил-6-(2-гидроксиэтил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (200 мг, 0.40 ммоль) (Пример 135) в дихлорметане (2 мл) охлаждали до -78 °С и добавляли пиридин (97 мкл, 1.20 ммоль) с последующим добавлением трифторметансульфонового ангидрида (88 мкл, 0.52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду, органический слой отделяли, промывали насыщ. водным раствором хлорида аммония и органический слой пропускали через гидрофобную фритту и непосредственно использовали без очистки в виде раствора в дихлорметане.

15

Промежуточное соединение 06-03

фенил 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(±)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксилат



20

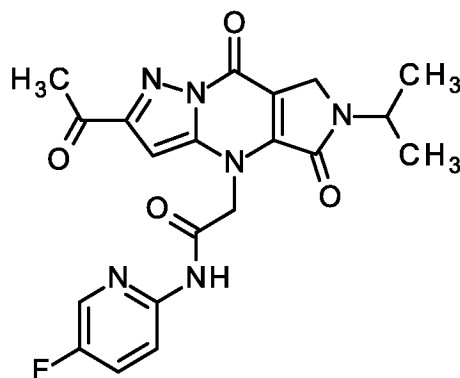
Суспензию 2-[2-бром-6-(1-метоксипропан-2-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (50 мг, 0.10 ммоль) (Пример 36), фенилформиата (33 мкл, 0.30 ммоль), триэтиламина (0.05 мл, 0.37 ммоль) и Pd(OAc)₂ (3.4 мг, 0.016 ммоль) в безводном ацетонитриле (1 мл) дегазировали путем барботирования азота в течение 10 мин. Затем добавляли *t*-Bu₃Ph·HBF₄ (18 мг, 0.06 ммоль) и реакционную смесь нагревали микроволновым облучением при 70 °С в течение 1 ч, затем при 90 °С в течение в общей сложности 4 ч. Растворитель удаляли под ровной струей воздуха и остаток распределяли между этилацетатом и водным раствором лимонной кислоты (5% мас./об.). Органический слой промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюирование смесями гептаны – этилацетат, от 3:2 до 0:1) с получением 16 мг (выход 32%) указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ [м.д.]: 11.11 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.09 - 7.95 (m, 1H), 7.75 (ddd, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 5.63 (s, 2H), 4.52 (d, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 3.58 (dd, 1H), 3.46 (dd, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.23 (d, 3H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.12 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 535 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 06-04

2-[2-ацетил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



К раствору 2-ацетил-6-изопропил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-*a*]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-5,8-диона (160 мг, 0.58 ммоль) (Промежуточное соединение 03-108) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли 2-бром-N-(5-

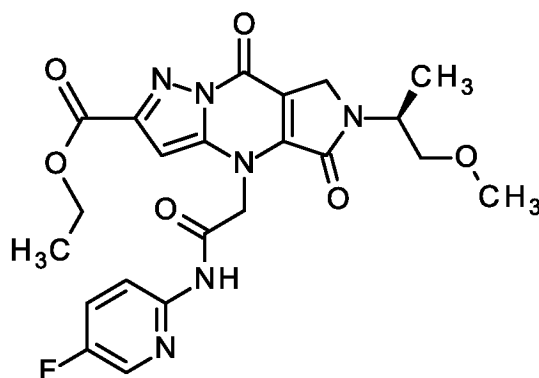
фторпиридин-2-ил)ацетамид (163 мг, 0.7 ммоль) и Na_2CO_3 (123 мг, 1.17 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. добавляли воду и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором и сушили (Na_2SO_4). Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование смесью дихлорметан – метанол, 10:1) с получением 200 мг (выход 80%) указанного в заголовке соединения в виде розового масла.

ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-1.1 мин 5-100% В, 1.1-1.8 мин 100% В):

$R_t = 1.10$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 427$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 06-05

этил 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксилат



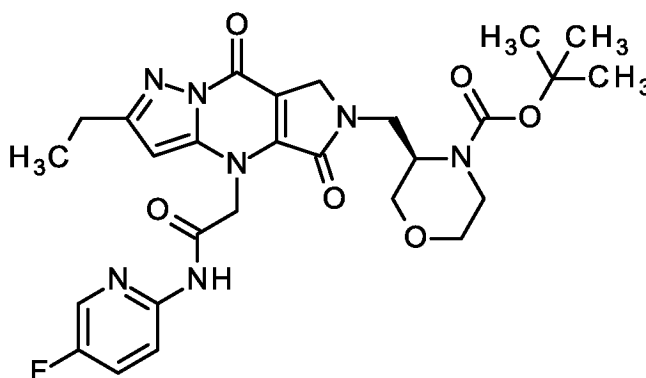
К раствору {2-(этоксикарбонил)-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусной кислоты (630 мг, чистота 75 %, 1.20 ммоль) (Промежуточное соединение 05-47) и 5-фторпиридин-2-амин (162 мг, 1.45 ммоль) в дихлорметане (2 мл), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (630 мкл, 3.6 ммоль) и T₃P (1.4 мл, 50 % в этилацетате, 2.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т., промывали 2 М NaOH (2 мл) и водный слой дополнительно экстрагировали дихлорметаном. Объединенную органику сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюирование смесями гептаны - ацетон, от 19:1 до 7:13) с получением 474 мг (выход 70%, чистота 86%) указанного в заголовке соединения в виде коричневой смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: = 1.33 (d, 3H), 1.41 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.53 (d, 2H), 4.41 - 4.46 (m, 3H), 4.51 (t, 1H), 4.63 (dt, 1H), 5.29 - 5.47 (m, 1H), 5.49 - 5.67 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 8.02 - 8.22 (m, 2H), 9.30 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.03 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 487 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 06-06

трет-бутил (3R)-3-{[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил]метил}морфолин-4-карбоксилат



Суспензию *трет*-бутил (3R)-3-[(2-этил-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил)метил]морфолин-4-карбоксилата (200 мг, чистота 89 %, 426 мкмоль) (Промежуточное соединение 03-59), 2-хлор-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (201 мг, чистота 80 %, 853 мкмоль) и K₂CO₃ (118 мг, 853 мкмоль) в ацетонитриле (4.2 мл) нагревали при 80 °С в течение 1 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь концентрировали в

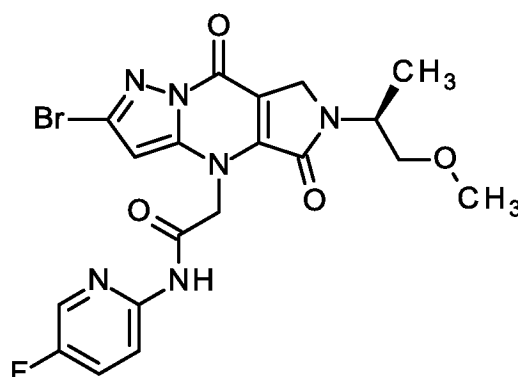
вакууме, причем оставшееся вещество распределяли между смесью 20% изопропанол/дихлорметан и водой. Органический слой удаляли и водный слой повторно экстрагировали дополнительными аликвотами смеси 20% изопропанол/дихлорметан. Объединенные органические слои сушили (MgSO₄),
 5 фильтровали и концентрировали в вакууме. Оставшееся вещество очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюирование смесями дихлорметан – метанол, от 1:0 до 9:1) с получением 121 мг (выход 41%, чистота 83%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.04 - 1.42 (m, 12H), 2.85 (q, 2H),
 10 3.33 - 3.99 (m, 8H), 4.21 - 4.50 (m, 2H), 4.55 - 4.86 (m, 1H), 5.12 - 5.58 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 7.34 - 7.50 (m, 1H), 8.05 - 8.24 (m, 2H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.07 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 570 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 06-07

15 2-{2-бром-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



Суспензию 2-бром-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-диона (2.00 г, 5.86 ммоль)
 20 (Промежуточное соединение 03-63), 2-хлор-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1.22 г, 6.45 ммоль) и K₂CO₃ (891 мг, 6.45 ммоль) в ацетонитриле (27 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 3 ч. Добавляли дополнительный 2-хлор-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (608 мг, 3.22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 4 ч.
 25 По прошествии этого времени добавляли дополнительный K₂CO₃ (446 мг, 3.22 ммоль) и KI (146 мг, 0.88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся вещество распределяли

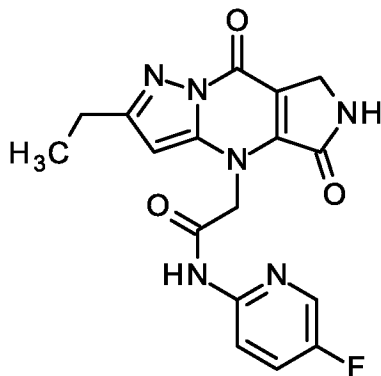
между этилацетатом и водой, причем органический слой отделяли и водную фазу подвергали обратной экстракции дополнительным этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное в результате вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera Four [Biotage SNAP картридж KP-Sil 50 г; 0-50% этилацетата в дихлорметане] и фракции, содержащие продукт, объединяли с получением указанного в заголовке соединения (1.21 г, 38%) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ [м.д.]: 1.33 (d, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.54 (dd, 1H), 3.63 (dd, 1H), 4.42 - 4.57 (m, 3H), 5.50 - 5.69 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 1H), 8.03 - 8.14 (m, 1H), 8.23 - 8.25 (m, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод А) $R_t = 1.04$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 493$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 06-08

2-(2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



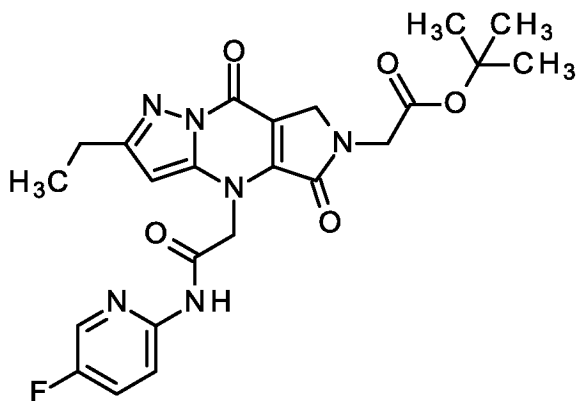
К раствору 2-(2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-*a*]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)уксусной кислоты (500 мг, 1.80 ммоль) (Промежуточное соединение 05-43) в дихлорметане (10 мл) добавляли 5-фторпиридин-2-амин (304 мг, 2.72 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (466 мг, 3.62 ммоль) и T_3P (50 мас.% в этилацетате, 3.5 мл, 5.4 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли воду. Полученный в результате раствор экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 5:2) с получением 480 мг (72%) продукта в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.00 мин 5-95% В): $R_t = 0.75$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 371 [M+H]^+$.

5 **Промежуточное соединение 06-09**

трет-бутил [2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-6(7Н)-ил]ацетат

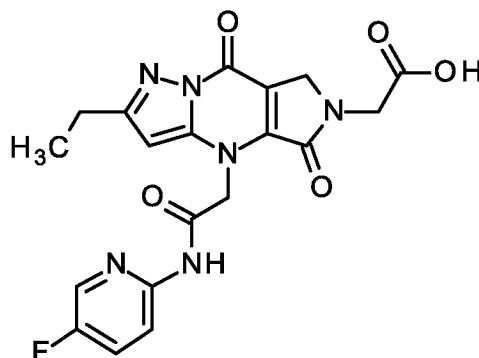


К раствору 2-(2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-*a*]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (480 мг, 1.30 ммоль) (Промежуточное соединение 06-08) в N,N-диметилформамиде (12 мл) добавляли *трет*-бутил 2-бромацетат (379 мг, 1.95 ммоль) и карбонат цезия (1.3 г, 3.89 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 60 °С в течение 30 минут в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли воду, и полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир = 1:3) с получением 450 мг (72%) продукта в виде желтого твердого вещества.

20 ЖХ-МС (Аналитический Метод R, 0-2.00 мин 5-95% В): $R_t = 1.10$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 485 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 06-10

[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-6(7Н)-ил]уксусная кислота

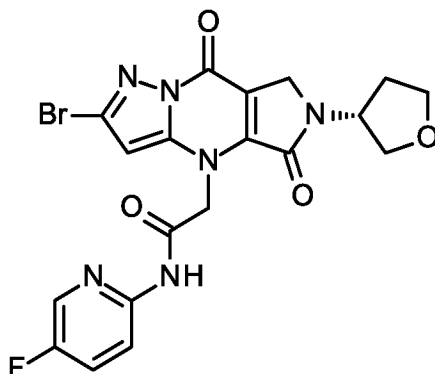


- 5 К раствору *трет*-бутил 2-(2-этил-4-(2-((5-фторпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-*a*]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-6(7Н)-ил)ацетата (450 мг, 0.928 ммоль) (Промежуточное соединение 06-09) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2.5 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.
- 10 После завершения реакции растворитель удаляли в вакууме и добавляли воду. Добавляли раствор бикарбоната натрия, доводя значение pH до 5, и полученный в результате раствор очищали с помощью преп. ВЭЖХ [подвижная фаза А: вода (0.1% ТФУ), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 7% В до 27% В за 8 мин] с получением 252 мг (60%) продукта в виде белого твердого вещества.
- 15 ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ [м.д.] = 1.24 (t, 3H), 2.67 - 2.72 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.45 (br, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 7.95 - 8.05 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (s, 1H), 13.12 (br, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод Q, 0-3.00 мин 5-95% В): R_t = 0.88 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 429 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 06-11

2-{2-бром-5,8-диоксо-6-[(3R)-оксолан-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



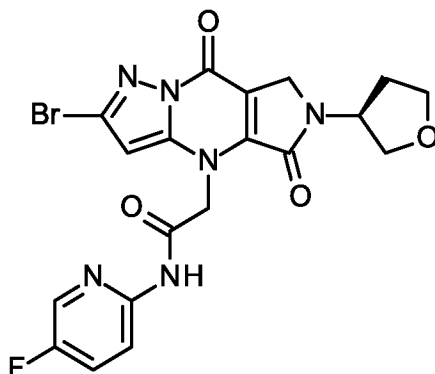
5 К раствору {2-бром-5,8-диоксо-6-[(3R)-оксолан-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}уксусной кислоты (355 мг, чистота 90 %, 804 мкмоль) (Промежуточное соединение 05-44) и 5-фторпиридин-2-амин (135 мг, 1.21 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (700 мкл, 4.0 ммоль) и ТЗР (50% в этилацетате, 948 мкл, 1.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенную органику сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюирование смесями гептаны-этилацетат-метанол, от 1:3:0 до 0:1:0 до 0:4:1, с получением 180 мг (выход 43%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

¹H-ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.97 - 2.13 (m, 1H), 2.33 - 2.52 (m, 1H), 3.78 - 3.98 (m, 3H), 4.04 - 4.20 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.95 - 5.12 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.43 (ddd, 1H), 8.04 - 8.20 (m, 2H), 8.98 (s, 1H).

20 ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.00 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 491 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 06-12

2-{2-бром-5,8-диоксо-6-[(3S)-оксолан-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



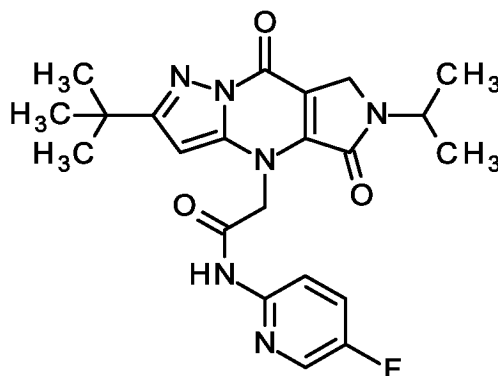
Суспензию 2-бром-6-[(3S)-оксолан-3-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-5,8-диона (1.29 г, 3.80 ммоль) (Промежуточное соединение 03-97), 2-бром-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1.33 г, 5.71 ммоль) и карбоната калия (789 мг, 5.71 ммоль) в ацетонитриле (16 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. По прошествии этого времени реакционной смеси давали охладиться до к.т., и ацетонитрил удаляли при пониженном давлении. Полученный в результате остаток вносили в этилацетат и воду, фазы разделяли, и водную фазу повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенную органику сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюирование смесями гептаны-этилацетат, от 1:0 до 1:1), и затем дополнительно очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (C-18 силикагель, элюирование смесями вода-MeCN (+0.1% муравьиной кислоты), от 1:0 до 0:1) с получением 518.2 мг (выход 28%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H-ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 2.00 - 2.10 (m, 1H), 2.36 - 2.48 (m, 1H), 3.80 - 3.88 (m, 2H), 3.91 (dd, 1H), 4.07 - 4.18 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.96 - 5.05 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.43 (ddd, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.08 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.40 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 491 [M+H]⁺.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ – ПРИМЕРЫ**Пример 1**

2-[2-*трет*-бутил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

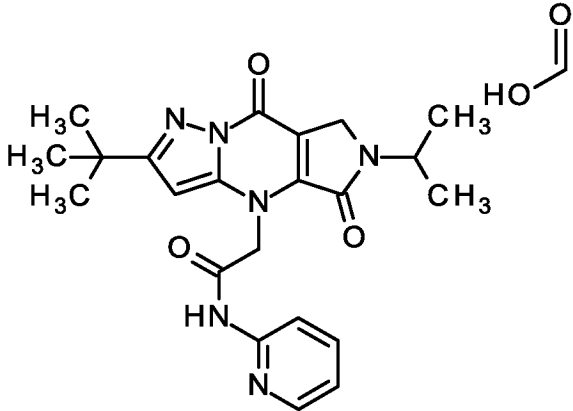
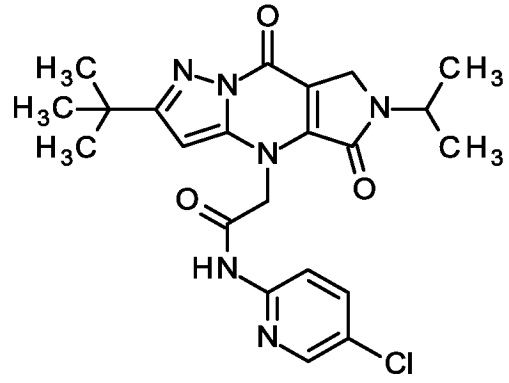


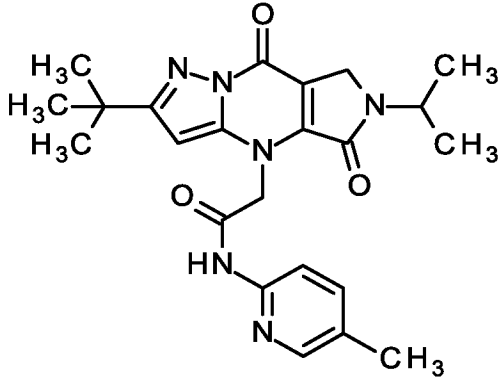
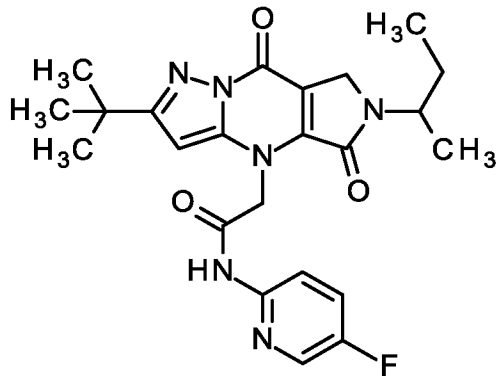
(2-*Трет*-бутил-6-изопропил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-
 5 а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)уксусную кислоту (600 мг, 1.73 ммоль) (Промежуточное соединение 05-08), 5-фторпиридин-2-амин (214 мг, 1.91 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0.91 мл, 5.2 ммоль) растворяли в дихлорметане (31 мл). Добавляли ТЗР (2.02 мл, 3.46 ммоль, 50% в этилацетате) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным
 10 водным раствором NaHCO_3 (40 мл) и водный слой дополнительно экстрагировали дихлорметаном (2 x 40 мл). Объединенную органику сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюирование
 15 смесями гептаны–этилацетат, от 1:0 до 0:1). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением розового порошкообразного твердого вещества. Это твердое вещество нагревали в метаноле (40 мл), собирали путем фильтрования и сушили в вакууме с получением 327 мг (выход 42%) указанного в заголовке соединения в виде розоватого порошка.

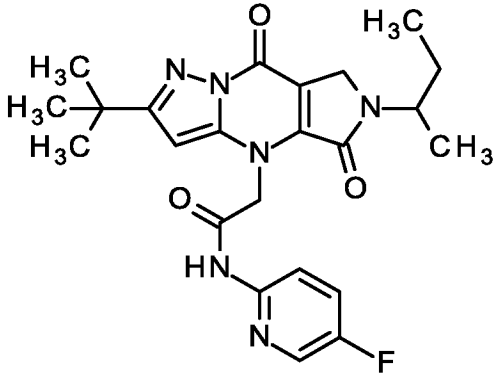
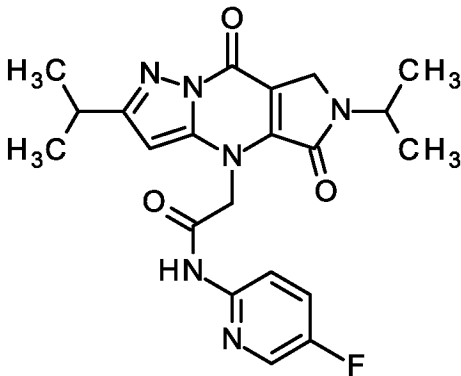
^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.23 (d, 6H), 1.31 (s, 9H), 4.17 - 4.49 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.58 - 7.85 (m, 1H), 7.88 - 8.18 (m, 1H), 8.37 (d, 1H),
 20 11.07 (s, 1H).

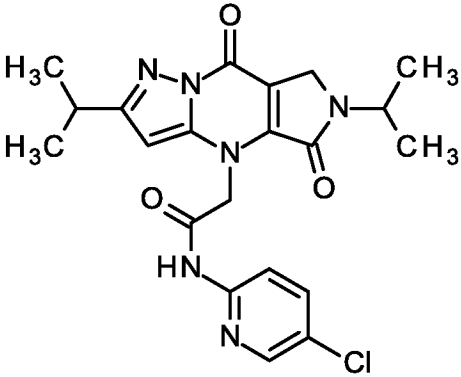
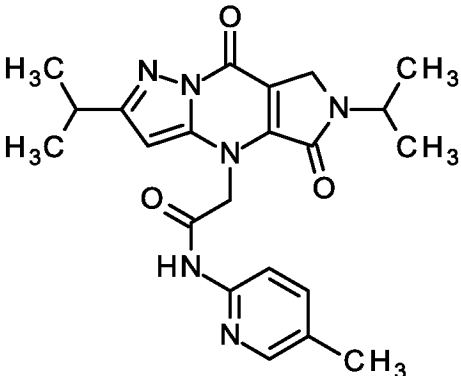
ЖХ-МС (Аналитический Метод F): R_t = 2.92 мин; m/z (ЭРИ - положит.) = 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

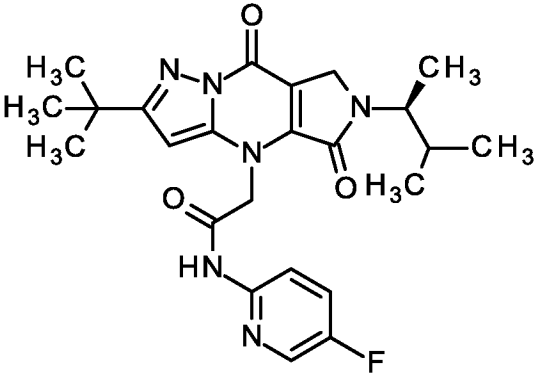
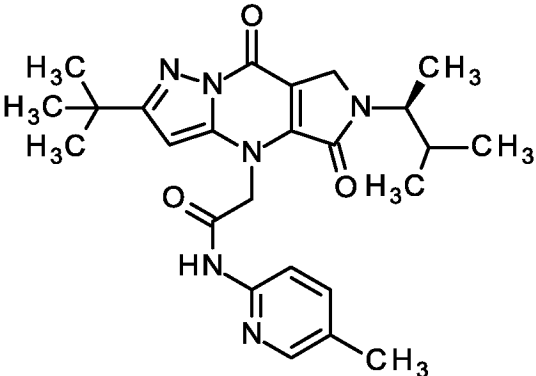
По аналогии с методикой, описанной для Примера 1, следующие примеры
 25 получали с использованием подходящих карбоновых кислот и аминов в качестве исходных веществ.

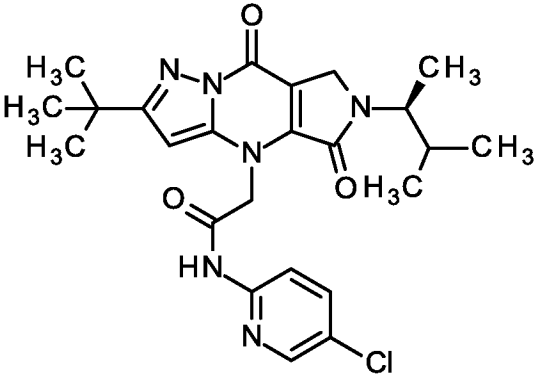
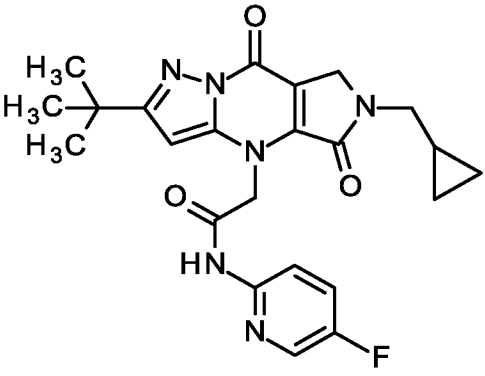
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
2	 2-[2-<i>tert</i>-бутил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]-N-(пиридин-2-ил)ацетамид - муравьиная кислота (1:1) ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 1.31 (s, 9H), 4.17 – 4.47 (m, 3H), 5.47 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.00 – 7.22 (m, 1H), 7.64 – 7.84 (m, 1H), 7.84 – 8.03 (m, 1H), 8.29 – 8.44 (m, 1H), 10.94 (s, 1H).	Промежуточное соединение 05-08 50% ЖХ-МС (Аналитический Метод F): R_t = 2.64 мин, m/z (ЭРИ) = 422.2 [M+H]⁺.
3	 2-[2-<i>tert</i>-бутил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 1.30 (s, 9H), 4.19 – 4.45 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.78 – 8.05 (m, 2H), 8.32 – 8.50 (m, 1H), 11.15 (s, 1H).	Промежуточное соединение 05-08 48% ЖХ-МС (Аналитический Метод F): R_t = 3.2 мин, m/z (ЭРИ) = 457.2 [M+H]⁺.

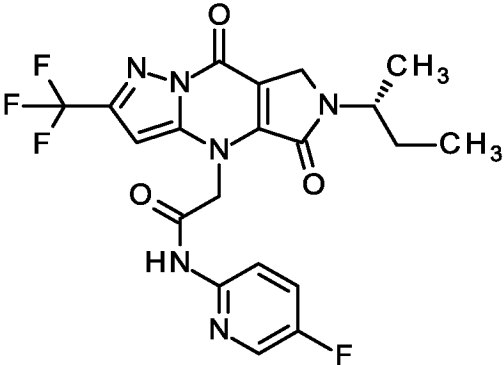
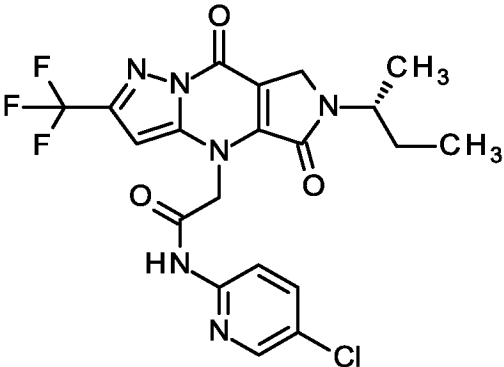
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
4	 2-[2-<i>tert</i>-бутил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]-N-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 1.30 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 4.15 – 4.45 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 10.85 (s, 1H).	Промежуточное соединение 05-08 48% ЖХ-МС (Аналитический Метод F): $R_t = 2.81$ мин, m/z (ЭРИ) = 437 $[M+H]^+$.
5	 2-{6-[2-бутан-2-ил]-2-<i>tert</i>-бутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид, энантиомер 1 ¹H ЯМР (250 МГц, Метанол-<i>d</i>4) δ [м.д.]: 0.80 (t, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.46 – 1.71 (m, 2H), 4.01 – 4.42 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.35 – 7.55 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.12 (d, 1H).	Промежуточное соединение 05-02 14% ЖХ-МС (Аналитический Метод F): $R_t = 3.12$ мин, m/z (ЭРИ) = 455 $[M+H]^+$.

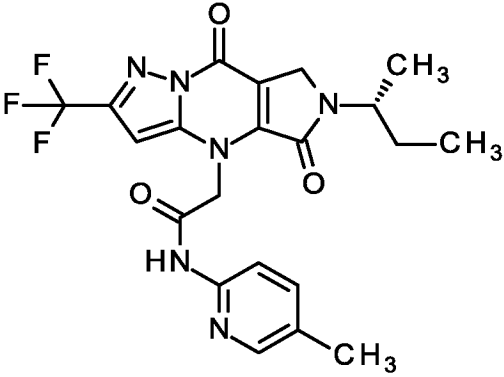
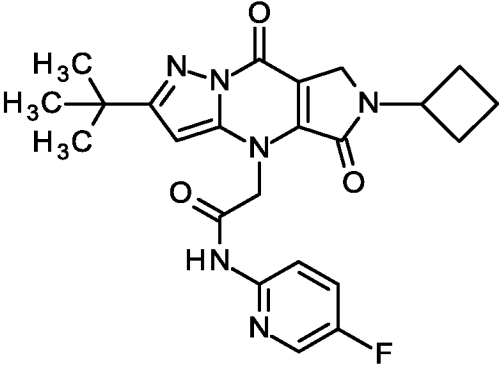
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
6	 2-{6-[2-бутан-2-ил]-2-<i>трет</i>-бутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид, энантиомер 2 ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-<i>d</i>4) δ [м.д.]: 0.90 (t, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.60 – 1.78 (m, 2H), 4.06 – 4.48 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.37 – 7.61 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.22 (d, 1H).	Промежуточное соединение 05-03 17% ЖХ-МС (Аналитический Метод F): R_t = 3.12 мин, m/z (ЭРИ) = 455 [M+H]⁺.
7	 2-[5,8-диоксо-2,6-ди(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ [м.д.]: 11.08 (s, 1H), 8.44 – 8.28 (m, 1H), 8.06 – 7.90 (m, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (hept, 1H), 3.00 (hept, 1H), 1.26 (d, 6H), 1.23 (d, 6H).	Промежуточное соединение 05-04 51% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.68 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 427 [M+H]⁺.

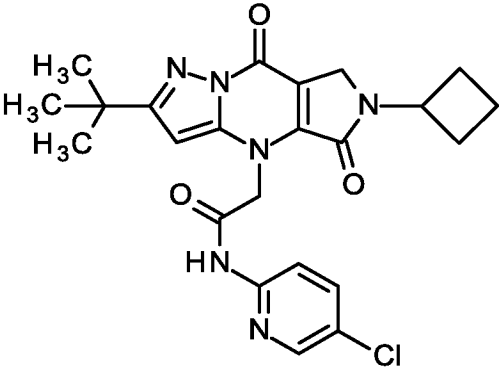
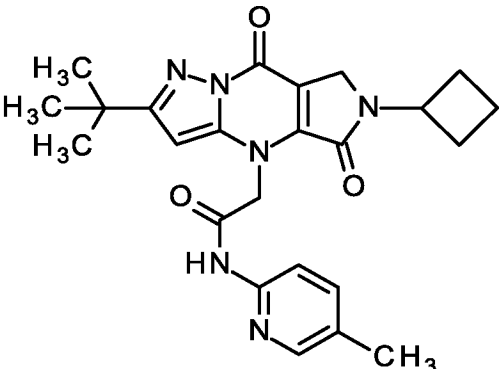
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
8	 N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[5,8-диоксо-2,6-ди(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.15 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.05 – 7.94 (m, 1H), 7.89 (dd, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.33 – 4.23 (m, 1H), 3.00 (hept, 1H), 1.25 (d, 6H), 1.23 (d, 6H).	Промежуточное соединение 05-04 46% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.98 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 443 [M+H]⁺.
9	 2-[5,8-диоксо-2,6-ди(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 10.86 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.28 (h, 1H), 3.00 (hept, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.26 (d, 6H), 1.23 (d, 6H).	Промежуточное соединение 05-04 47% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.56 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 423 [M+H]⁺.

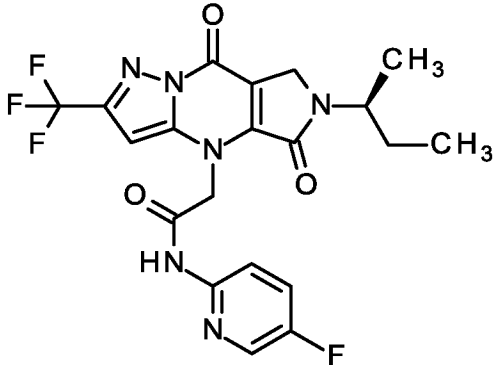
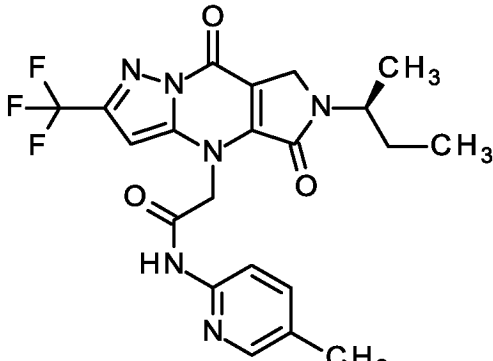
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
10	 2-{2-<i>трет</i>-бутил-6-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 9.13 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.34 (ddd, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.23 (d, 2H), 4.37 – 4.16 (m, 2H), 4.10 – 3.93 (m, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.24 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.78 (d, 3H).	Промежуточное соединение 05-05 17% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 3.31 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469 [M+H]⁺.
11	 2-{2-<i>трет</i>-бутил-6-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 8.87 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.26 (d, 2H), 4.33 – 4.18 (m, 2H), 4.03 (dq, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.23 (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 0.78 (d, 3H).	Промежуточное соединение 05-05 10% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 3.22 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 465 [M+H]⁺.

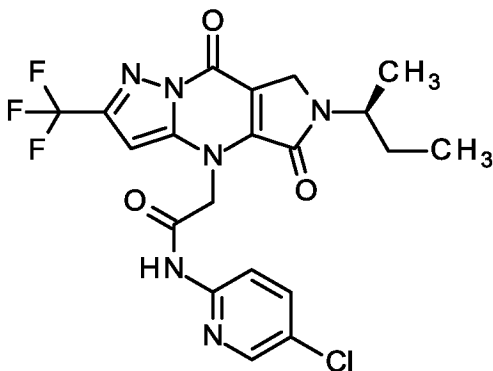
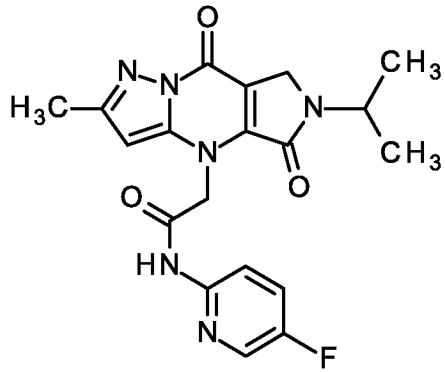
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
12	 2-{2-<i>tert</i>-бутил-6-[(2<i>S</i>)-3-метилбутан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.]: 9.15 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.23 (d, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 1H), 1.83 – 1.69 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.24 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.78 (d, 3H).	Промежуточное соединение 05-05 9% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 3.58 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485 [M+H]⁺.
13	 2-[2-<i>tert</i>-бутил-6-(циклопропилметил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.]: 9.07 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.34 (ddd, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.42 (d, 2H), 1.33 (s, 9H), 0.98 (ddt, 1H), 0.56 (dd, 2H), 0.28 (q, 2H).	Промежуточное соединение 05-06 27% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 3.04 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 453 [M+H]⁺.

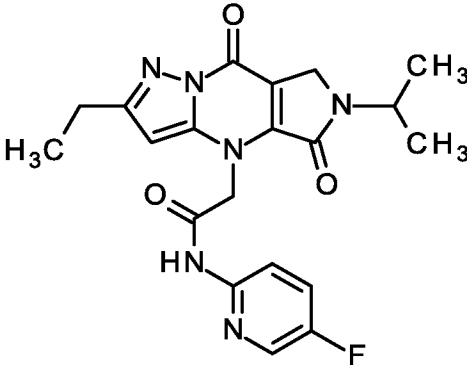
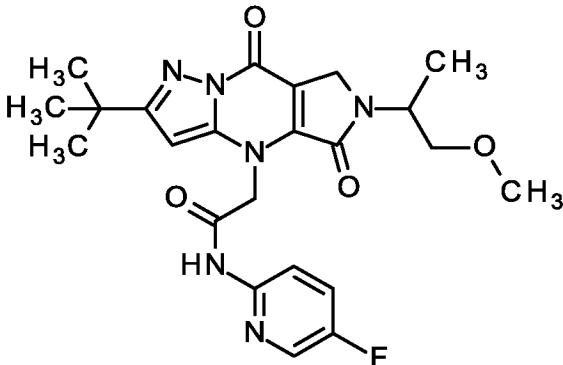
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
14	 2-{6-[(2R)-бутан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.11 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.07 – 7.90 (m, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.80 – 5.34 (m, 2H), 4.43 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.17 – 4.00 (m, 1H), 1.71 – 1.50 (m, 2H), 1.23 (d, 3H), 0.80 (t, 3H).	Промежуточное соединение 05-07 43% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 3.14 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 467 [M+H]⁺.
15	 2-{6-[(2R)-бутан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.18 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.07 – 7.93 (m, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.62 – 5.51 (m, 2H), 4.43 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.17 – 3.96 (m, 1H), 1.73 – 1.49 (m, 2H), 1.23 (d, 3H), 0.79 (t, 3H).	Промежуточное соединение 05-07 33% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 3.42 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 483 [M+H]⁺.

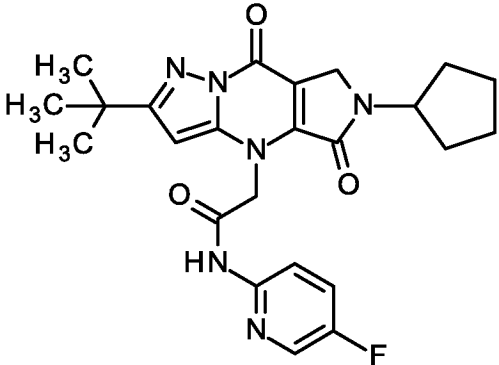
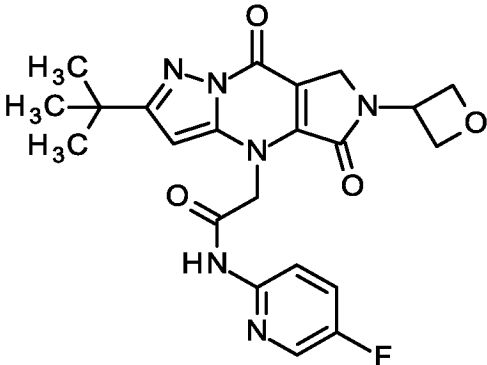
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
16	 2-{6-[(2R)-бутан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 10.89 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.74 – 5.37 (m, 2H), 4.43 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.03 – 4.13 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.72 – 1.52 (m, 2H), 1.23 (d, 3H), 0.80 (t, 3H).	Промежуточное соединение 05-07 22% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 3.07 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 463 [M+H]⁺.
17	 2-(2-<i>tert</i>-бутил-6-циклобутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 9.11 (s, 1H), 8.21 – 8.07 (m, 2H), 7.42 (ddd, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.88 – 4.73 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.43 – 2.21 (m, 4H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).	Промежуточное соединение 05-09 32% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 3.07 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 453 [M+H]⁺.

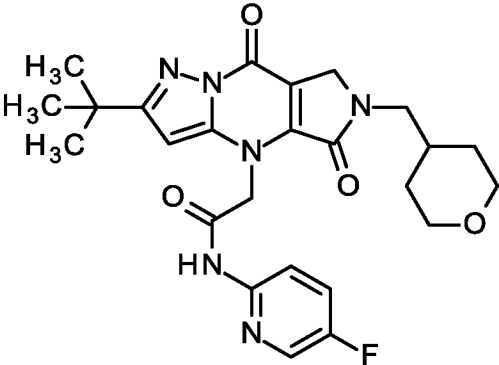
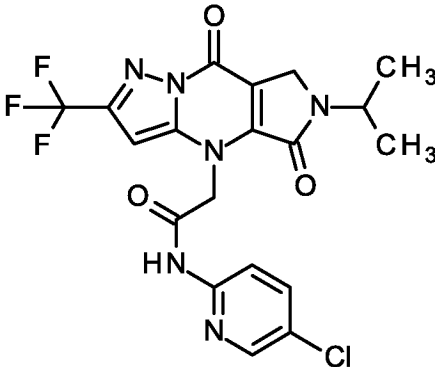
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
18	 2-(2-<i>tert</i>-бутил-6-циклобутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил)-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.]: 9.15 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.86 – 4.76 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.39 – 2.24 (m, 4H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).	Промежуточное соединение 05-09 20% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 3.36 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469 [M+H]⁺.
19	 2-(2-<i>tert</i>-бутил-6-циклобутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил)-N-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ [м.д.]: 10.77 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.64 – 4.46 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.24 (s, 9H).	Промежуточное соединение 05-09 39% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.97 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 449 [M+H]⁺.

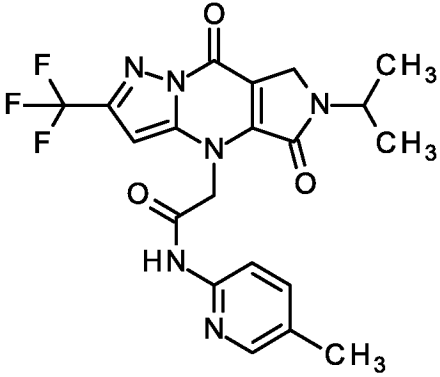
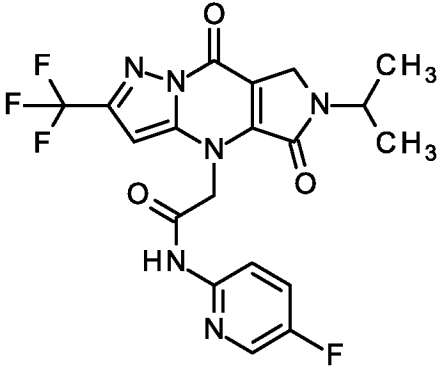
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
20	 2-{6-[(2S)-бутан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 9.05 (s, 1H), 8.26 – 7.78 (m, 2H), 7.36 (ddd, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.37 (d, 2H), 4.53 – 4.03 (m, 3H), 1.64 – 1.72 (m, 2H), 1.26 (d, 3H), 0.86 (t, 3H).	Промежуточное соединение 05-10 26% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 3.07 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 467 [M+H]⁺.
21	 2-{6-[(2S)-бутан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 8.89 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.39 (d, 2H), 4.36 – 4.21 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.59 (q, 2H), 1.24 (d, 3H), 0.85 (t, 3H).	Промежуточное соединение 05-10 34% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 3.08 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 463 [M+H]⁺.

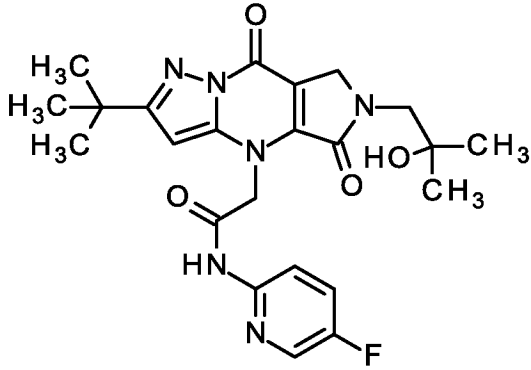
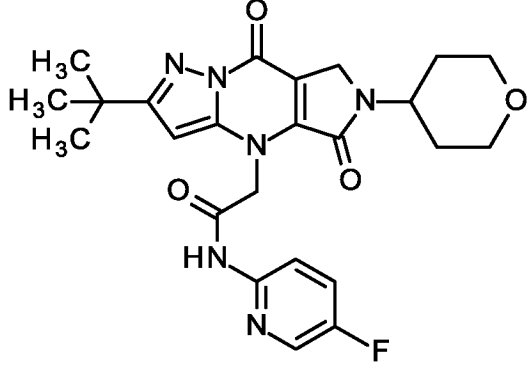
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
22	 2-{6-[(2S)-бутан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.]: 9.02 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.36 (d, 2H), 4.38 – 4.13 (m, 3H), 1.64 – 1.73 (m, 2H), 1.26 (d, 3H), 0.86 (t, 3H).	Промежуточное соединение 05-10 5% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 3.42 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 483 [M+H]⁺.
23	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-метил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ [м.д.]: 11.03 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.06 – 7.87 (m, 1H), 7.66 (ddd, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.17 (d, 6H).	Промежуточное соединение 05-26 55% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 1.86 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399 [M+H]⁺.

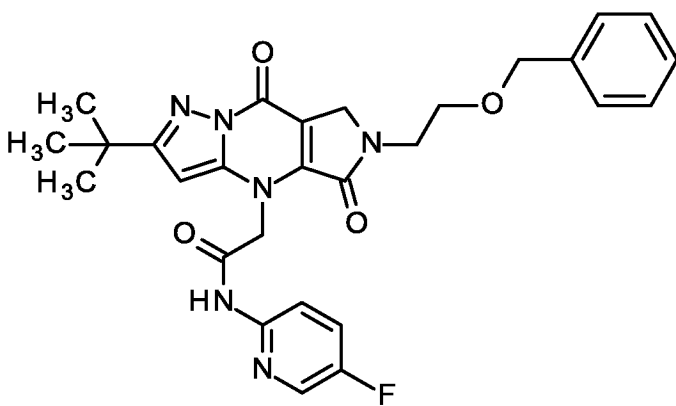
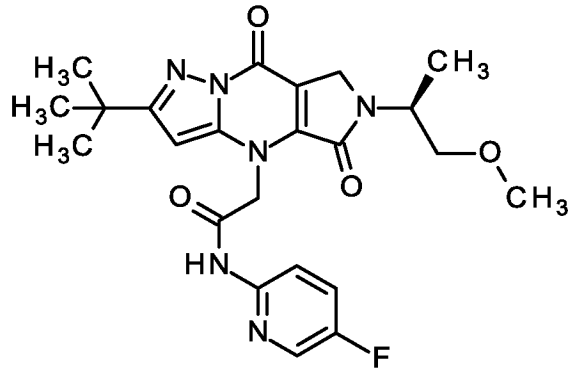
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
24	 2-[2-этил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.10 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.25 – 4.33 (m, 1H), 2.69 (q, 2H), 1.28 – 1.19 (m, 9H).	Промежуточное соединение 05-11 47% ЖХ-МС (Аналитический Метод D): R_t = 1.00 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 413 [M+H]⁺.
25	 2-{2-<i>tert</i>-бутил-6-[(±)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 9.14 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.34 (ddd, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.59 – 4.68 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.45 (d, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.25 (d, 3H).	Промежуточное соединение 05-12 11% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.84 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 471 [M+H]⁺.

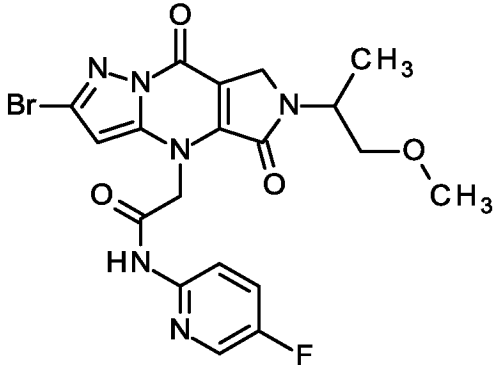
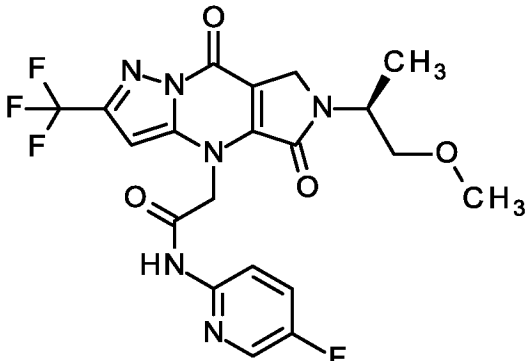
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
26	 2-(2-<i>tert</i>-бутил-6-циклопентил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 11.08 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.09 – 7.94 (m, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.51 – 4.42 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 4H), 1.63 – 1.55 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).	Промежуточное соединение 05-13 35% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 3.23 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 467.2 [M+H]⁺.
27	 2-[2-<i>tert</i>-бутил-6-(оксетан-3-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.]: 8.85 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.52 – 7.38 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.48 – 5.56 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.00 (dd, 2H), 4.89 (dd, 2H), 4.73 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).	Промежуточное соединение 05-31 19% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.51 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 455 [M+H]⁺.

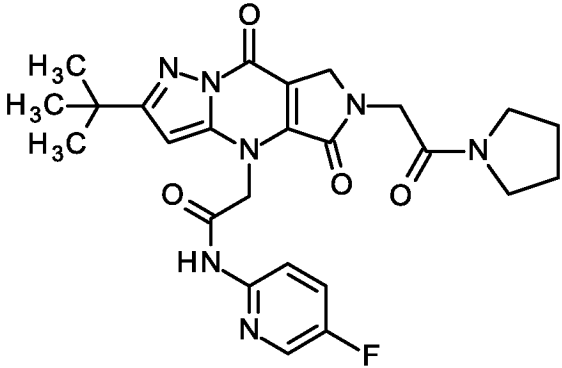
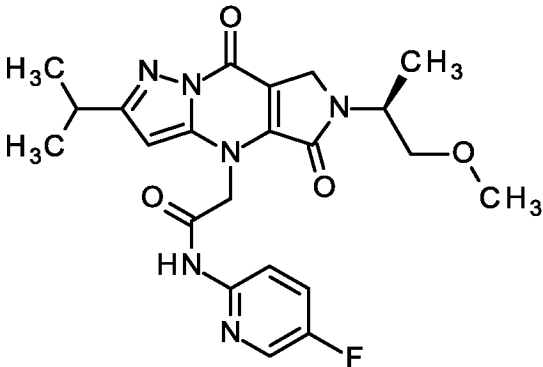
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
28	 2-[2-<i>tert</i>-бутил-5,8-диоксо-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 9.11 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.45 (ddd, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.06 – 3.94 (m, 2H), 3.60 – 3.47 (m, 2H), 3.40 (td, 2H), 2.03 (ddt, 1H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.60 – 1.41 (m, 11H).	Промежуточное соединение 05-14 38% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 4.43 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 497 $[M+H]^+$.
29	 N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.20 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.31 (hept, 1H), 1.25 (d, 6H).	Промежуточное соединение 05-15 40% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 3.22 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469 $[M+H]^+$.

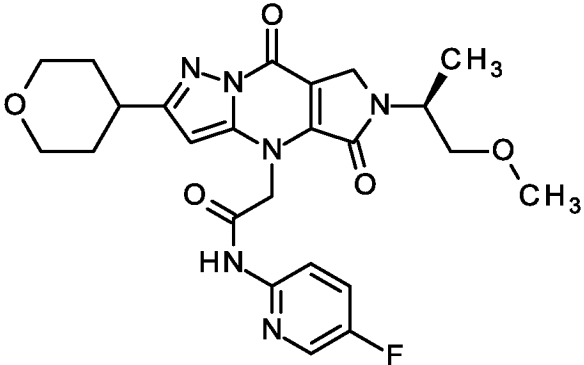
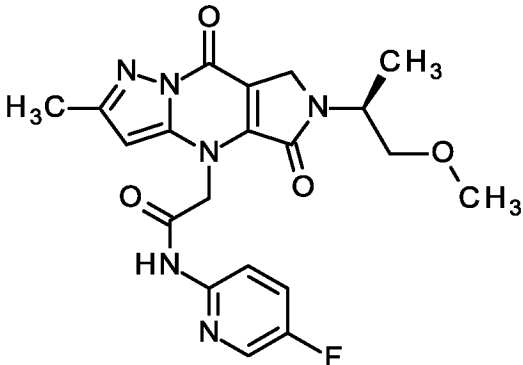
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
30	 2-[5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 10.91 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.31 (hept, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.25 (d, 6H)	Промежуточное соединение 05-15 37% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.84 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 449 [M+H]⁺.
31	 2-[5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.04 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.01 – 7.87 (m, 1H), 7.66 (td, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.24 (hept, 1H), 1.18 (d, 6H).	Промежуточное соединение 05-15 12% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.93 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 453 [M+H]⁺.

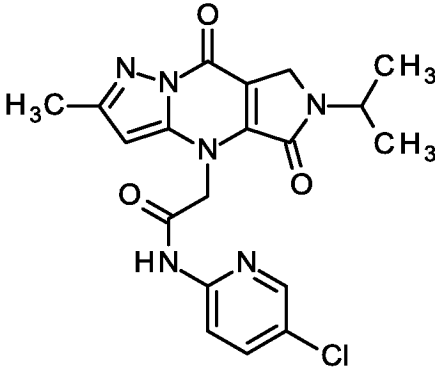
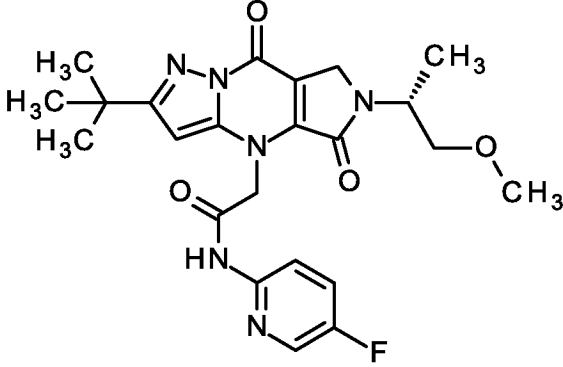
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
32	 2-[2-<i>tert</i>-бутил-6-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 9.18 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.44 (ddd, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (s, 6H).	Промежуточное соединение 05-16 21% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 4.25 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 471 [M+H]⁺.
33	 2-[2-<i>tert</i>-бутил-5,8-диоксо-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 8.95 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.43 – 7.28 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.36 (dt, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.07 – 3.97 (m, 2H), 3.45 (td, 2H), 1.90 – 1.69 (m, 4H), 1.32 (s, 9H).	Промежуточное соединение 05-17 27% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.69 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 483 [M+H]⁺.

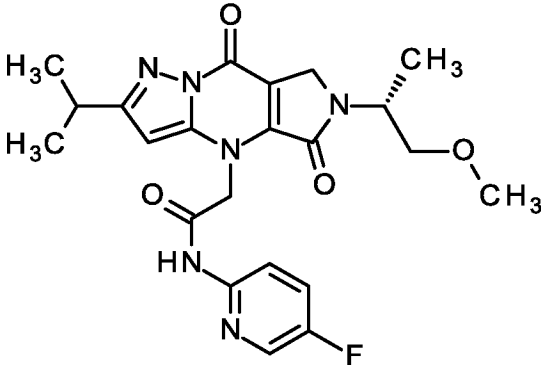
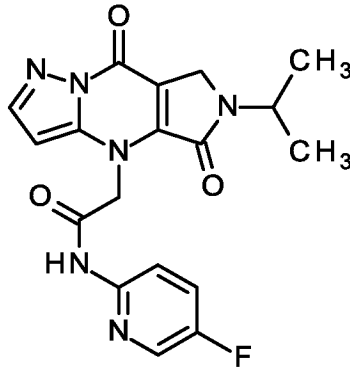
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
34	 2-{6-[2-(бензилокси)этил]-2-<i>трет</i>-бутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ [м.д.]: 11.07 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.07 – 7.93 (m, 1H), 7.80 – 7.67 (m, 1H), 7.39 – 7.14 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.74 – 3.59 (m, 4H), 1.31 (s, 9H).	Промежуточное соединение 05-18 58% ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 1.21 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 533 [M+H]⁺.
35	 2-{2-<i>трет</i>-бутил-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.] 9.21 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.55 – 5.11 (m, 2H), 4.72 – 4.60 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.36 (d, 3H).	Промежуточное соединение 05-19 30% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.84 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 471 [M+H]⁺.

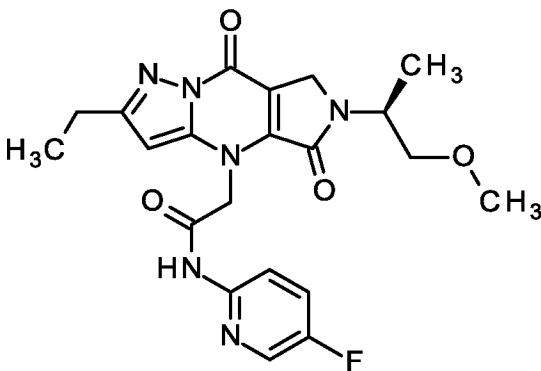
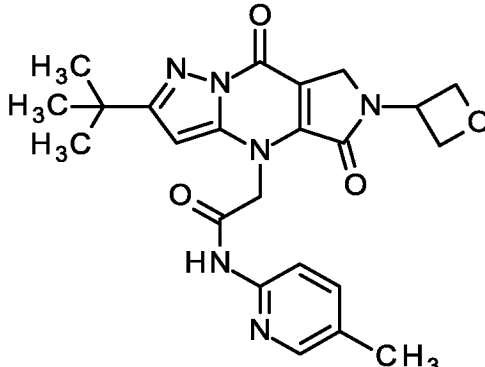
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
36	 2-{2-бром-6-[(±)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.10 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.06 – 7.92 (m, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.51 – 4.25 (m, 3H), 3.56 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.20 (d, 3H).	Промежуточное соединение 05-20 81% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.52 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 493/495 [M+H]⁺.
37	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 9.00 (br. s, 1H), 8.17 – 7.86 (br. m, 2H), 7.35 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.39 (br. m, 1H), 5.26 (br. m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.46 (d, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.27 (d, 3H).	Промежуточное соединение 05-21 6% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.85 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 483 [M+H]⁺.

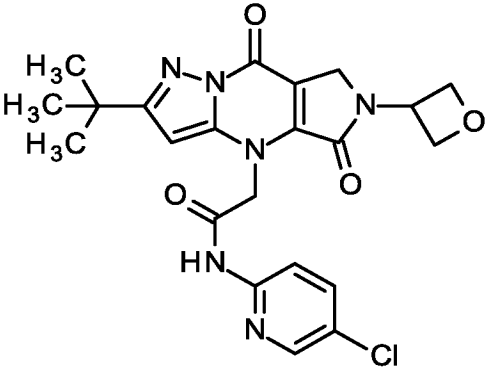
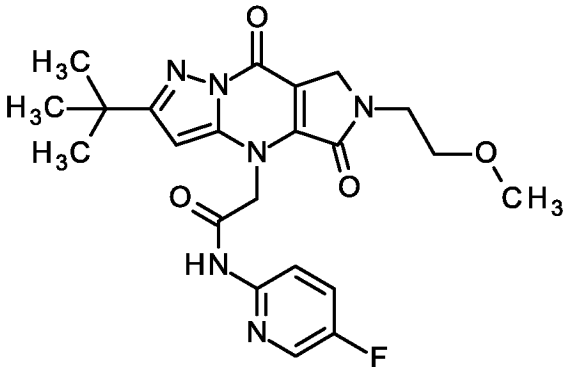
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
38	 2-{2-<i>tert</i>-бутил-5,8-диоксо-6-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.]: 9.33 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.47 – 7.33 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.66 – 3.36 (m, 4H), 2.11 – 2.02 (m, 2H), 2.01 – 1.80 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).	Промежуточное соединение 05-22 23% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.62 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 510 [M+H]⁺.
39	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.]: 1.34 (dd, 9H), 3.18 (hept, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.53 (d, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.59 – 4.69 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 8.10 – 8.22 (m, 2H), 9.18 (s, 1H).	Промежуточное соединение 05-23 30% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.63 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 457 [M+H]⁺.

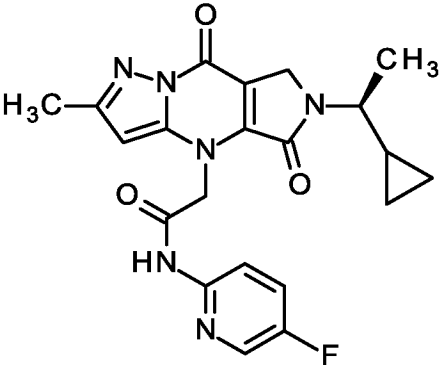
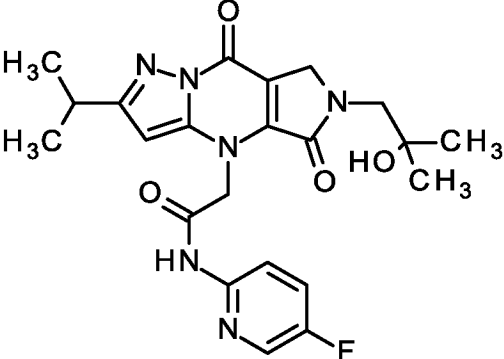
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
40	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.36 (d, 3H), 1.91 (qd, 2H), 1.96 – 2.03 (m, 2H), 3.14 (tt, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.51 – 3.60 (m, 4H), 4.04 – 4.12 (m, 2H), 4.44 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.62 – 4.72 (m, 1H), 5.15 – 5.34 (m, 1H), 5.36 – 5.52 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.44 (ddd, 1H), 8.17 (d, 2H), 9.20 (s, 1H).	Промежуточное соединение 05-24 53% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.40 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 499 [M+H]⁺.
41	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.10 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.10 – 7.87 (m, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.47 – 4.23 (m, 3H), 3.56 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.21 (d, 3H).	Промежуточное соединение 05-25 48% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.16 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 429.1 [M+H]⁺.

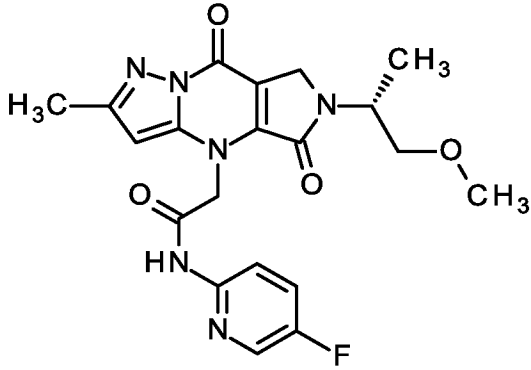
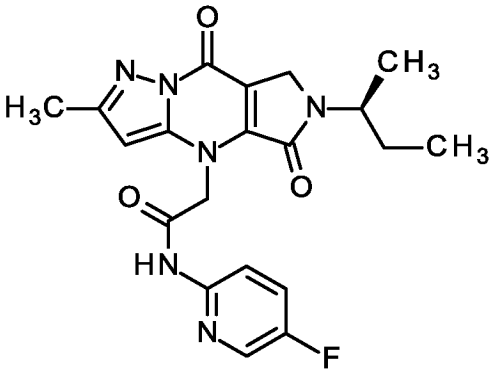
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
42	 N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[2-метил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.05 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.22 (hept, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.16 (d, 6H).	Промежуточное соединение 05-26 39% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.54 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415 [M+H]⁺.
43	 2-{2-<i>tert</i>-бутил-6-[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.08 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 1H), 7.83 – 7.68 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.42 – 4.25 (m, 3H), 3.55 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.19 (d, 3H).	Промежуточное соединение 05-27 44% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.84 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 471 [M+H]⁺.

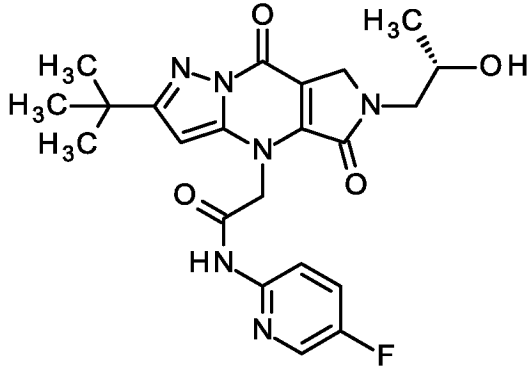
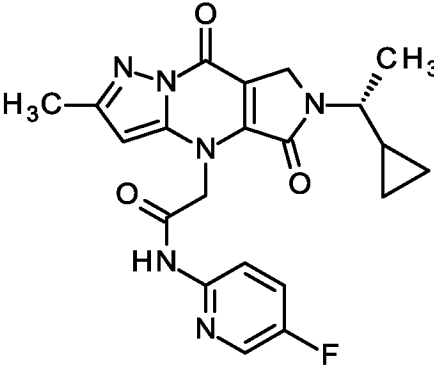
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
44	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.09 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.06 – 7.95 (m, 1H), 7.83 – 7.65 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.54 – 4.16 (m, 3H), 3.55 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.26 (d, 6H), 1.19 (d, 3H).	Промежуточное соединение 05-28 50% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.60 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 457 [M+H]⁺.
45	 2-[5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.11 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.09 – 7.91 (m, 2H), 7.74 (ddd, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (hept, 1H), 1.25 (d, 6H).	Промежуточное соединение 05-29 33% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.11 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 385 [M+H]⁺.

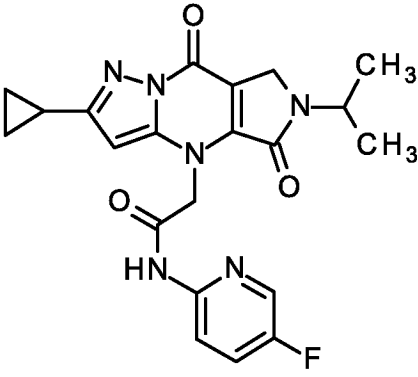
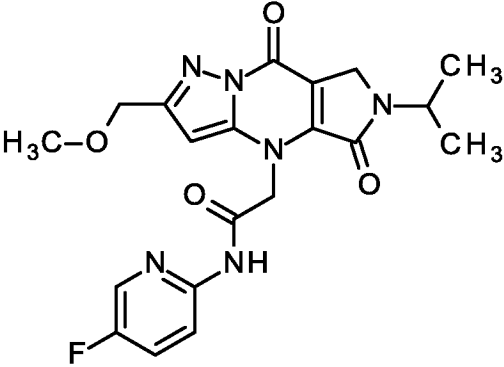
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
46	 2-{2-этил-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.30 – 1.35 (m, 6H), 2.83 (q, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.53 (d, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.59 – 4.71 (m, 1H), 5.19 – 5.31 (m, 1H), 5.33 – 5.51 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.41 (ddd, 1H), 8.14 (d, 2H), 9.18 (s, 1H).	Промежуточное соединение 05-30 20% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.46 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 443 [M+H]⁺.
47	 2-[2-<i>tert</i>-бутил-6-(оксетан-3-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.43 (p, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.88 (t, 2H), 4.78 (t, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).	Промежуточное соединение 05-31 14% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 2.80 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451 [M+H]⁺.

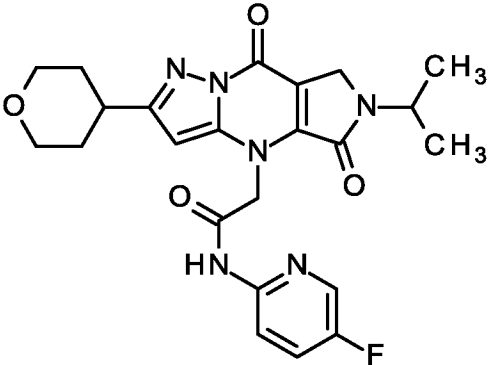
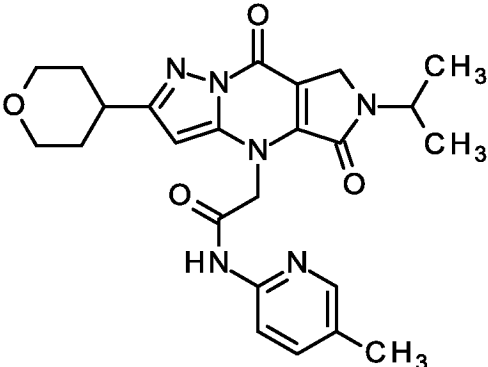
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
48	 2-[2-<i>tert</i>-бутил-6-(оксетан-3-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.]: 8.70 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.47 – 5.55 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.89 (t, 2H), 4.78 (t, 2H), 4.62 (s, 2H), 1.32 (s, 9H).	Промежуточное соединение 05-31 16% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 2.80 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 471 [M+H]⁺.
49	 2-[2-<i>tert</i>-бутил-6-(2-метоксиэтил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 11.07 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).	Промежуточное соединение 05-32 58% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.67 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 457 [M+H]⁺.

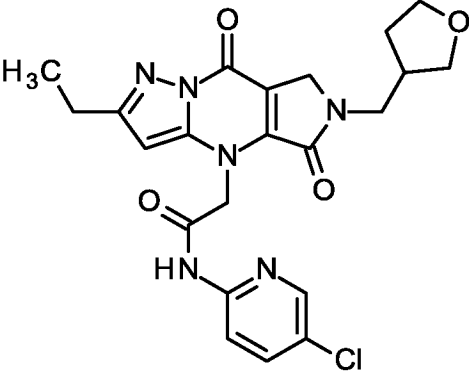
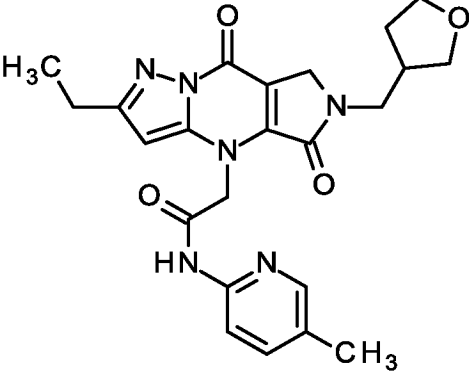
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
50	 2-{6-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.09 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.06 – 7.94 (m, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.61 – 5.33 (m, 2H), 4.56 – 4.41 (m, 2H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.23 – 1.13 (m, 1H), 0.60 – 0.53 (m, 1H), 0.49 – 0.40 (m, 1H), 0.40 – 0.31 (m, 1H), 0.27 – 0.17 (m, 1H).	Промежуточное соединение 05-33 55% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.57 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 425 [M+H]⁺.
51	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[6-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5,8-диоксо-2-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 9.20 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.44 (ddd, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.21 (hept, 1H), 2.02 (d, 1H), 1.37 (d, 6H), 1.32 (s, 6H).	Промежуточное соединение 05-34 64% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 2.14 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 457 [M+H]⁺.

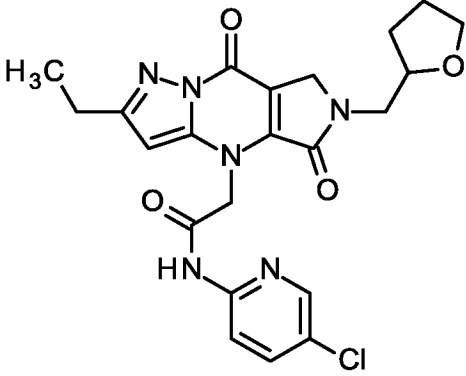
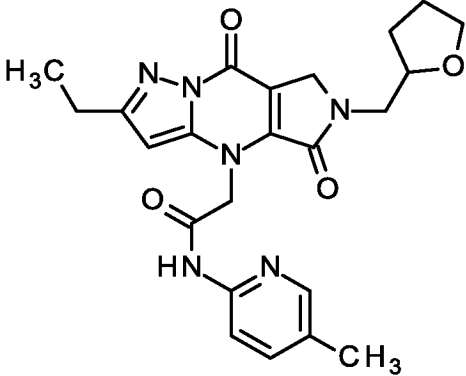
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
52	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]-2-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 11.11 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.06 – 7.95 (m, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.50 – 4.13 (m, 3H), 3.56 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.21 (d, 3H).	Промежуточное соединение 05-35 26% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 1.87 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 429 [M+H]⁺.
53	 2-{6-[(2S)-бутан-2-ил]-2-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ [м.д.]: 9.03 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.34 (ddd, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.31 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 2H), 4.23 (d, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.63 – 1.53 (m, 2H), 1.23 (d, 3H), 0.84 (t, 3H).	Промежуточное соединение 05-36 15% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 2.47 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 413 [M+H]⁺.

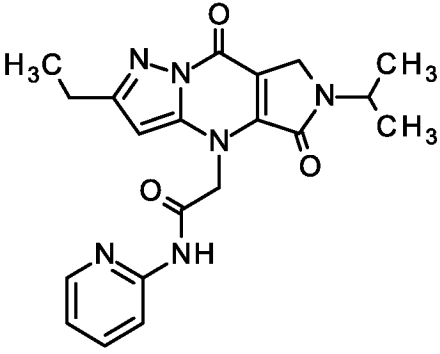
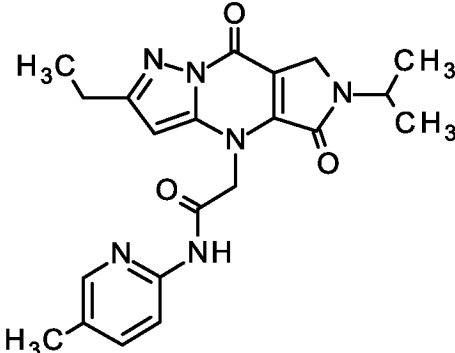
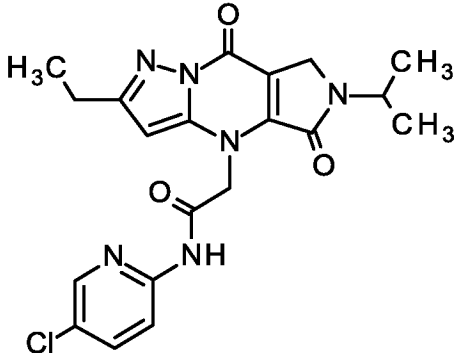
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
54	 2-{2-<i>tert</i>-бутил-6-[(2S)-2-гидроксипропил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.06 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.51 – 5.43 (m, 2H), 4.94 – 4.89 (m, 1H), 4.51 – 4.39 (m, 2H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.46 – 3.34 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.05 (d, 3H).	Промежуточное соединение 05-37 7% ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.44 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 457 [M+H]⁺.
55	 2-{6-[(1R)-1-циклопропилэтил]-2-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 9.14 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.33 (ddd, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.70 – 3.59 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.01 – 0.89 (m, 1H), 0.66 – 0.56 (m, 1H), 0.47 – 0.38 (m, 1H), 0.36 – 0.24 (m, 2H).	Промежуточное соединение 05-38 16% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 2.57 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 425 [M+H]⁺.

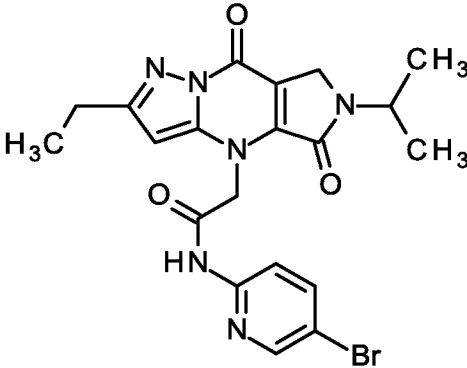
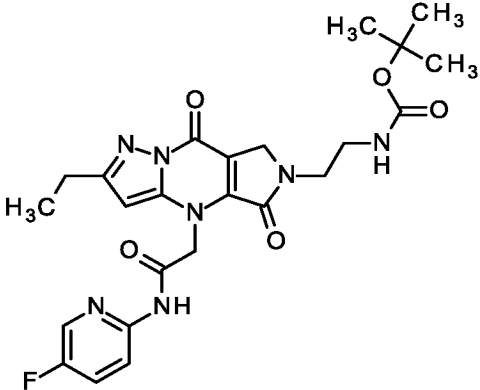
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
56	 2-[2-циклопропил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ [м.д.]: 0.75 - 0.80 (m, 2H), 0.98 - 1.01 (m, 2H), 1.23 (d, 6H), 1.97 - 2.01 (m, 1H), 4.25 - 4.29 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 5.43 (br, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.99 - 8.01 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.09 (br, 1H).	Промежуточное соединение 05-45 39 % ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.1 мин 10-95% В, 2.1-2.7 мин 95% В): R_t = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 425 [M+H]⁺
57	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(метоксиметил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ [м.д.]: 1.31 (d, 6H), 3.40 (s, 3H), 4.42 - 4.50 (m, 3H), 4.57 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 1H), 8.03 - 8.05 (m, 1H), 8.21 - 8.22 (m, 1H).	Промежуточное соединение 05-46 20 % ЖХ-МС Аналитический Метод К, 0-2.9 мин 5-40% В, 2.9-3.3 мин 40-95% В, 3.3-4.2 мин 95% В): R_t = 2.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 429 [M+H]⁺.

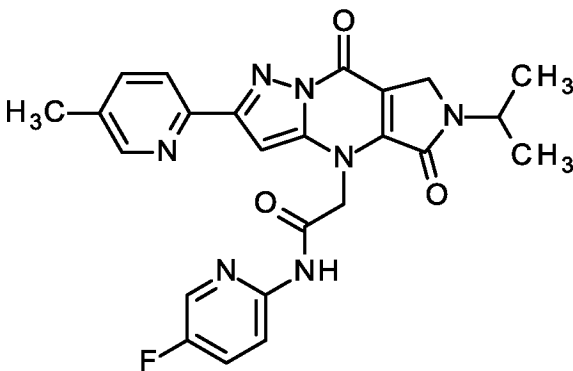
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
58	 2-[5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 1.61 - 1.82 (m, 2H), 1.86 (br dd, 2H), 2.96 (tt, 1H), 3.39 - 3.50 (m, 2H), 3.87 - 3.95 (m, 2H), 4.23 - 4.34 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 5.46 (br s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.11 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 05-39 7 % ЖХ-МС (Аналитический Метод J): R_t = 0.88 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469 [M+H]⁺.
59	 2-[5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 1.61 - 1.76 (m, 2H), 1.86 (br dd, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.96 (tt, 1H), 3.36 - 3.48 (m, 2H), 3.91 (dt, 2H), 4.25 - 4.34 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 5.45 (br s, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.85 (br d, 1H), 8.16 - 8.22 (m, 1H), 10.89 (s, 1H).	Промежуточное соединение 05-39 7 % ЖХ-МС (Аналитический Метод J): R_t = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 465 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
60	 N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(±)-тетрагидрофуран-3-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.50 - 1.60 (m, 1H), 1.90 - 2.01 (m, 1H), 2.59 - 2.72 (m, 3H), 3.41 (dd, 1H), 3.48 (d, 2H), 3.57 - 3.65 (m, 1H), 3.65 - 3.78 (m, 2H), 4.39 - 4.48 (m, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.87 - 7.92 (m, 1H), 7.98 (br d, 1H), 8.40 - 8.43 (m, 1H), 11.18 (s, 1H).	Промежуточное соединение 05-40 5 % ЖХ-МС (Аналитический Метод J): R_t = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 471 [M+H]⁺.
61	 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(±)-тетрагидрофуран-3-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.45 - 1.63 (m, 1H), 1.90 - 2.03 (m, 1H), 2.23 - 2.27 (m, 3H), 2.59 - 2.72 (m, 3H), 3.37 - 3.52 (m, 3H), 3.58 - 3.77 (m, 3H), 4.38 - 4.48 (m, 2H), 4.93 (br s, 1H), 5.45 (br s, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.84 (br d, 1H), 8.16 - 8.20 (m, 1H), 10.89 (s, 1H).	Промежуточное соединение 05-40 11 % ЖХ-МС (Аналитический Метод J): R_t = 0.86 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
62	 N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(±)-тетрагидрофуран-2-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.46 - 1.60 (m, 1H), 1.75 - 2.01 (m, 3H), 2.69 (q, 2H), 3.45 - 3.52 (m, 1H), 3.55 - 3.68 (m, 2H), 3.75 - 3.82 (m, 1H), 4.06 (qd, 1H), 4.39 - 4.51 (m, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.88 - 7.93 (m, 1H), 7.98 (br d, 1H), 8.41 - 8.43 (m, 1H), 11.18 (s, 1H).	Промежуточное соединение 05-41 80 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 471 [M+H]⁺.
63	 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(±)-тетрагидрофуран-2-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.44 - 1.62 (m, 1H), 1.74 - 2.01 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.64 - 2.72 (m, 2H), 3.43 - 3.52 (m, 1H), 3.56 - 3.68 (m, 2H), 3.75 - 3.83 (m, 1H), 4.06 (qd, 1H), 4.39 - 4.51 (m, 2H), 5.45 (br s, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.85 (br d, 1H), 8.18 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	Промежуточное соединение 05-41 72 % ЖХ-МС (Аналитический Метод J): R_t = 0.91 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451 [M+H]⁺.

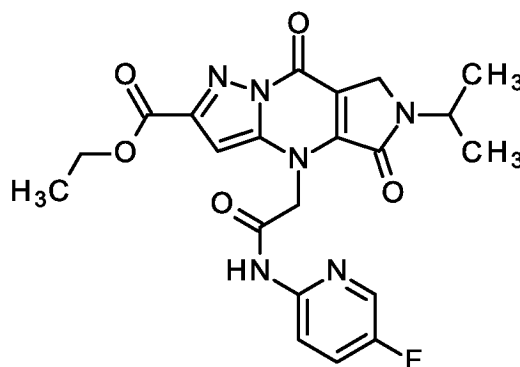
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
64	 2-[2-этил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(пиридин-2-ил)ацетамид	Промежуточное соединение 05-11 30 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Р): $R_t = 0.86$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 395 [M+H]^+$.
65	 2-[2-этил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид	Промежуточное соединение 05-11 22 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Р): $R_t = 0.92$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 409 [M+H]^+$.
66	 N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[2-этил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид	Промежуточное соединение 05-11 24 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Р): $R_t = 1.03$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 429 [M+H]^+$.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
67	 N-(5-бромпиридин-2-ил)-2-[2-этил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.17 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.30 (hept, 1H), 2.69 (q, 2H), 1.26 – 1.21 (m, 9H).	Промежуточное соединение 05-11 57% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.84 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 473.10/474.85 [M+H]⁺.
68	 трет-бутил {2-[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-ил]этил}карбамат ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.21 (t, 3H), 1.37 (s, 9H), 2.70 (q, 2H), 3.18 (q, 2H), 3.52 (q, 2H), 4.41 (s, 2H), 5.48 (br, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.95 - 6.98 (m, 1H), 7.70 - 7.76 (m, 1H), 7.99 - 8.00 (m, 1H), 8.37 - 8.38 (m, 1H), 11.10 (br, 1H).	Промежуточное соединение 05-42 15% ЖХ-МС (Аналитический Метод N, 0-2.00 мин 10-95% В, 2.00-2.70 мин 95% В): R_t = 1.28 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 514 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
69	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(5-метилпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 2.35 (s, 3H), 4.32 (hept, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.69 – 7.79 (m, 2H), 7.94 – 8.04 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.46 – 8.52 (m, 1H), 11.12 (s, 1H).	Промежуточное соединение 05-48 61% ЖХ-МС (Аналитический Метод F): R_t = 2.55 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 476.2 [M+H]⁺.

Пример 70

этил 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксилат



5

10

К раствору этил 6-изопропил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксилата (10 г, 32.9 ммоль) (Промежуточное соединение 03-37) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли 2-бром-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (10.2 г, 0.6 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. После охлаждения до к.т., сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (С18-силикагель, элюирование смесями вода (0.1% NH₄HCO₃)–ацетонитрил, от 9:1 до

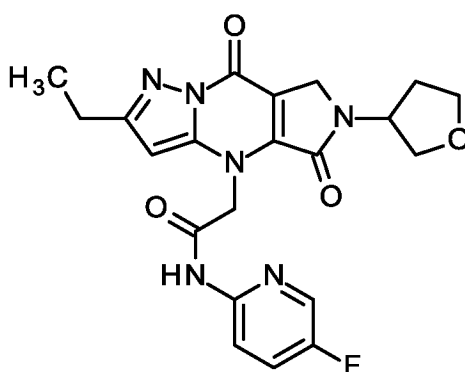
2:3) с получением 10.21 г (выход 67%) указанного в заголовке соединения в виде розового твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 1.32 (t, 3H), 4.26 - 4.33 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.69 - 7.77 (m, 1H), 7.99 - 8.00 (m, 1H), 8.37 - 8.38 (m, 1H), 11.11 (br, 1H).

ЖХ-МС (Water (Аналитический Метод L, 0-3.0 мин 20-65% В, 3.0-4.0 мин 65-95% В, 4.0-5.0 мин 95% В): R_t = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 71

2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[($\pm$)-тетрагидрофуран-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

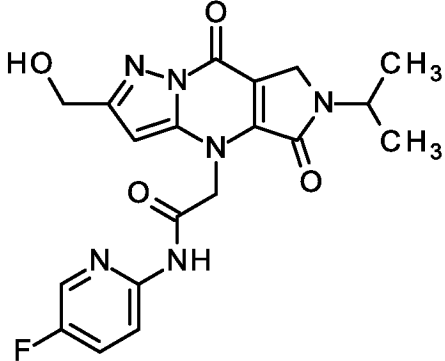
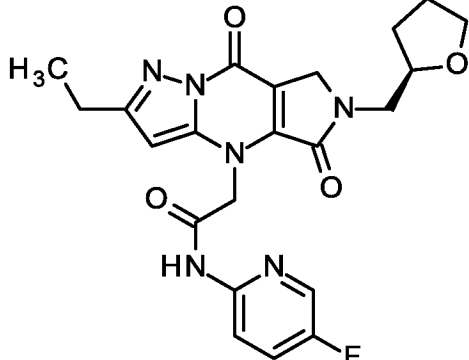


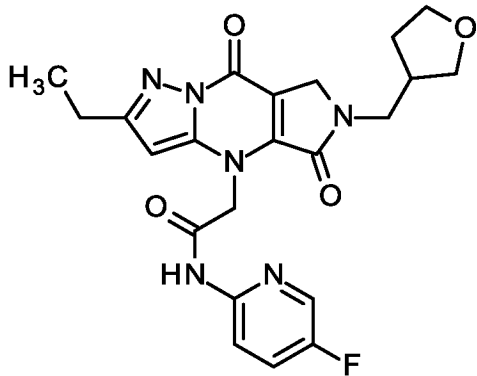
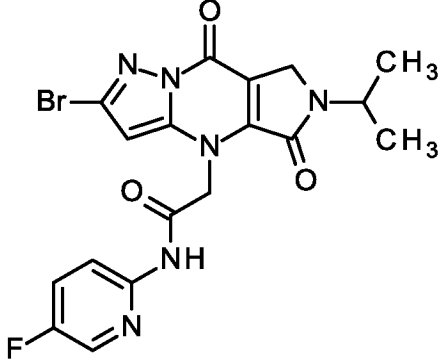
К раствору 2-этил-6-[($\pm$)-тетрагидрофуран-3-ил]-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-5,8-диона (400 мг, 1.387 ммоль) (Промежуточное соединение 03-38) в N,N -диметилформамиде (10 мл) добавляли Na_2CO_3 (588 мг, 5.55 ммоль) и 2-бром-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (388 мг, 1.66 моль), соответственно. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 °С. После охлаждения до к.т., смесь добавляли к воде (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органику концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюирование смесью дихлорметан – метанол, 10:1) с получением 208.9 мг (выход 34%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

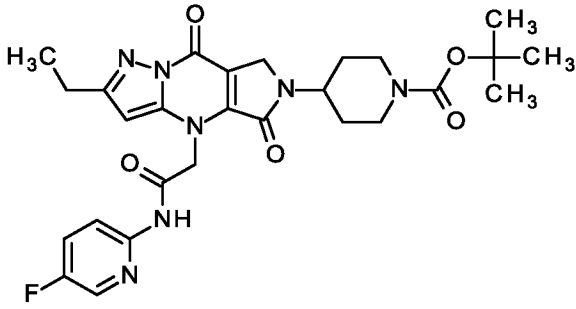
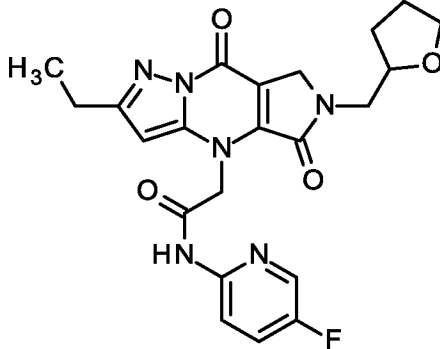
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ [м.д.]: 1.31 (t, 3H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.36-2.46 (m, 1H), 2.82 (q, 2H), 3.82-3.93 (m, 3H), 4.08-4.14 (m, 1H), 4.40-4.54 (m, 2H), 5.01-5.03 (m, 1H), 5.38 (br, 2H), 6.21 (s, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 8.15-8.16 (m, 1H), 9.21 (br, 1H).

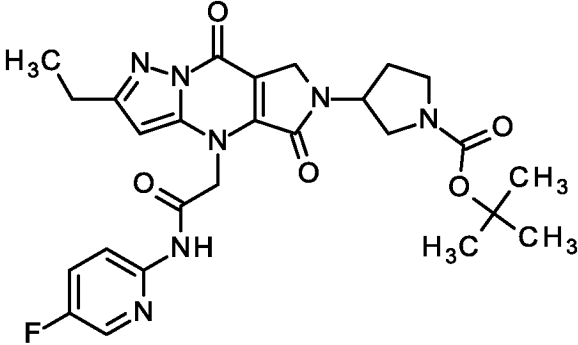
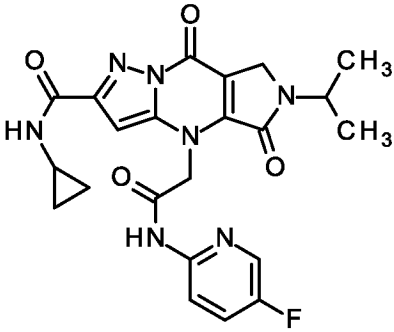
ЖХ-МС (Аналитический Метод K, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.7 мин 95% В): R_t = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

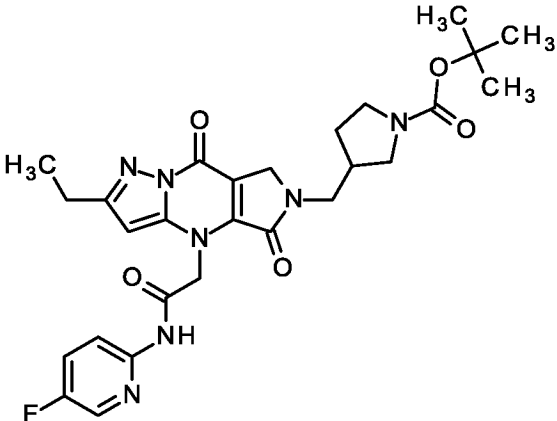
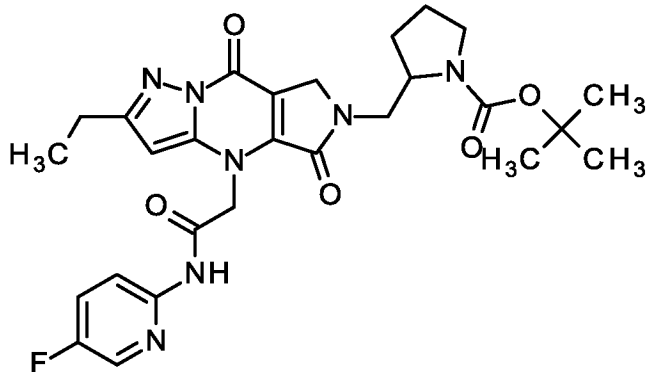
По аналогии с методикой, описанной для Примера 71, следующие примеры получали с использованием подходящих промежуточных соединений и галогенацетамидов в качестве исходных веществ.

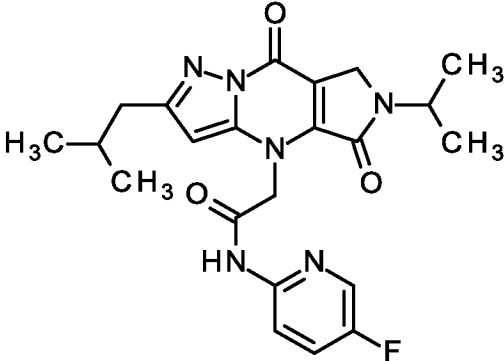
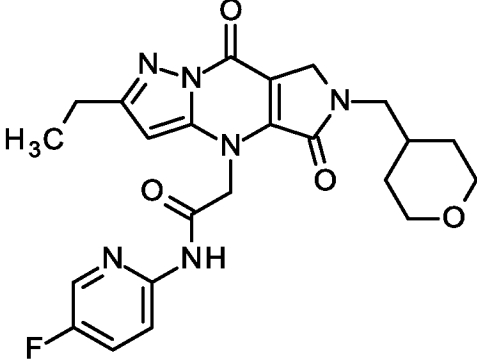
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
72	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(гидроксиметил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.36 (d, 6H), 4.28 - 4.34 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.55 (d, 2H), 5.39 (t, 1H), 5.54 (br s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 8.00 - 8.01 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 11.06 (br, 1H).	Промежуточное соединение 03-39 31 % ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.7 мин 95% В): R_t = 0.94 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415 [M+H]⁺.
73	 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ [м.д.]: 1.34 (t, 3H), 1.59 - 1.62 (m, 1H), 1.92 - 1.97 (m, 2H), 2.06 - 2.11 (m, 1H), 2.84 (q, 2H), 3.52 - 3.58 (m, 1H), 3.76 - 3.80 (m, 1H), 3.86 - 3.92 (m, 2H), 4.14 - 4.16 (m, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 5.36 (br s, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 1H), 8.15 - 8.16 (m, 2H), 9.32 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 03-40 45 % ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.7 мин 95% В): R_t = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 455 [M+H]⁺.

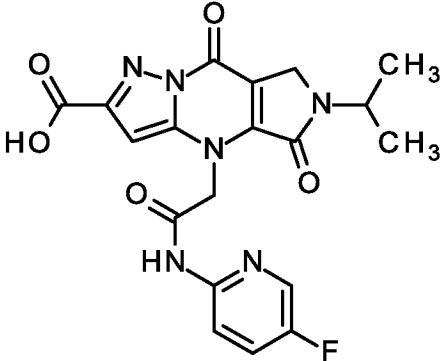
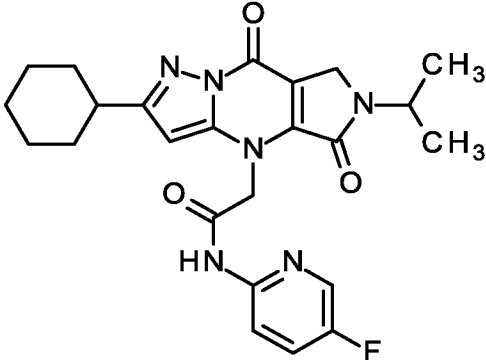
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
74	 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(±)-тетрагидрофуран-3-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.52 - 1.58 (m, 1H), 1.92 - 1.98 (m, 1H), 2.62 - 2.73 (m, 3H), 3.32 - 3.43 (m, 1H), 3.47 - 3.50 (m, 2H), 3.57 - 3.78 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.46 (br s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.98 - 8.00 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.09 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 03-47 44 % ЖХ-МС (Аналитический Метод L, 0-2.0 мин 10-95% В, 2.0-2.7 мин 95% В): R_t = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 455 [M+H]⁺.
75	 2-[2-бром-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 4.26 - 4.32 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 5.50 (br s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 1H), 8.00 - 8.02 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 11.11 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 03-45 58 % ЖХ-МС (Аналитический Метод L, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.6 мин 95% В): R_t = 1.68 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 463 [M+H]⁺.

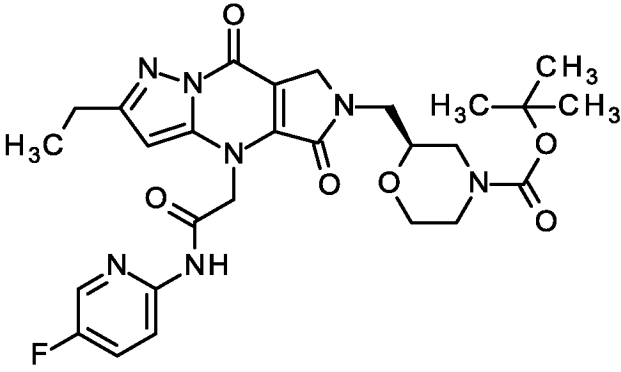
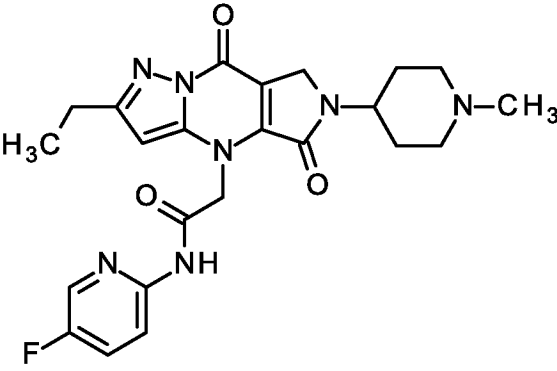
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
76	 трет-бутил 4-[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил]пиперидин-1-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ [м.д.]: 1.30 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.74 - 1.86 (m, 4H), 2.80 (q, 2H), 2.81 - 2.92 (m, 2H), 4.20 - 4.23 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 1H), 8.04 - 8.06 (m, 1H), 8.21 (d, 1H).	Промежуточное соединение 03-41 53 % ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.6 мин 95% В): R_t = 1.49 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 554 [M+H]⁺.
77	 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(±-тетрагидрофуран-2-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [м.д.]: 1.30 (t, 3H), 1.59 - 1.64 (m, 1H), 1.88 - 1.95 (m, 2H), 1.99 - 2.05 (m, 1H), 2.76 (q, 2H), 3.52 - 3.58 (m, 1H), 3.71 - 3.77 (m, 2H), 3.86 - 3.91 (m, 1H), 4.12 - 4.15 (m, 1H), 4.46 - 4.61 (m, 2H), 5.54 (br s, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.52 - 7.57 (m, 1H), 8.04 - 8.05 (m, 1H), 8.20 - 8.21 (m, 1H).	Промежуточное соединение 03-48 53 % ЖХ-МС (Аналитический Метод М, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.6 мин 95% В): R_t = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 455 [M+H]⁺.

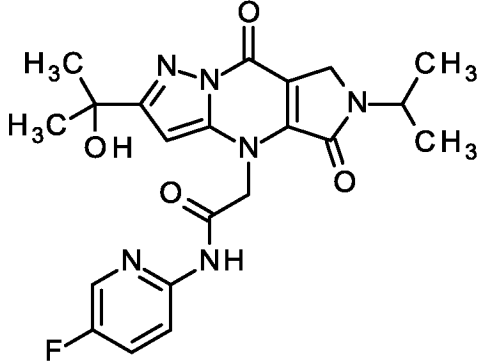
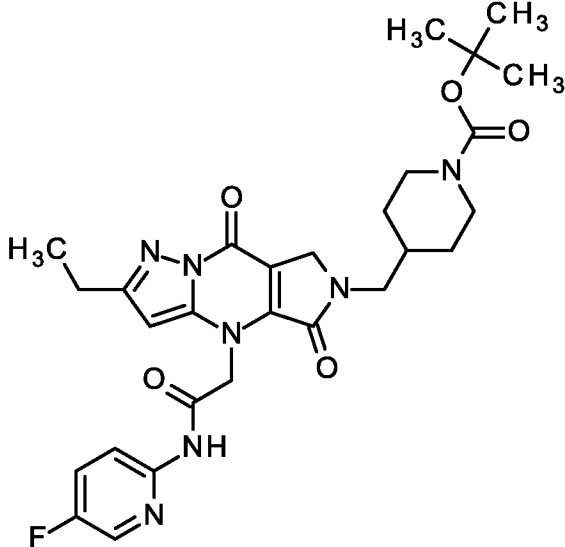
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
78	 <i>трет</i>-бутил (±)-3-[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7H)-ил]пирролидин-1-карбоксилат ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ [м.д.]: 1.25 (t, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.28 (m, 2H), 2.80 (q, 2H), 3.43 - 3.77 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.85 - 4.91 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.28 - 7.42 (m, 1H), 8.06 - 8.11 (m, 2H), 9.52 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 03-43 62 % ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.7 мин 95% В): R_t = 1.35 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 540 [M+H]⁺.
79	 N-циклопропил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.]: 0.63 - 0.69 (m, 4H), 1.24 (d, 6H), 2.80 - 2.92 (m, 1H), 4.31 (hep, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.58 (br s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 11.12 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-111 21 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.93 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 468 [M+H]⁺.

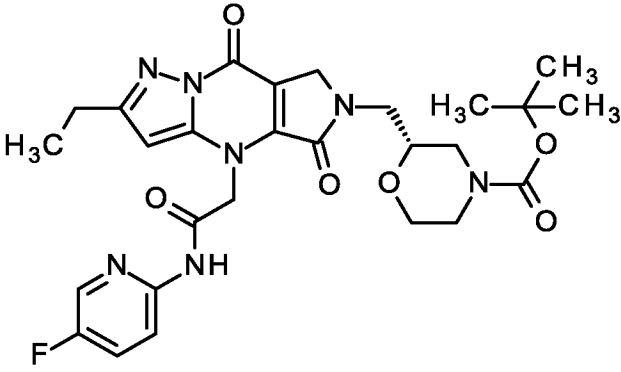
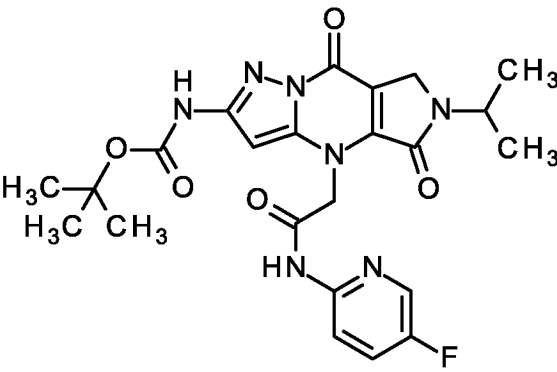
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
80	 трет-бутил (±)-3-{[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил]метил}пирролидин-1-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [м.д.]: 1.30 (t, 3H), 1.41 - 1.44 (m, 9H), 1.66 - 1.72 (m, 1H), 2.00 - 2.04 (m, 1H), 2.62 - 2.68 (m, 1H), 2.75 (q, 2H), 3.05 - 3.12 (m, 1H), 3.27 - 3.30 (m, 1H), 3.42 - 3.50 (m, 2H), 3.60 - 3.62 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.48 - 5.58 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.52 - 7.57 (m, 1H), 8.04 - 8.05 (m, 1H), 8.20 - 8.21 (m, 1H).	Промежуточное соединение 03-46 55 % ЖХ-МС (Аналитический Метод М, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.6 мин 95% В): R_t = 1.50 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 554 [M+H]⁺.
81	 трет-бутил (±)-2-{[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил]метил}пирролидин-1-карбоксилат ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [м.д.]: 1.25 (t, 3H), 1.30 - 1.46 (m, 9H), 1.80 - 2.03 (m, 4H), 2.76 (q, 2H), 3.34 - 3.36 (m, 2H), 3.59 - 3.71 (m, 2H), 4.13 - 4.18 (m, 1H), 4.39 - 4.59 (m, 2H), 5.55 (br s, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.52 - 7.57 (m, 1H), 8.04 - 8.05 (m, 1H), 8.20 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-52 75 % ЖХ-МС (Аналитический Метод М, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.6 мин 95% В): R_t = 1.45 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 554 [M+H]⁺.

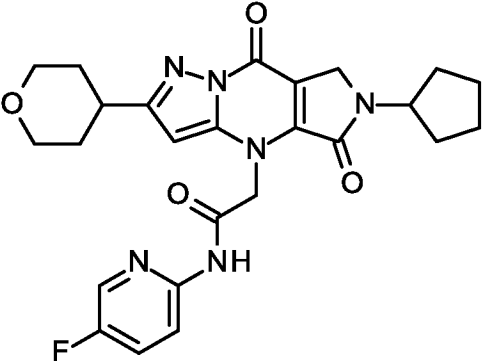
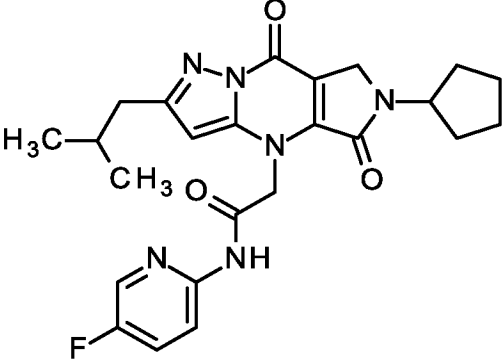
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
82	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(2-метилпропил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 0.91 (d, 6H), 1.23 (d, 6H), 1.97 (dq, 1H), 2.52 - 2.55 (m, 2H), 4.29 (dt, 1H), 4.36 (s, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.29 - 11.81 (m, 1H).	Промежуточное соединение 03-49 34 % ЖХ-МС (Аналитический Метод J): R_t = 1.05 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 441 [M+H]⁺.
83	 2-[2-этил-5,8-диоксо-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 9.06 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.42 (ddd, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.31 (d, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.99 (dd, 2H), 3.54 (d, 2H), 3.37 (td, 2H), 2.83 (q, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 1.59 (d, 2H), 1.43 (qd, 2H), 1.33 (t, 3H).	Промежуточное соединение 03-50 30% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.39 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469 [M+H]⁺.

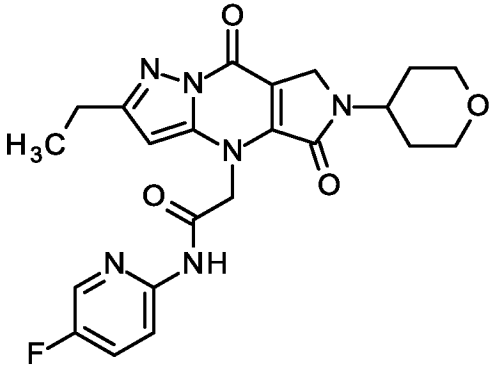
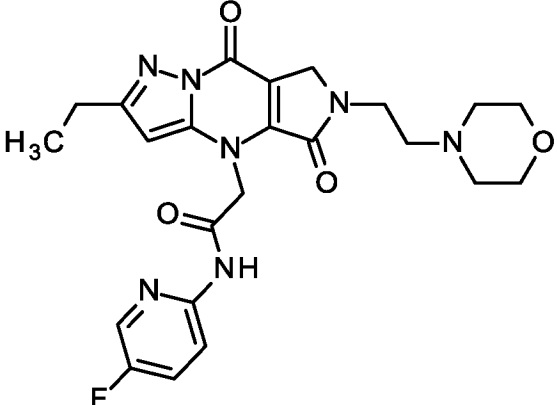
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
84	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоновая кислота ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 4.31 (dt, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.58 (br s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.11 (s, 1H), 13.43 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 03-110 2 % ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.80 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 429 [M+H]⁺.
85	 2-[2-циклогексил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 1.31 - 1.50 (m, 5H), 1.63 - 1.83 (m, 3H), 1.94 (br d, 2H), 2.64 - 2.72 (m, 1H), 4.29 (dt, 1H), 4.36 (s, 2H), 5.45 (br s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.10 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 03-51 31 % ЖХ-МС (Аналитический Метод H): R_t = 1.17 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 467 [M+H]⁺.

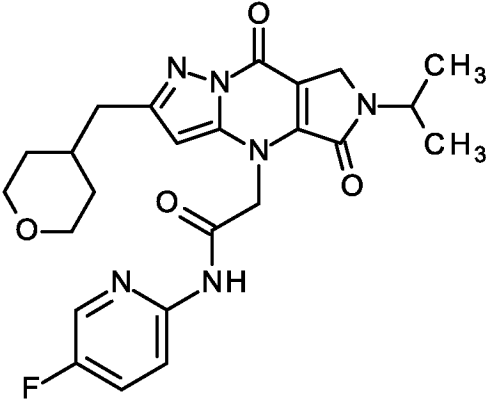
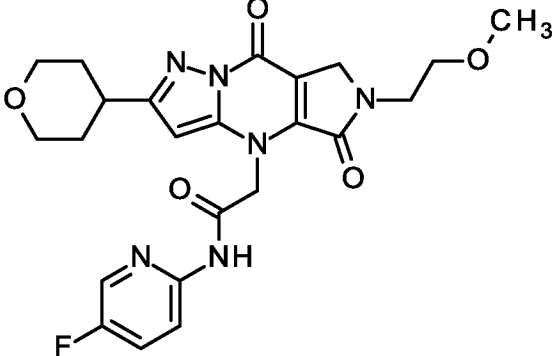
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
86	 трет-бутил (2S)-2-{[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-ил]метил}морфолин-4-карбоксилат ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.11 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.52 – 4.41 (m, 2H), 3.87 – 3.74 (m, 2H), 3.72 – 3.53 (m, 4H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.24 (t, 3H).	Промежуточное соединение 03-53 60% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.89 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 570.10 [M+H]⁺.
87	 2-[2-этил-6-(1-метилпиперидин-4-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.60 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.92 (m, 2H), 1.98 (br t, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.63 - 2.74 (m, 2H), 2.85 (br d, 2H), 3.86 (tt, 1H), 4.39 (s, 2H), 5.46 (br s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-54 7 % ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.72 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 468 [M+H]⁺.

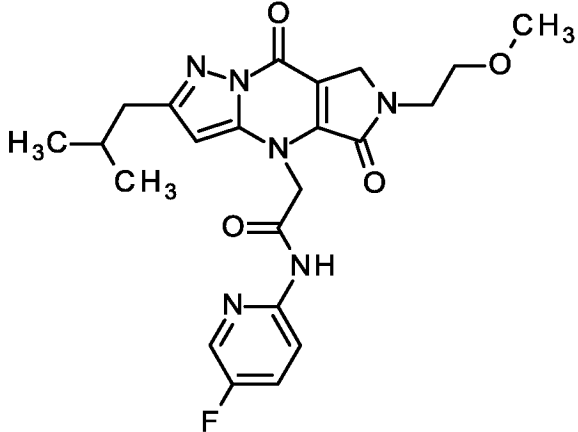
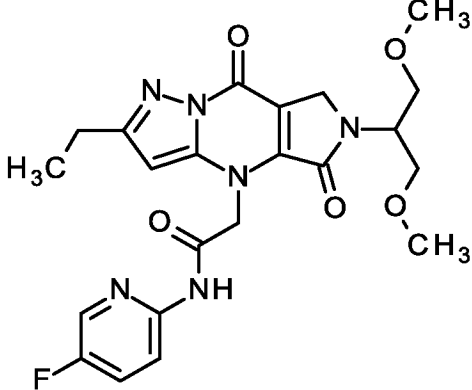
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
88	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 1.46 (s, 6H), 4.26 - 4.30 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.51 (br s, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 7.99 - 8.01 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 11.12 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 03-109 4 % ЖХ-МС (Аналитический Метод N, 0-2.0 мин 10-95% В, 2.0-2.7 мин 95% В): R_t = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 443 [M+H]⁺.
89	 трет-бутил 4-{[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-6(7Н)-ил]метил}пиперидин-1-карбоксилат ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 0.92 - 1.09 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.56 (br d, 2H), 1.87 - 2.01 (m, 1H), 2.69 (q, 3H), 3.35 - 3.40 (m, 2H), 3.90 (br d, 2H), 4.41 (s, 2H), 5.45 (br s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.73 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-56 37 % ЖХ-МС (Аналитический Метод К, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.7 мин 95% В): R_t = 1.43 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 568 [M+H]⁺.

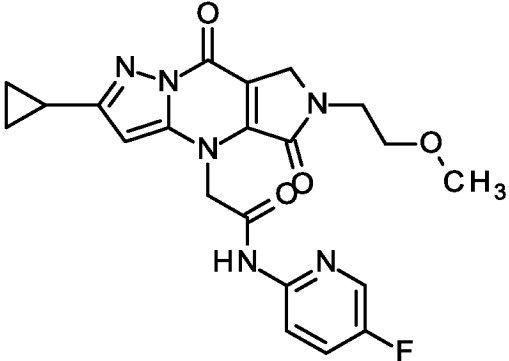
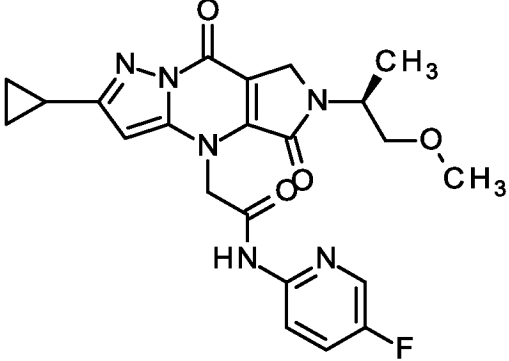
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
90	 <i>трет</i>-бутил (2R)-2-{{2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-ил}метил}морфолин-4-карбоксилат ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.33 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.66 (s, 1H), 2.83 (q, 2H), 2.93 (s, 1H), 3.42 – 3.51 (m, 1H), 3.52 – 3.73 (m, 2H), 3.72 – 4.10 (m, 4H), 4.46 – 4.58 (m, 1H), 4.56 – 4.72 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.36 – 7.45 (m, 1H), 8.00 – 8.23 (m, 2H), 9.08 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-55 26% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.88 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 570 [M+H]⁺.
91	 <i>трет</i>-бутил [4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил]карбамат ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.30 (d, 6H), 1.52 (s, 9H), 4.36 (s, 2H), 4.51 - 4.61 (m, 1H), 5.55 (br s, 2H), 6.80 (br s, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 8.02 - 8.20 (m, 3H), 9.31 - 9.46 (m, 1H).	Промежуточное соединение 03-112 24 % ЖХ-МС (Аналитический Метод H): R_t = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 500 [M+H]⁺.

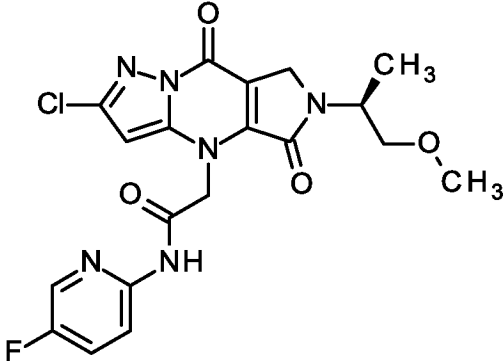
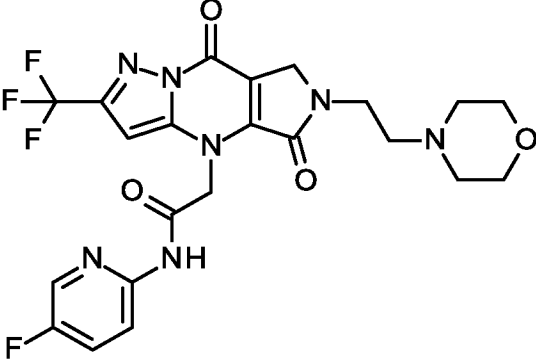
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
92	 2-[6-циклопентил-5,8-диоксо-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.59 - 2.09 (m, 12H), 3.03 - 3.15 (m, 1H), 3.52 (td, 2H), 4.00 - 4.09 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.67 (quin, 1H), 5.36 (br s, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 1H), 8.14 (br d, 2H), 9.34 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 03-62 50 % ЖХ-МС (Аналитический Метод G): $R_t = 1.02$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 495$ $[M+H]^+$.
93	 2-[6-циклопентил-2-(2-метилпропил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 0.94 (d, 6H), 1.60 - 1.85 (m, 6H), 1.97 - 2.11 (m, 3H), 2.66 (d, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.66 (quin, 1H), 5.37 (br s, 2H), 6.18 (s, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 1H), 8.06 - 8.21 (m, 2H), 9.44 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 03-61 25 % ЖХ-МС (Аналитический Метод G): $R_t = 1.17$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 467$ $[M+H]^+$.

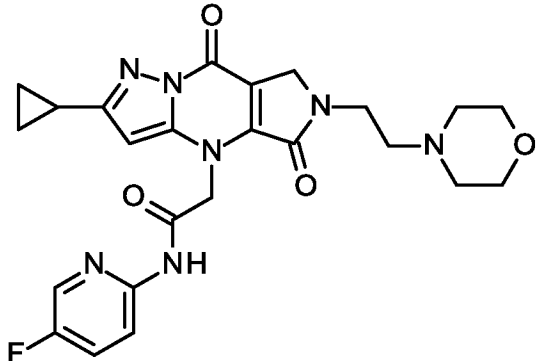
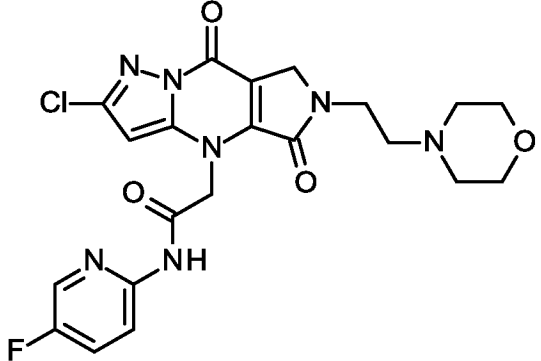
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
94	 2-[2-этил-5,8-диоксо-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.68 (br dd, 2H), 1.84 (qd, 2H), 2.69 (q, 2H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.93 (dd, 2H), 4.15 (tt, Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.46 (br s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-57 20 % ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 455 [M+H]⁺.
95	 2-{2-этил-6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 2.36 - 2.44 (m, 4H), 2.52 - 2.57 (m, 4H), 2.63 - 2.76 (m, 2H), 3.49 - 3.54 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.38 - 5.54 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.68 - 7.78 (m, 1H), 7.96 - 8.03 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 03-64 15 % ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.69 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 484 [M+H]⁺.

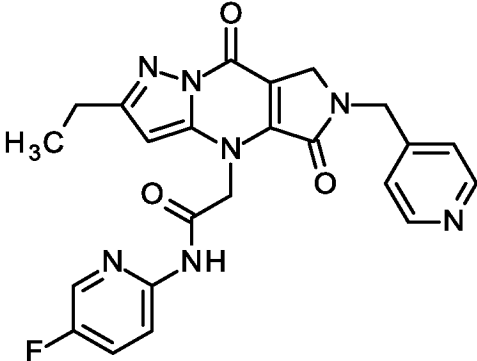
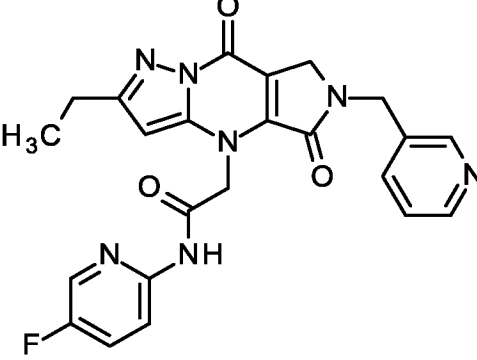
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
96	 2-[5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.33 (d, 6H), 1.35 – 1.46 (m, 2H), 1.59 – 1.65 (m, 2H), 1.94 – 2.07 (m, 1H), 2.73 (d, 2H), 3.36 (td, 2H), 3.94 (dd, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.53 – 4.66 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 8.08 – 8.19 (m, 2H), 9.17 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-65 60% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) $R_t = 3.77$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 483$ $[M+H]^+$.
97	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[6-(2-метоксиэтил)-2-(оксан-4-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ [м.д.]: 0.810 (0.62), 0.871 (4.03), 0.887 (4.10), 1.183 (2.34), 1.376 (0.64), 1.608 (1.53), 1.785 (3.31), 1.813 (3.62), 1.875 (5.33), 1.984 (1.42), 2.108 (1.56), 2.582 (1.48), 2.598 (1.39), 3.041 (1.97), 3.284 (16.00), 3.324 (3.74), 3.431 (3.24), 3.457 (5.18), 3.486 (3.58), 3.555 (6.01), 3.749 (5.38), 3.967 (4.55), 3.992 (3.61), 4.325 (2.10), 4.484 (8.74), 4.598 (0.44), 4.954 (0.46), 5.302 (2.98), 6.030 (0.46), 6.113 (1.16), 6.152 (3.99), 7.365 (3.43), 8.067 (7.27), 9.265 (0.56), 9.374 (1.94).	Промежуточное соединение 03-67 14% ЖХ-МС (Метод G): $R_t = 0.83$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 485$ $[M+H]^+$.

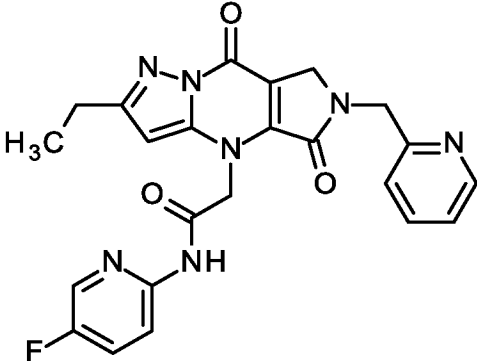
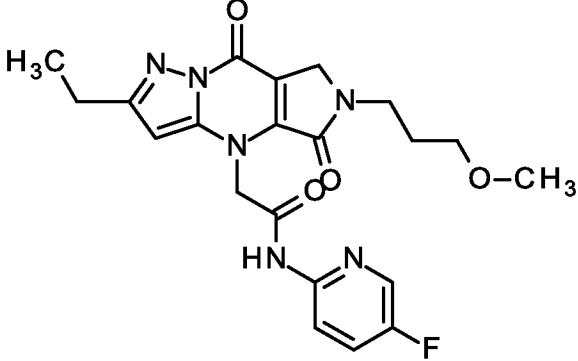
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
98	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[6-(2-метоксиэтил)-2-(2-метилпропил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ [м.д.]: 0.000 (0.82), 0.834 (0.44), 0.877 (2.10), 0.900 (14.41), 0.916 (14.30), 1.207 (1.35), 1.978 (0.57), 1.996 (0.94), 2.013 (1.11), 2.029 (0.86), 2.047 (0.44), 2.129 (3.08), 2.574 (0.43), 2.592 (0.54), 2.612 (4.37), 2.629 (4.11), 3.304 (16.00), 3.353 (1.52), 3.524 (0.43), 3.565 (2.16), 3.577 (3.71), 3.589 (2.66), 3.768 (2.35), 3.780 (3.29), 3.792 (1.88), 4.509 (7.44), 5.284 (1.24), 6.158 (3.44), 7.349 (0.82), 7.356 (0.85), 7.373 (1.31), 7.391 (0.87), 7.398 (0.82), 8.044 (0.44), 8.097 (3.13), 8.104 (3.14), 9.173 (0.92).	Промежуточное соединение 03-68 39% ЖХ-МС (Метод G): $R_t = 1.02$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 457 [M+H]^+$.
99	 2-[6-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) [м.д.]: 1.20 (t, 3H), 2.67 (q, 2H), 3.24 (s, 6H), 3.52 (dd, 2H), 3.63 (dd, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.46 (tt, 1H), 5.45 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.44 (ddd, 1H), 7.91 – 7.98 (m, 1H), 8.10 (d, 1H).	Промежуточное соединение 03-69 5% ЖХ-МС (Аналитический Метод D): $R_t = 3.77$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 473$ $[M+H]^+$.

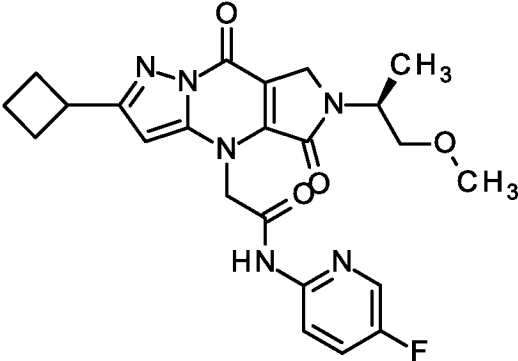
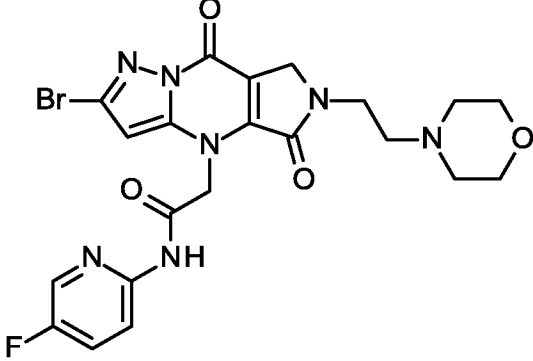
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
100	 2-[2-циклопропил-6-(2-метоксиэтил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ = 0.89 – 0.99 (m, 2H), 1.00 – 1.11 (m, 2H), 2.04 – 2.19 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.56 – 3.69 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 7.33 – 7.52 (m, 1H), 8.04 – 8.21 (m, 2H), 9.11 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-70 13% ЖХ-МС Аналитический Метод D): R_t = 3.68 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 441 $[M+H]^+$.
101	 2-{2-циклопропил-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 0.91 – 0.98 (m, 2H), 1.00 – 1.09 (m, 2H), 1.33 (d, 3H), 2.11 (tt, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.52 (d, 2H), 4.40 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.60 – 4.66 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 8.02 – 8.25 (m, 2H), 9.17 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-71 18% ЖХ-МС Аналитический Метод F): R_t = 2.50 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 455 $[M+H]^+$.

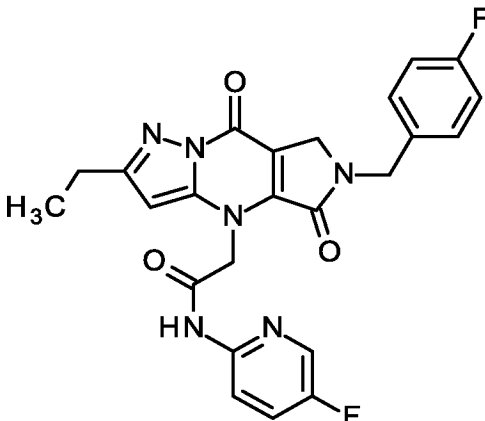
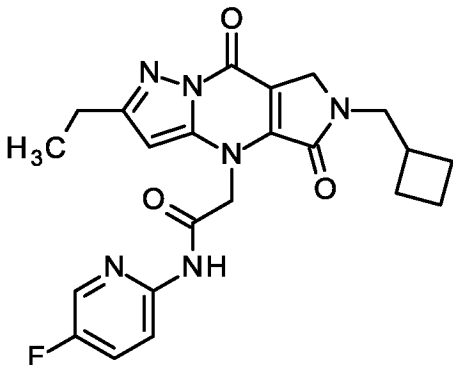
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
102	 2-{2-хлор-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.20 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.43 (dd, 1H), 3.55 (dd, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.36 – 4.41 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.75 (td, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-72 17% ЖХ-МС Аналитический Метод D): R_t = 3.84 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 448.95 [M+H]⁺.
103	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-5,8-диоксо-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 2.41 (s, 4H), 2.56 (t, 2H), 3.45 – 3.56 (m, 4H), 3.64 (t, 2H), 4.55 (d, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.66 – 7.79 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.12 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-73 37% ЖХ-МС Аналитический Метод D): R_t = 3.03 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 524.0 [M+H]⁺.

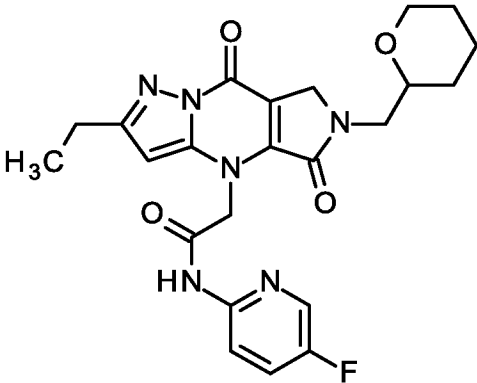
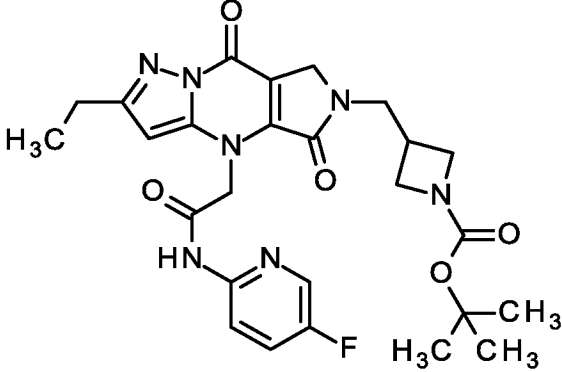
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
104	 2-{2-циклопропил-6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 0.73 – 0.83 (m, 2H), 0.96 – 1.04 (m, 2H), 1.96 – 2.05 (m, 1H), 2.41 (s, 4H), 2.53 – 2.56 (m, 2H), 3.47 – 3.57 (m, 4H), 3.61 (t, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.66 – 7.82 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.08 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-74 37% ЖХ-МС Аналитический Метод D): R_t = 2.86 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 496.0 [M+H]⁺.
105	 2-{2-хлор-6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 2.39 (d, 4H), 2.53 – 2.57 (m, 2H), 3.48 – 3.55 (m, 4H), 3.63 (t, 2H), 4.50 (d, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.67 – 7.80 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.38 (t, 1H), 11.10 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-75 34% ЖХ-МС Аналитический Метод D): R_t = 2.81 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 490.0 [M+H]⁺.

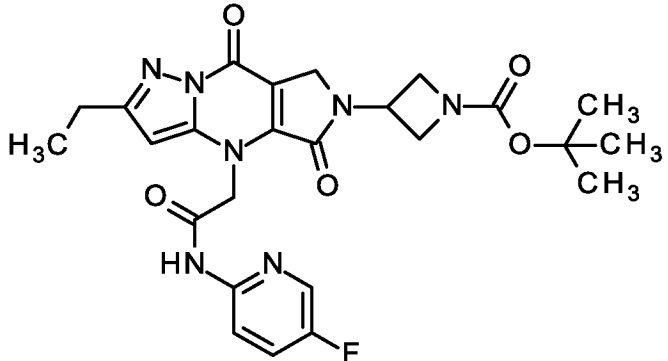
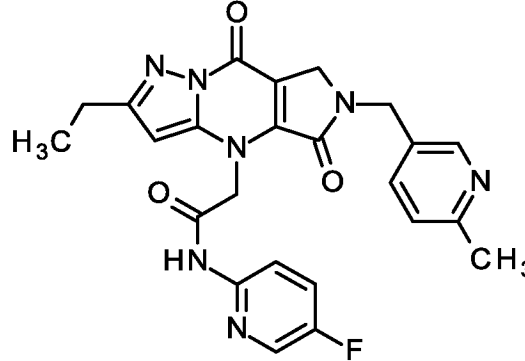
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
106	 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(пиридин-4-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (t, 3H), 2.70 (q, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.75 (td, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.52 – 8.59 (m, 2H), 11.12 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-76 11% ЖХ-МС Аналитический Метод D): R_t = 3.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 462.0 [M+H]⁺.
107	 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(пиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.72 – 7.76 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.56 (d, 1H), 11.12 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-77 16% ЖХ-МС Аналитический Метод D): R_t = 3.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 462.0 [M+H]⁺.

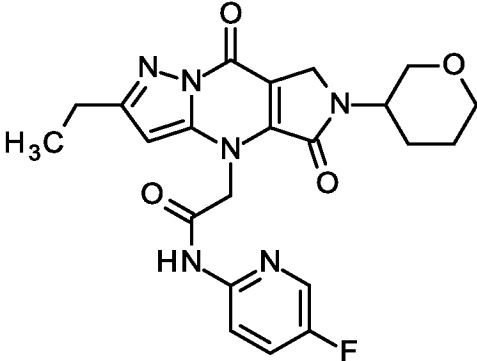
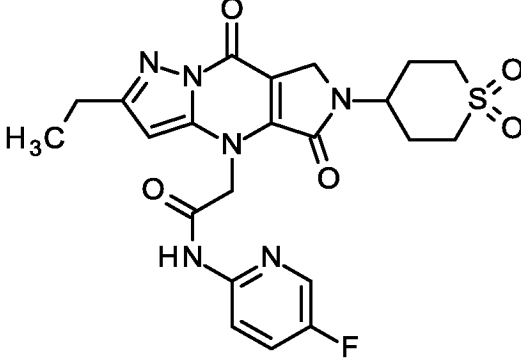
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
108	 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(пиридин-2-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (t, 3H), 2.70 (q, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.28 – 7.37 (m, 2H), 7.70 – 7.76 (m, 1H), 7.80 (td, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.54 (ddd, 1H), 11.11 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-78 26% ЖХ-МС Аналитический Метод D): R_t = 3.61 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 462.0 [M+H]⁺.
109	 2-[2-этил-6-(3-метоксипропил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 1.33 (t, 3H), 1.90 – 2.00 (m, 2H), 2.83 (q, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 8.06 – 8.21 (m, 2H), 9.13 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-99 47% ЖХ-МС Аналитический Метод F): R_t = 2.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 443 [M+H]⁺.

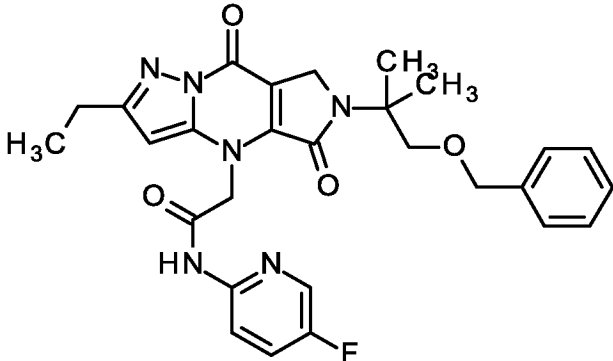
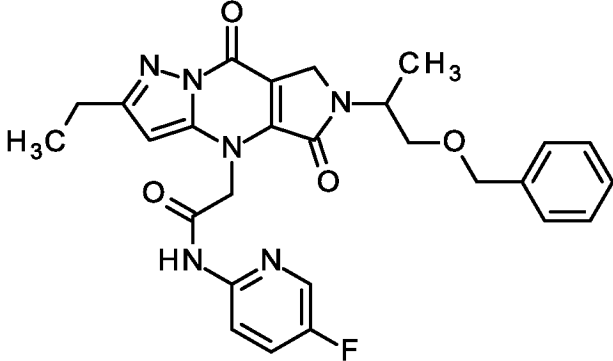
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
110	 2-{2-циклобутил-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.33 (d, 3H), 1.85 – 1.98 (m, 1H), 2.07 (dq, 1H), 2.25 – 2.45 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.53 (d, 2H), 3.67 – 3.78 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.58 – 4.71 (m, 1H), 5.18 – 5.31 (m, 1H), 5.34 – 5.47 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 8.10 – 8.20 (m, 2H), 9.19 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-79 54% ЖХ-МС Аналитический Метод D): $R_t = 4.06$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 469$ $[M+H]^+$.
111	 2-{2-бром-6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃-d) δ [м.д.]: 2.49 (s, 4H), 2.64 (t, 2H), 3.65 – 3.67 (m, 4H), 3.76 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.43 (ddd, 1H), 8.12 – 8.14 (m, 2H), 9.18 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-80 54% ЖХ-МС (Аналитический Метод А): $R_t = 0.83$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 533.95$ $[M+H]^+$.

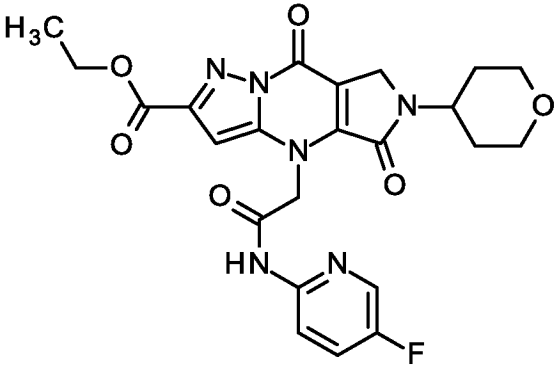
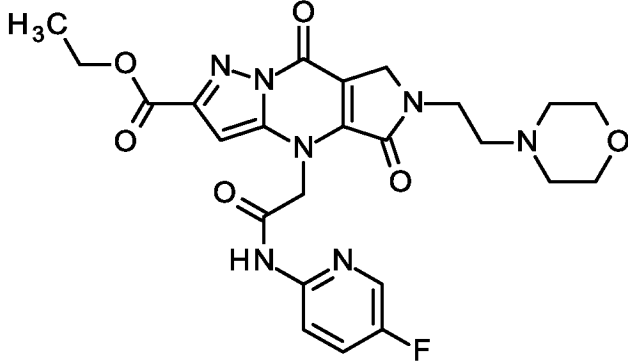
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
112	 2-{2-этил-6-[(4-фторфенил)метил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.14 - 7.22 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.70 - 7.79 (m, 1H), 8.01 (br dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.12 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-81 8% ЖХ-МС (Метод J): R_t = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 479 [M+H]⁺.
113	 2-[6-(циклобутилметил)-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.70 - 1.79 (m, 2H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 2.00 - 2.08 (m, 2H), 2.61 - 2.68 (m, 1H), 2.69 (q, 2H), 3.53 (d, 2H), 4.36 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.71 - 7.77 (m, 1H), 7.97 - 8.03 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-82 18% ЖХ-МС (Аналитический Метод D): R_t = 3.82 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 439 [M+H]⁺.

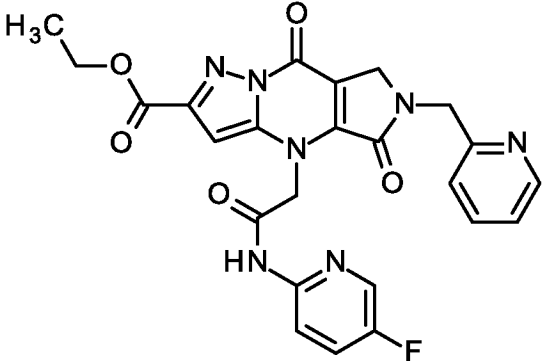
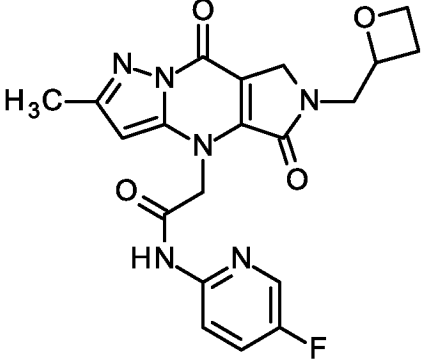
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
114	 2-(2-этил-6-{{(±)-оксан-2-ил}метил}-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.12 - 1.23 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.37 - 1.49 (m, 3H), 1.55 (br d, 1H), 1.75 (br s, 1H), 2.62 - 2.77 (q, 2H), 3.46 - 3.58 (m, 3H), 3.87 (br d, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.46 (br s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-83 27% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 1.01 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469 [M+H]⁺.
115	 трет-бутил 3-{[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил]метил}азетидин-1-карбоксилат ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.36 (s, 9H), 2.68 (q, 2H), 2.83 - 2.93 (m, 1H), 3.60 (br s, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.91 (br s, 2H), 4.38 (s, 2H), 5.45 (br s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.73 (td, 1H), 8.00 (br dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-85 57% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 341 [M+H]⁺.

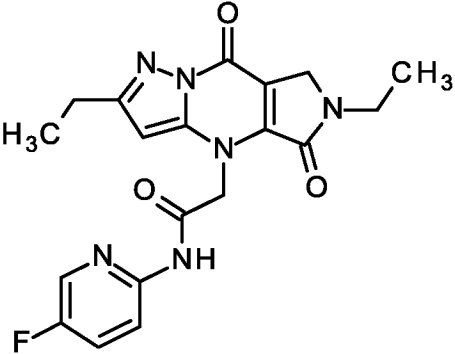
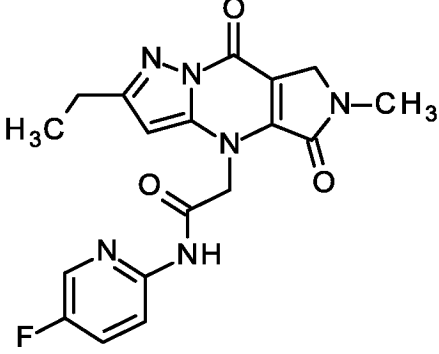
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
116	 трет-бутил 3-[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил]азетидин-1-карбоксилат ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.39 (s, 9H), 2.69 (q, 2H), 4.03 - 4.24 (m, 4H), 4.65 (s, 2H), 4.88 - 5.03 (m, 1H), 5.43 (br s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.99 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-86 76% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 525.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 527 [M+H]⁺.
117	 2-{2-этил-6-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.65 - 2.71 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-100 и CAS №: 1904-24-1 3% ЖХ-МС Аналитический Метод F): R_t = 1.51 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 476 [M+H]⁺.

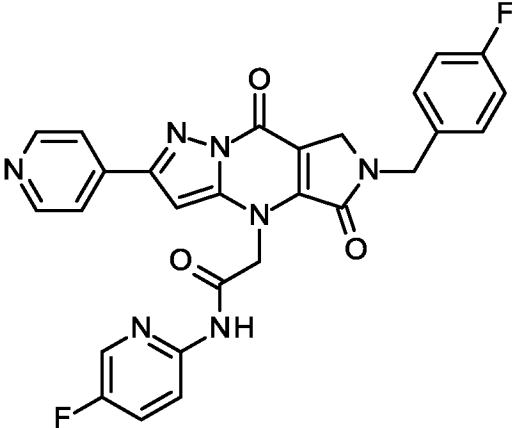
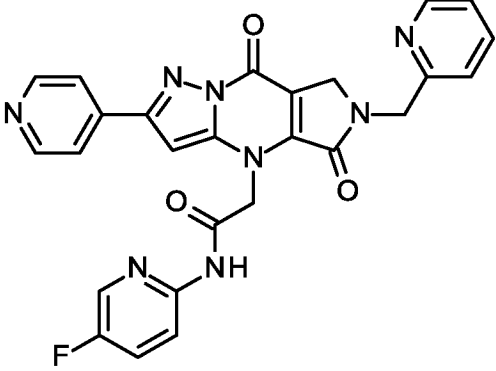
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
118	 2-{2-этил-6-[(±)-оксан-3-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.53 - 1.67 (m, 1H), 1.68 - 1.77 (m, 1H), 1.83 - 1.95 (m, 2H), 2.68 (q, 2H), 3.34 - 3.39 (m, 1H), 3.49 (t, 1H), 3.72 - 3.79 (m, 2H), 3.93 - 4.04 (m, 1H), 4.40 - 4.50 (m, 2H), 5.46 (br d, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.69 - 7.79 (m, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-87 19% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 455 [M+H]⁺.
119	 2-[6-(1,1-диоксо-1лямбда⁶-тиан-4-ил)-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 2.07 (br d, 2H), 2.24 - 2.36 (m, 2H), 2.69 (q, 2H), 3.12 (br d, 2H), 3.35 - 3.46 (m, 2H), 4.27 - 4.37 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.45 (br s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.96 - 8.04 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-88 19% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.82 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 503 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
120	 2-{6-[1-(бензилокси)-2-метилпропан-2-ил]-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.45 (s, 6H), 2.69 (q, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 5.44 (br s, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.17 - 7.29 (m, 5H), 7.73 (td, 1H), 7.97 - 8.04 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.09 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-89 21% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 533 [M+H]⁺.
121	 2-{6-[(±)-1-(бензилокси)пропан-2-ил]-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.20 - 1.26 (m, 6H), 2.69 (q, 2H), 3.51 - 3.66 (m, 2H), 4.19 - 4.30 (m, 1H), 4.34 - 4.55 (m, 4H), 5.47 (br s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.21 - 7.33 (m, 5H), 7.68 - 7.79 (m, 1H), 7.93 - 8.06 (m, 1H), 8.38 (br d, 1H), 11.12 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 03-90 32% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 519 [M+H]⁺.

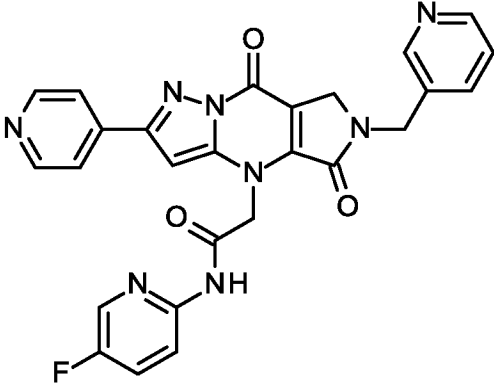
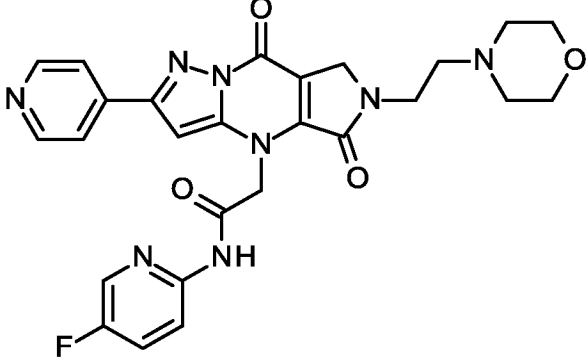
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
122	 этил 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-(оксан-4-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксилат ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.33 (t, 3H), 1.68 (br dd, 2H), 1.85 (qd, 2H), 3.35 - 3.44 (m, 2H), 3.93 (br dd, 2H), 4.16 (tt, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.50 - 5.64 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.73 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-91 51% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.91 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 500 [M+H]⁺.
123	 этил 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксилат ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.33 (t, 3H), 2.34 - 2.44 (m, 4H), 2.54 (br t, 2H), 3.52 (br t, 4H), 3.63 (br t, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.58 (br s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.09 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-92 53% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.89 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 529 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
124	 этил 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-[(пиридин-2-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксилат ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.33 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 5.59 (br s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.70 - 7.77 (m, 1H), 7.79 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.52 - 8.55 (m, 1H), 11.11 (s, 1H).	Промежуточное соединение 03-93 51% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.93 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 506 [M+H]⁺.
125	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-(2-метил-6-{{(±)-оксетан-2-ил}метил}-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 2.31 (s, 3H), 2.33 - 2.46 (m, 1H), 2.59 - 2.70 (m, 1H), 3.36 - 3.59 (m, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.82 (dd, 1H), 4.37 - 4.56 (m, 3H), 4.89 - 5.01 (m, 1H), 5.47 (br s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.12 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 03-94 31% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.77 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 427 [M+H]⁺.

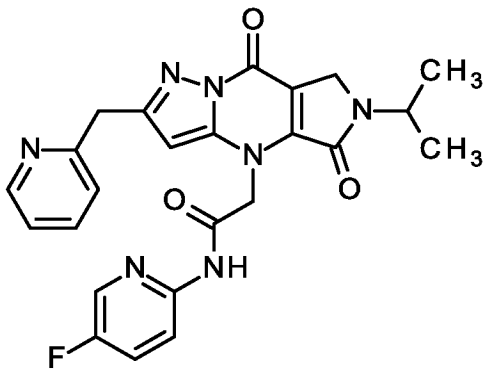
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
126	 2-(2,6-диэтил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.157 (5.18), 1.175 (12.09), 1.193 (5.32), 1.209 (7.09), 1.228 (16.00), 1.247 (7.30), 2.326 (0.43), 2.518 (2.16), 2.522 (1.32), 2.655 (1.80), 2.674 (5.67), 2.694 (5.29), 2.712 (1.66), 3.483 (1.21), 3.502 (3.72), 3.519 (3.72), 3.538 (1.17), 4.405 (8.19), 5.466 (1.26), 6.454 (8.15), 7.708 (0.89), 7.716 (0.98), 7.731 (1.42), 7.738 (1.52), 7.752 (1.09), 7.759 (1.16), 7.992 (0.74), 8.370 (3.74), 8.377 (3.68), 11.109 (1.83).	Промежуточное соединение 03-95 31% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399 [M+H]⁺.
127	 2-(2-этил-6-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.208 (6.65), 1.227 (16.00), 1.246 (6.98), 2.322 (0.51), 2.327 (0.69), 2.331 (0.51), 2.518 (2.84), 2.523 (1.78), 2.655 (1.63), 2.665 (0.72), 2.674 (5.33), 2.693 (4.81), 2.712 (1.50), 2.908 (0.68), 3.059 (14.90), 4.381 (6.24), 5.461 (1.06), 6.466 (6.98), 7.707 (0.77), 7.715 (0.84), 7.730 (1.18), 7.738 (1.26), 7.751 (0.91), 7.759 (0.96), 7.989 (0.61), 8.004 (0.55), 8.370 (3.28), 8.377 (3.20), 11.104 (1.65).	Промежуточное соединение 03-98 39% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.81 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 385 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
129	 2-{6-[(4-фторфенил)метил]-5,8-диоксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пирразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 2.518 (2.45), 2.522 (1.66), 2.539 (2.02), 2.887 (0.49), 3.364 (3.12), 4.381 (11.09), 4.427 (0.79), 4.701 (10.08), 4.722 (1.25), 5.549 (1.07), 5.683 (0.58), 7.169 (0.85), 7.176 (5.44), 7.181 (2.24), 7.186 (1.61), 7.193 (2.68), 7.199 (10.94), 7.204 (2.52), 7.208 (2.09), 7.216 (2.19), 7.221 (6.23), 7.230 (0.99), 7.354 (0.86), 7.360 (0.89), 7.367 (5.40), 7.373 (2.61), 7.381 (6.34), 7.392 (16.00), 7.403 (4.71), 7.435 (0.47), 7.681 (0.59), 7.720 (1.54), 7.729 (1.69), 7.742 (2.59), 7.751 (2.52), 7.764 (2.06), 7.772 (1.93), 7.787 (0.58), 7.903 (11.42), 7.906 (6.68), 7.913 (6.48), 7.918 (11.70), 8.021 (1.66), 8.034 (1.51), 8.200 (6.43), 8.329 (0.45), 8.336 (0.54), 8.385 (6.23), 8.393 (6.27), 8.406 (1.13), 8.414 (0.76), 8.665 (0.56), 8.688 (12.22), 8.692 (6.72), 8.699 (6.10), 8.703 (10.54), 8.718 (0.48), 8.724 (0.54), 8.734 (0.45), 8.739 (0.44), 11.209 (2.57).	Промежуточное соединение 03-102 13% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 528 [M+H]⁺.
130	 2-{5,8-диоксо-2-(пиридин-4-ил)-6-[(пиридин-2-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пирразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.231 (0.43),	Промежуточное соединение 03-103 11% ЖХ-МС (Метод H): R_t = 0.85 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 511 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
	1.752 (0.47), 2.331 (0.76), 2.518 (3.78), 2.522 (2.33), 2.539 (1.16), 2.673 (0.72), 3.443 (5.86), 4.037 (0.47), 4.048 (0.47), 4.480 (0.42), 4.529 (13.65), 4.570 (0.40), 4.716 (0.47), 4.837 (13.49), 4.950 (0.47), 5.092 (0.63), 5.558 (1.70), 7.166 (0.61), 7.248 (0.92), 7.305 (2.62), 7.308 (3.07), 7.320 (3.16), 7.324 (3.04), 7.327 (3.29), 7.336 (2.78), 7.339 (3.06), 7.351 (4.92), 7.370 (5.33), 7.399 (16.00), 7.712 (1.68), 7.719 (2.06), 7.727 (1.72), 7.735 (3.62), 7.742 (3.15), 7.748 (2.15), 7.750 (2.06), 7.755 (3.42), 7.763 (2.40), 7.771 (1.77), 7.779 (4.39), 7.784 (3.85), 7.799 (5.46), 7.803 (5.50), 7.818 (2.87), 7.822 (2.73), 7.887 (0.54), 7.913 (11.23), 7.916 (7.29), 7.923 (6.94), 7.928 (11.37), 8.014 (1.83), 8.028 (1.70), 8.125 (1.05), 8.135 (1.05), 8.148 (0.98), 8.158 (0.85), 8.316 (3.00), 8.324 (2.95), 8.335 (1.43), 8.375 (7.74), 8.383 (7.48), 8.393 (1.16), 8.534 (3.34), 8.536 (4.01), 8.538 (4.01), 8.540 (3.78), 8.546 (3.60), 8.548 (4.18), 8.550 (3.85), 8.552 (3.53), 8.693 (7.20), 8.707 (6.73), 8.822 (0.51), 8.840 (0.61), 10.448 (1.05), 11.205 (3.44).	

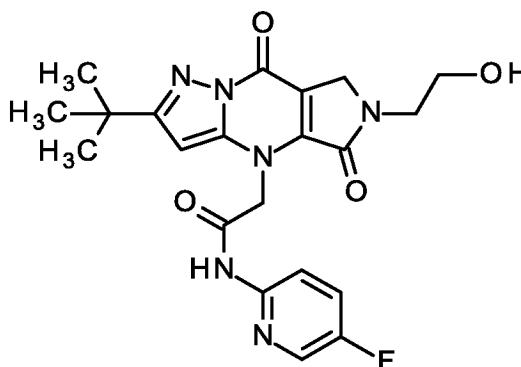
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
131	 2-{5,8-диоксо-2-(пиридин-4-ил)-6-[(пиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.230 (0.51), 1.753 (0.63), 2.287 (0.60), 2.518 (2.64), 2.523 (1.69), 2.540 (1.96), 2.729 (0.76), 2.887 (0.86), 3.395 (1.11), 3.439 (16.00), 3.540 (0.61), 3.596 (0.58), 4.043 (0.89), 4.445 (8.41), 4.761 (7.59), 5.508 (0.70), 5.565 (0.95), 6.125 (0.63), 7.152 (0.54), 7.379 (2.04), 7.381 (2.12), 7.395 (9.90), 7.411 (2.10), 7.412 (2.12), 7.718 (1.45), 7.727 (3.28), 7.735 (3.39), 7.742 (3.14), 7.747 (6.86), 7.750 (5.34), 7.756 (3.71), 7.758 (4.19), 7.761 (3.08), 7.771 (4.64), 7.778 (3.24), 7.790 (0.45), 7.797 (0.42), 7.880 (0.55), 7.895 (0.72), 7.904 (8.28), 7.908 (4.67), 7.915 (4.72), 7.919 (8.12), 8.018 (1.08), 8.031 (1.02), 8.126 (2.29), 8.136 (2.28), 8.149 (2.07), 8.159 (1.90), 8.316 (7.01), 8.324 (6.82), 8.335 (1.28), 8.350 (0.74), 8.383 (4.69), 8.390 (4.72), 8.407 (0.55), 8.512 (2.69), 8.516 (2.72), 8.524 (2.64), 8.528 (2.54), 8.573 (3.52), 8.577 (3.66), 8.668 (0.57), 8.689 (6.26), 8.692 (4.03), 8.700 (3.71), 8.704 (5.84), 10.445 (1.68).	Промежуточное соединение 03-104 5% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.82 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 511 [M+H]⁺.
132	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-5,8-диоксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетамид	Промежуточное соединение 03-105 8% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.81 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 533 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.]: 0.836 (1.25), 0.854 (2.82), 0.872 (1.27), 1.132 (1.79), 1.137 (0.57), 1.150 (3.95), 1.168 (1.82), 1.231 (0.44), 1.753 (1.40), 2.287 (2.40), 2.323 (0.84), 2.327 (1.08), 2.332 (0.83), 2.409 (9.36), 2.518 (3.65), 2.523 (2.64), 2.540 (6.93), 2.553 (7.53), 2.568 (3.81), 2.665 (0.63), 2.669 (0.86), 2.674 (0.61), 2.727 (0.68), 2.888 (0.82), 3.121 (0.70), 3.251 (1.02), 3.396 (7.40), 3.416 (2.49), 3.434 (1.91), 3.451 (1.43), 3.469 (1.19), 3.514 (8.74), 3.525 (13.16), 3.536 (9.35), 3.560 (3.16), 3.571 (2.17), 3.581 (2.77), 3.596 (8.63), 3.618 (3.68), 3.633 (6.64), 3.649 (3.42), 3.679 (0.68), 3.697 (0.67), 3.717 (1.21), 3.731 (0.63), 3.740 (0.64), 3.746 (0.67), 3.774 (0.63), 3.781 (0.67), 3.791 (0.66), 3.799 (0.70), 3.809 (0.41), 3.817 (0.71), 3.834 (0.66), 3.859 (0.55), 3.924 (0.52), 4.033 (0.57), 4.043 (2.94), 4.051 (0.71), 4.060 (0.66), 4.078 (0.67), 4.097 (0.61), 4.109 (0.57), 4.116 (0.61), 4.120 (0.58), 4.138 (0.44), 4.143 (0.68), 4.161 (0.86), 4.171 (0.47), 4.188 (0.45), 4.225 (1.18), 4.486 (0.57), 4.523 (14.44), 4.547 (1.85), 4.583 (0.58), 4.646 (1.19), 4.659 (1.15), 5.549 (1.24), 7.046 (0.51), 7.124 (0.87), 7.155 (0.61), 7.383 (16.00), 7.620 (0.96), 7.704 (0.42), 7.712 (1.62), 7.719 (3.22), 7.726 (2.30), 7.734 (2.88), 7.741 (4.63), 7.746 (3.00), 7.749 (2.71), 7.754 (2.61), 7.762 (3.55), 7.769 (2.18), 7.774 (0.98), 7.776 (1.00), 7.789 (0.66), 7.797 (0.64), 7.880 (0.51), 7.885 (0.51), 7.896 (0.55), 7.907 (12.91), 7.912 (7.98), 7.919 (7.75), 7.922 (13.07), 7.933 (1.11), 7.948 (0.66), 7.956 (0.70), 8.004 (1.57), 8.017 (1.50), 8.100 (0.55), 8.124 (1.63), 8.135 (1.65), 8.147 (1.72), 8.157 (1.65), 8.170 (0.58), 8.179 (0.44), 8.259 (0.63), 8.269 (0.58), 8.281 (1.09), 8.287 (1.30), 8.292 (2.26), 8.300 (1.16), 8.313 (4.32), 8.321 (4.76), 8.327 (1.92), 8.335 (1.62), 8.350 (0.52), 8.376 (7.21), 8.383 (7.38), 8.690 (11.18), 8.694 (7.02), 8.701 (6.36), 8.706 (11.02), 10.731 (1.73).	

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
133	 2-{5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-[(пиридин-2-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.219 (15.66), 1.236 (16.00), 2.518 (2.05), 2.522 (1.29), 2.539 (0.43), 2.669 (0.55), 4.087 (0.42), 4.254 (0.67), 4.271 (1.69), 4.283 (8.19), 4.304 (1.26), 4.321 (0.58), 4.374 (7.01), 4.832 (1.17), 4.897 (0.46), 4.904 (2.08), 5.463 (1.24), 6.469 (7.17), 7.433 (0.77), 7.450 (1.04), 7.464 (0.83), 7.534 (1.48), 7.554 (1.59), 7.706 (0.80), 7.714 (0.89), 7.729 (1.25), 7.736 (1.50), 7.750 (1.03), 7.757 (1.26), 7.947 (0.80), 7.966 (1.72), 7.982 (1.09), 8.343 (0.72), 8.351 (0.72), 8.368 (3.39), 8.375 (3.48), 8.380 (1.79), 8.590 (1.47), 8.601 (1.48), 10.832 (0.45), 11.092 (1.81).	Промежуточное соединение 03-106 27% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.76 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 476 [M+H]⁺.

Пример 135

2-[2-*трет*-бутил-6-(2-гидроксиэтил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



5

2-{6-[2-(Бензилокси)этил]-2-*трет*-бутил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (710 мг, 1.33 ммоль) (Пример 34) растворяли в уксусной кислоте (10 мл) и добавляли Pd/C (10 %, 142 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере

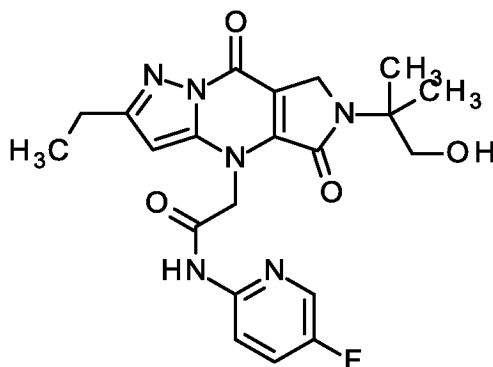
водорода в течение 24 ч, затем фильтровали через Целит[®], промывая с помощью ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и сушили в течение ночи в вакуумной печи с получением 660 мг (выход 96%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 11.07 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.06 - 7.88 (m, 1H), 7.83 - 7.69 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.55 - 5.38 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 1.31 (s, 9H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод А) R_t = 0.97 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 443.1 [M+H]⁺.

10 Пример 136

2-[2-этил-6-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



15 2-{6-[1-(Бензилокси)-2-метилпропан-2-ил]-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (30.0 мг, 56.3 мкмоль) (Пример 120) растворяли в метаноле (1 мл) и добавляли палладий на угле (5.99 мг, чистота 10 %, 5.63 мкмоль) и формиат аммония (35.5 мг, 563 мкмоль). Суспензию перемешивали при 100°C в течение 2 ч.

20 Добавляли дополнительный формиат аммония (17.8 мг, 282 мкмоль) и перемешивание продолжали при 100°C в течение 2 ч. После добавления другой порции формиата аммония (35.5 мг, 563 мкмоль) реакционную смесь выдерживали в течение еще 4 ч при 100°C. После фильтрования через целит фильтрат концентрировали в вакууме и оставшееся вещество растворяли в смеси

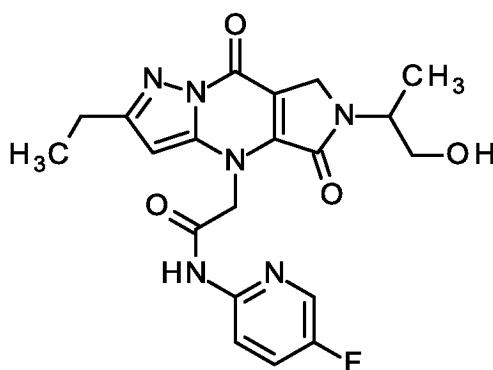
25 ацетонитрил/вода (7:3) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод F, градиент С) с получением 28 мг (выход >99%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.88 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 443 [M+H]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.40 (s, 6H), 2.63 - 2.74 (m, 2H), 3.62 (d, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.97 (t, 1H), 5.47 (br s, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.97 - 8.05 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.09 (s, 1H).

Пример 137

5 2-{2-этил-6-[($\pm$)-1-гидроксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



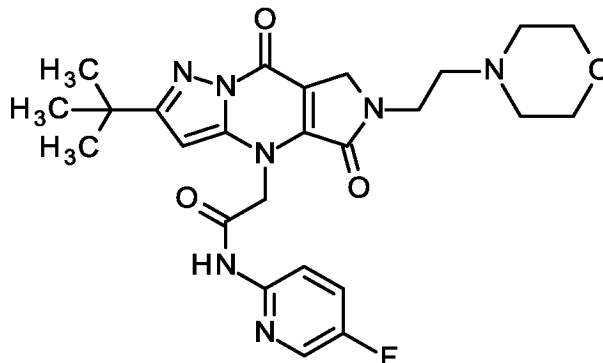
2-{6-[($\pm$)-1-(Бензилокси)пропан-2-ил]-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (45.0 мг, 86.8 мкмоль) (Пример 121) растворяли в метаноле (1 мл) и добавляли палладий на угле (9.23 мг, чистота 10 %, 8.68 мкмоль) и формиат аммония (82.1 мг, 1.30 ммоль), и полученную в результате суспензию перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После фильтрования реакционной смеси через целит, фильтрат выдерживали с другой порцией формиата аммония (54.7 мг, 868 мкмоль) и палладия на угле (9.23 мг, чистота 10 %, 8.68 мкмоль) в течение 3 ч при 100°C. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся вещество растворяли в смеси ацетонитрил/вода (7:3) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод F, градиент C) с получением 14.8 мг (выход 38 %) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.80 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 1.14 - 1.20 (m, 3H), 1.23 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 3.46 - 3.58 (m, 2H), 4.19 (br d, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.93 (t, 1H), 5.48 (br s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 1H), 8.01 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).

Пример 138

2-{2-*трет*-бутил-6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



5

2-[2-*Трет*-бутил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-6(7Н)-ил]этил трифторметансульфонат (52 мг, 0.09 ммоль) (Промежуточное соединение 06-02) растворяли в дихлорметане (1 мл) и к полученному в результате зеленому раствору добавляли морфолин (16 мкл, 0.18 ммоль), что приводило к изменению окрашивания с зеленого на оранжевое. После перемешивания в течение 15 мин при к.т., реакционную смесь промывали насыщ. раствором NaHCO_3 , пропускали через гидрофобную фритту, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюирование смесями дихлорметан – метанол, от 1:0 до 19:1). Вещество лиофилизировали с получением 20 мг (выход 41%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-розового твердого вещества.

10

15

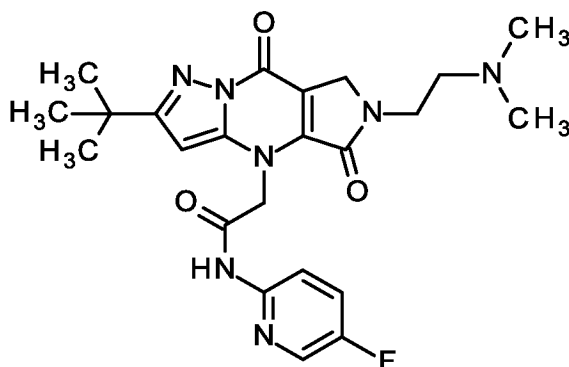
20

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 10.99 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.03 - 7.87 (m, 1H), 7.67 (ddd, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 4H), 2.47 (t, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 4H), 1.24 (s, 9H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 1.85 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 139

2-{2-*трет*-бутил-6-[2-(диметиламино)этил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



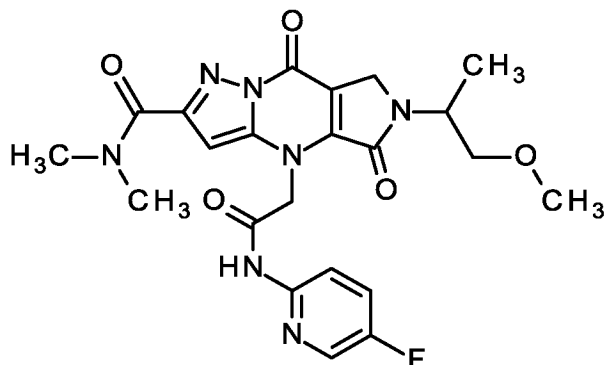
5 2-[2-*Трет*-бутил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-6(7Н)-ил]этил
трифторметансульфонат (52 мг, 0.09 ммоль) (Промежуточное соединение 06-02)
растворяли в дихлорметане (1 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0.04 мл,
0.23 ммоль) с последующим добавлением гидрохлорида диметиламина (8 мг, 0.10
10 ммоль; трижды подвергнут азеотропной перегонке с толуолом перед
использованием). Полученный в результате оранжевый раствор перемешивали в
течение 10 мин при к.т. и затем реакционную смесь промывали насыщ. водн.
раствором NaHCO₃, пропускали через гидрофобную фритту, концентрировали при
пониженном давлении и очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии
15 (силикагель, элюирование смесями дихлорметан – метанол, от 1:0 до 4:1).
Вещество лиофилизировали с получением 27 мг (выход 61%) указанного в
заголовке соединения в виде бледно-розового твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ [м.д.] 11.00 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.99 - 7.86 (m,
1H), 7.67 (ddd, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 2.79 -
20 2.52 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.24 (s, 9H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 1.81 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z =
470.2 [M+H]⁺.

Пример 140

4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(±)-1-метоксипропан-2-ил]-N,N-диметил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид



5

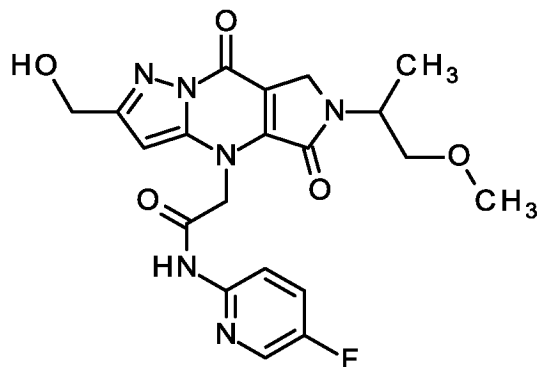
Фенил 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-(1-метоксипропан-2-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксилат (15 мг, 0.03 ммоль) (Промежуточное соединение 06-03) растворяли в безводном ацетонитриле (1 мл). Добавляли диметиламин (2 М в тетрагидрофуране, 0.07 мл, 0.14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Растворитель удаляли под ровной струей воздуха и остаток очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюирование смесями этилацетат-метанол, от 1:0 до 9:1) и лиофилизировали с получением 13 мг (выход 93 %) указанного в заголовке соединения в виде бледно-розового твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 11.10 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.51 - 4.30 (m, 3H), 3.57 (dd, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.21 (d, 3H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.10 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 486.2 [M+H]⁺.

Пример 141

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-(гидроксиметил)-6-[(±)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетамид



5

Фенил 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-(1-метоксипропан-2-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксилат (40 мг, 0.05 ммоль, чистота 70%) (Промежуточное соединение 06-03) растворяли в безводном тетрагидрофуране (1 мл) и раствор охлаждали до 0 °С. Затем добавляли NaBH₄ (3 мг, 0.07 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до к.т. и затем перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли под ровной струей воздуха и остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (дважды) и объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюирование смесями этилацетат-метанол, от 1:0 до 4:1). Полученное в результате стеклообразное твердое вещество лиофилизировали с получением 4 мг (выход 15 %) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

10

15

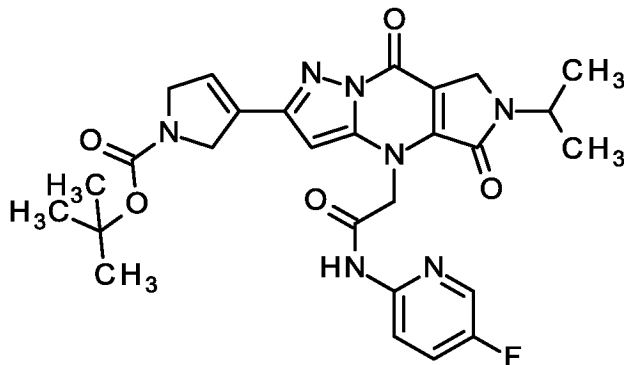
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 11.04 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.66 (ddd, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.31 (t, 1H), 4.47 (d, 2H), 4.40 - 4.21 (m, 3H), 3.49 (dd, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.13 (d, 3H).

20

ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 1.87 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 445.1 [M+H]⁺.

Пример 142

трет-бутил 3-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилат



5

К раствору 2-[2-бром-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (2.0 г, 4.3 ммоль) (Пример 75) в смеси диоксан/вода (12 мл, об.:об. = 5:1) добавляли K_2CO_3 (1.17 г, 8.48 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (326 мг, 0.4 ммоль) и *трет*-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-пиррол-1(5Н)-карбоксилат (1.5 г, 5.08 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 60 °С в течение 40 мин в атмосфере азота. После охлаждения до к.т. добавляли воду, и полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (об.:об. = 1: 1) с получением 1.5 г (выход 62%) продукта в виде желтого твердого вещества.

15

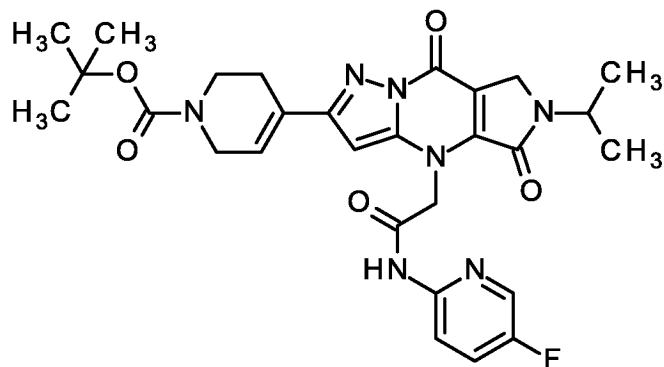
^1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 1.44 (s, 9H), 4.23 - 4.30 (m, 3H), 4.32 - 4.39 (m, 4H), 5.49 (br s, 2H), 6.48 - 6.50 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.70 - 7.76 (m, 1H), 7.99 - 8.01 (m, 1H), 8.37 - 8.38 (m, 1H), 11.14 (br s, 1H).

20

ЖХ-МС (Аналитический Метод N, 0-1.25 мин 10-95% B, 1.25-1.75 мин 95% B): R_t = 1.59 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 552 $[M+H]^+$.

Пример 143

трет-бутил 4-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат



5

К раствору 2-[2-бром-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (2 г, 4.3 ммоль) (Пример 75) в смеси диоксан/вода (10 мл, об.:об. = 1:1) добавляли *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (1.87 г, 6.1 ммоль), K₂CO₃ (1.19 г, 8.7 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (326 мг, 0.43 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч в атмосфере азота. После охлаждения до к.т. добавляли воду, и полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением 1.6 г (сырого) продукта в виде коричневого твердого вещества. Его непосредственно использовали без дополнительной очистки на следующей стадии, при гидрировании до Примера 140.

15

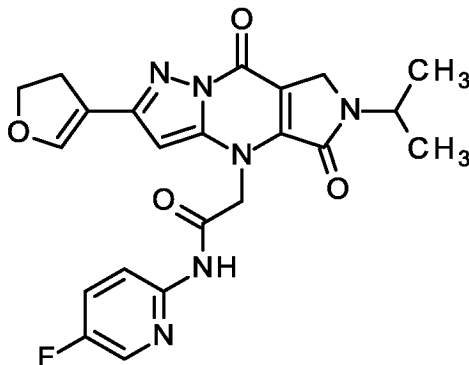
20

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ [м.д.] = 1.31 (d, 6H), 1.48 (s, 9H), 2.65 - 2.66 (m, 2H), 3.62 - 3.63 (m, 2H), 4.08 - 4.09 (m, 2H), 4.42 - 4.49 (m, 3H), 5.57 (br s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 1H), 8.04 - 8.09 (m, 1H), 8.21 (br, 1H)

ЖХ-МС (Аналитический Метод N, 0-2.1 мин 10-95% B, 2.1-2.7 мин 95% B): R_t = 1.60 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 566 [M+H]⁺.

Пример 144

2-[2-(4,5-дигидрофуран-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



5

К дегазированной смеси 2-[2-бром-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (230 мг, 496 мкмоль) (Пример 75) и 2-(4,5-дигидрофуран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (122 мг, 621 мкмоль) в смеси диоксан/вода (1:1, 2 мл) добавляли карбонат калия (137 мг, 0,993 мкмоль) и хлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (36.3 мг, 49.6 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь повторно обрабатывали хлоридом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (36.3 мг, 49.6 мкмоль) и нагревали в течение еще 2 ч, затем разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенную органику сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Вещество повторно подвергали упомянутым условиям реакции и нагревали в течение еще 1 ч, при этом ЖХ-МС показывала полное превращение. Реакционную смесь обрабатывали, как описано выше. Сырое вещество очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюирование смесями гептаны - ацетон, от 4:1 до 1:4), чистые фракции объединяли и концентрировали. Вещество дополнительно очищали с помощью растирания с диэтиловым эфиром, осадок собирали с помощью вакуумного фильтрования и сушили в вакууме с получением 48 мг (выход 21 %) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

20

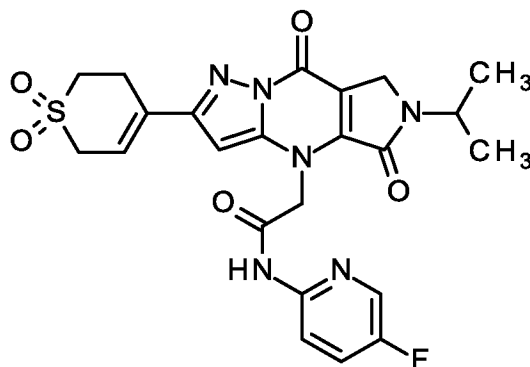
25

¹H-ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.33 (d, 6H), 3.15 (td, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.50 - 4.71 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 8.16 (d, 2H), 9.13 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод D) $R_t = 3.94$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 453 [M+H]^+$.

Пример 145

2-[2-(1,1-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-1лямбда⁶-тиопиран-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



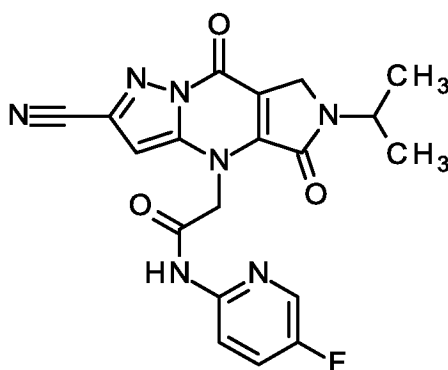
К раствору 2-[2-бром-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (70.0 мг, 151 мкмоль) (Пример 75) в 1,4-диоксане (1.2 мл, 14 ммоль) и воде (300 мкл, 17 ммоль) добавляли карбонат калия (50.1 мг, 363 мкмоль), хлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (11.1 мг, 15.1 мкмоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-1лямбда⁶-тиопиран-1,1(2Н)-дион (78.0 мг, 302 мкмоль). Пробирку продували азотом, закупоривали и нагревали до 60°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через набитый целитом фильтр и фильтрат упаривали досуха. Остаток растворяли в диметилсульфоксиде (2.5 мл), фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод F, градиент С). Фракции, содержащие продукт, объединяли и ацетонитрил упаривали при пониженном давлении. Водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили с помощью гидрофобного фильтра. Фильтрат упаривали досуха. Остаток растворяли в этилацетате (2 мл) и к раствору добавляли диэтиловый эфир (15 мл). Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью вакуумного фильтрования, промывали небольшим количеством диэтилового эфира и сушили на воздухе с получением 59 мг (выход 75%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод H): $R_t = 0.88$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 515 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 3.06 - 3.16 (m, 2H), 3.34 - 3.40 (m, 2H), 3.96 (br d, 2H), 4.30 (hept, 1H), 4.39 (s, 2H), 5.49 (br s, 2H), 6.43 (t, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.13 (s, 1H).

Пример 146

5 2-[2-циано-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

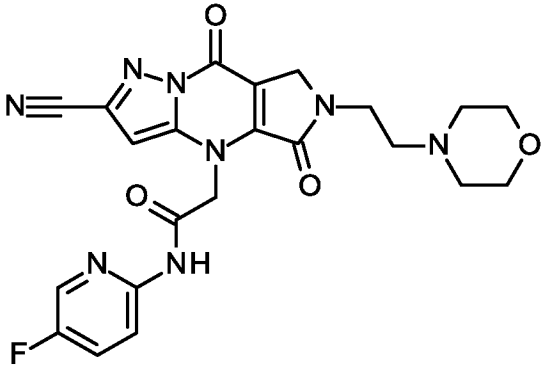
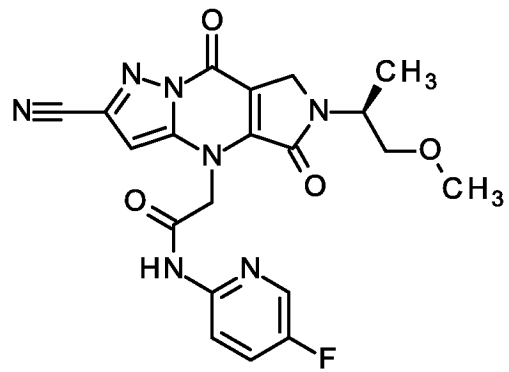


2-[2-Бром-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (60.0 мг, 130
10 мкмоль) (Пример 75), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5.93 мг, 6.48 мкмоль), цинковую пыль (2.12 мг, 32.4 мкмоль), цианид цинка (16.7 мг, 142 мкмоль) и DPPF (7.18 мг, 13.0 мкмоль) растворяли в безводном N,N-диметилацетамиде (1.0 мл, 11 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали микроволновым облучением при 120 °С в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. реакцию смесь гасили водой. Раствор
15 фильтровали, концентрировали, остаток растворяли в ацетонитриле и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод F, градиент C) с получением 6.3 мг (выход 12 %) конечного продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 1.20 - 1.27 (m, 6H), 4.22 - 4.35 (m, 1H), 4.39 - 4.48 (m, 2H), 5.38 - 5.64 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H),
20 8.33 - 8.40 (m, 1H), 11.09 - 11.20 (m, 1H).

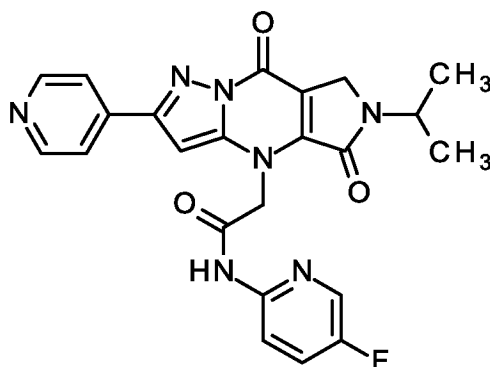
ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.95 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

По аналогии с методикой, описанной для Примера 146, следующие примеры получали с использованием подходящих бромидов в качестве исходных веществ.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
147	 2-{2-циано-6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 2.35 – 2.45 (m, 4H), 2.53 – 2.59 (m, 2H), 3.45 – 3.55 (m, 4H), 3.64 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.13 (s, 1H).	Пример 75 18% ЖХ-МС (Аналитический Метод D): R_t = 2.80 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 481 [M+H]⁺.
148	 2-{2-циано-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 9.07 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.41 (d, 2H), 4.63 (q, 1H), 4.58 – 4.41 (m, 2H), 3.54 (d, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.35 (d, 3H).	Промежуточное соединение 06-07 26% ЖХ-МС (Аналитический Метод D): R_t = 3.65 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 440.05 [M+H]⁺.

Пример 149

2-[5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-(пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

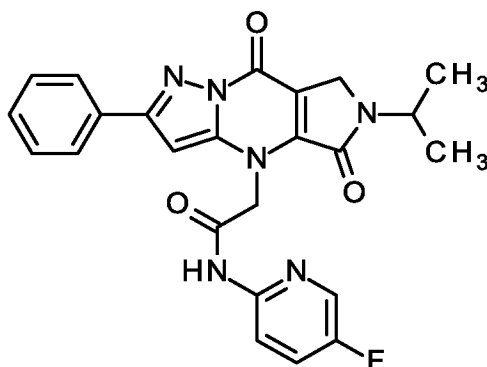


- 5 2-[2-Бром-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-
а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (60.0 мг, 130
мкмоль) (Пример 75) и пиридин-4-илбороновую кислоту (22.3 мг, 181 мкмоль)
растворяли в сухом 1,4-диоксане (1.0 мл, 12 ммоль). Последовательно добавляли
K₂CO₃ (35.8 мг, 259 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (9.48 мг, 13.0 мкмоль) и воду (100 мкл).
- 10 Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь
охлаждали до к.т. и фильтровали с помощью шприцевого фильтра. Фильтрат
упаривали, остаток растворяли в смеси ацетонитрил/вода (7:3) и очищали с
помощью препаративной ВЭЖХ (Метод Е, градиент В) с получением 9 мг (выход
14 %) указанного в заголовке соединения.
- 15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 4.31 (hep, 1H), 4.44 (s, 2H),
5.55 (br s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.02 (br d, 1H), 8.39 (d, 1H),
8.67 - 8.73 (m, 2H), 11.19 (s, 1H)

ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.80 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z =
462 [M+H]⁺.

Пример 150

2-[5,8-диоксо-2-фенил-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



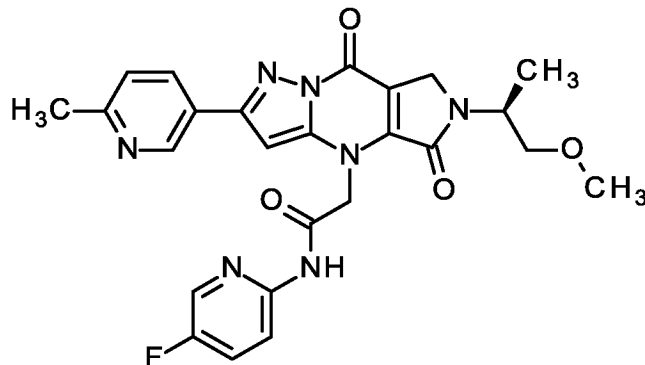
- 5 2-[2-Бром-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (75.0 мг, 162 мкмоль) (Пример 75) и фенилбороновую кислоту (29.6 мг, 243 мкмоль) растворяли в 1,4-диоксане (1.0 мл, 12 ммоль). Последовательно добавляли твердый K_2CO_3 (44.7 мг, 324 мкмоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (11.8 мг, 16.2 мкмоль) и воду (500 мкл).
- 10 Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод F, градиент C). Фракции, содержащие продукт, собирали и ацетонитрил удаляли при пониженном давлении. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы промывали солевым раствором. Органику упаривали и остаток
- 15 кристаллизовали с гексаном. Собранное твердое вещество сушили в вакууме с получением 41 мг (выход 55 %) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 4.26 - 4.35 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.54 (br s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 1H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.74 (td, 1H), 7.95 - 8.00 (m, 2H), 8.00 - 8.07 (m, 1H), 8.39 (d, 1H), 11.16 (s, 1H).

- 20 ЖХ-МС (Аналитический Метод H): R_t = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 461 $[M+H]^+$.

Пример 151

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(6-метилпиридин-3-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид



5

В запаянную трубку загружали 2-{2-бром-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (100 мг, 0.20 ммоль) (Промежуточное соединение 06-07), (6-метилпиридин-3-ил)бороновую кислоту (97 мг, 0.71 ммоль) и K₂CO₃ (140 мг, 1.01 ммоль) в смеси ТГФ:вода (6:4 об.:об.; 3 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (37 мг, 0.05 ммоль) и раствор перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором NaCl. Органический слой удаляли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Оставшееся вещество растворяли в смеси ацетонитрил/вода (7:3) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод В) с получением 22 мг (выход 21 %) указанного в заголовке соединения.

15

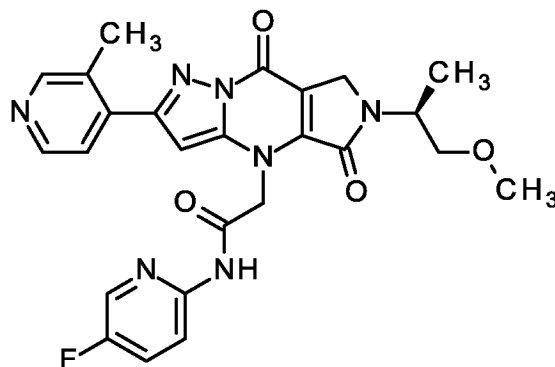
¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ [м.д.] 1.34 (d, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.55 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.51 - 4.57 (m, 1H), 5.54 - 5.77 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.56 (ddd, 1H), 8.05 - 8.13 (m, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 9.02 (d, 1H).

20

ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 3.14 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 506 [M+H]⁺.

Пример 152

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(3-метилпиридин-4-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид



5

В запаянную трубку загружали 2-{2-бром-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (100 мг, 0.20 ммоль) (Промежуточное соединение 06-07), (3-метилпиридин-4-ил)бороновую кислоту (97 мг, 0.71 ммоль) и K_2CO_3 (140 мг, 1.01 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:вода (6:4 об.:об.; 3 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (37 мг, 0.05 ммоль) и раствор перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором $NaCl$. Органический слой удаляли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Оставшееся вещество растворяли в смеси ацетонитрил/вода (7:3) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод В) с получением 16.6 мг (выход 16%) указанного в заголовке соединения.

15

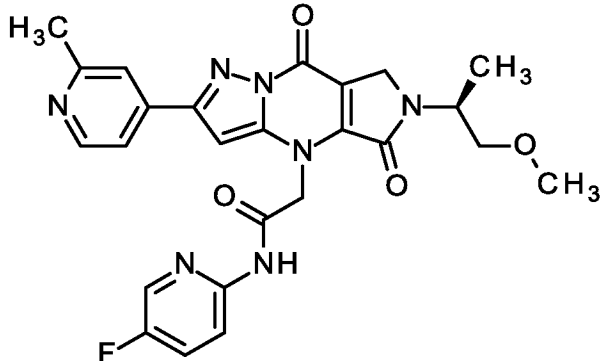
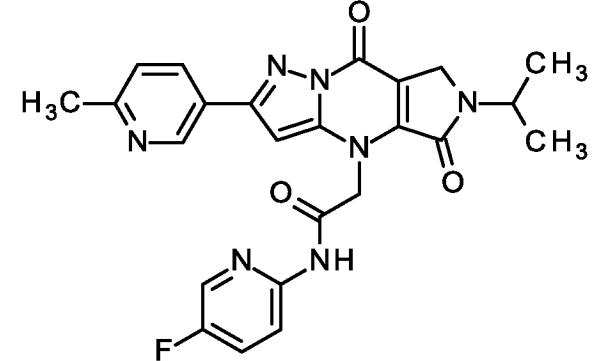
^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ [м.д.]: 1.35 (d, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.56 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.52 - 4.59 (m, 1H), 5.58 - 5.79 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.58 (ddd, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.04 - 8.13 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.52 (s, 1H).

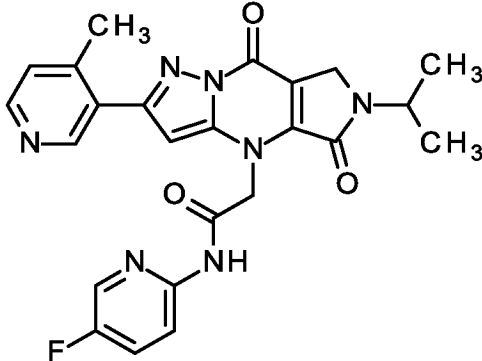
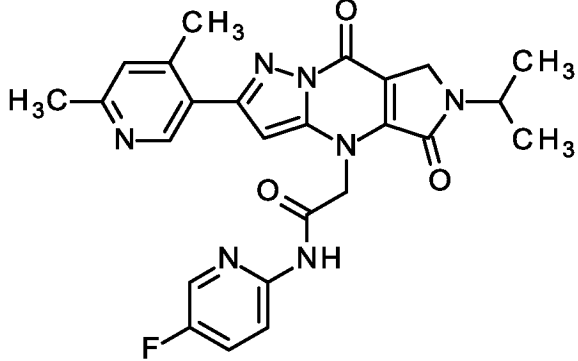
20

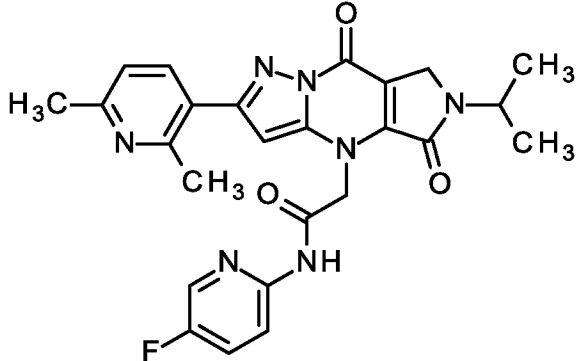
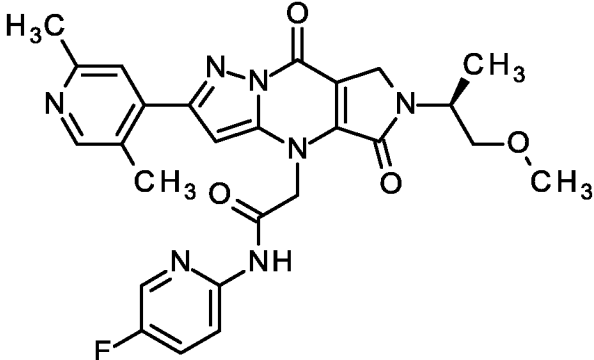
ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 3.12 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 506 $[M+H]^+$.

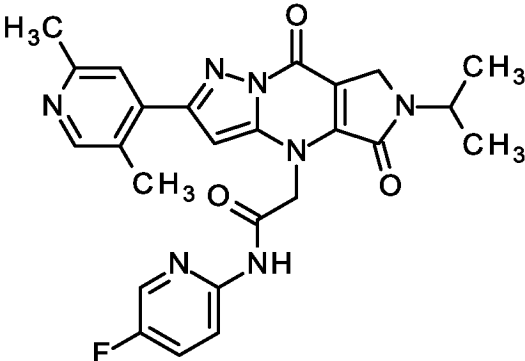
По аналогии с методикой, описанной для Примера 152, следующие примеры получали с использованием подходящих бромидов и пиридинбороновых кислот/сложных эфиров в качестве исходных веществ.

25

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
153	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (d, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.45 (dd, 1H), 3.57 (dd, 1H), 4.30 – 4.43 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.67 – 7.78 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 11.18 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-07 16% ЖХ-МС (Аналитический Метод D): R_t = 2.96 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 506.10 [M+H]⁺.
154	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(6-метилпиридин-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.26 (d, 6H), 2.53 (s, 3H), 4.32 (hept, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.94 – 8.08 (m, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 9.02 (d, 1H), 11.17 (s, 1H).	Пример 75 27% ЖХ-МС (Аналитический Метод D): R_t = 3.28 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 476.1 [M+H]⁺.

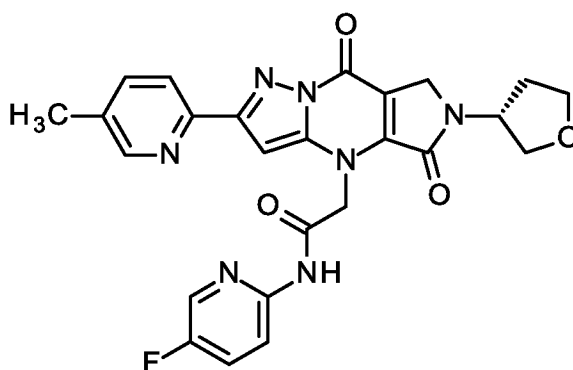
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
155	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(4-метилпиридин-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (d, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.45 (dd, 1H), 3.57 (dd, 1H), 4.30 – 4.43 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.67 – 7.78 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 11.18 (s, 1H).	Пример 75 38% ЖХ-МС (Аналитический Метод D): R_t = 2.96 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 506.10 [M+H]⁺.
156	 2-[2-(4,6-диметилпиридин-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.35 (d, 6H), 2.53 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.61 (hept, 1H), 5.44 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.67 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).	Пример 75 14% ЖХ-МС (Аналитический Метод D): R_t = 3.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 490 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
157	 2-[2-(2,6-диметилпиридин-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ 1.34 (d, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.52 – 4.70 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.41 (ddd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.14 (d, 2H), 9.25 (s, 1H).	Пример 75 64% ЖХ-МС (Аналитический Метод D): R_t = 2.94 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = m/z = 490 [M+H]⁺.
158	 2-{2-(2,5-диметилпиридин-4-ил)-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 1.35 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.54 (d, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.62 – 4.69 (m, 1H), 5.31 – 5.44 (m, 1H), 5.44 – 5.59 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.41 (ddd, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.06 – 8.21 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.35 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-07 64% ЖХ-МС (Аналитический Метод D): R_t = 1.72; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 520 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
159	 2-[2-(2,5-диметилпиридин-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 1.36 (d, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.56 – 4.69 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.43 (ddd, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).	Пример 75 18% ЖХ-МС (Аналитический Метод D): R_t = 3.03 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 490 [M+H]⁺.

Пример 160

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-(5-метилпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-6-[(3R)-оксолан-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетамид



Смесь 2-{2-бром-5,8-диоксо-6-[(3R)-оксолан-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (180 мг, 366 мкмоль) (Промежуточное соединение 06-11), 5-метил-2-(трибутилстаннил)пиридина (224 мг, 586 мкмоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (29.6 мг, 25.6 мкмоль) и толуола (3.5 мл) под азотом подвергали микроволновому облучению при 120 °С в течение 2 часов. После охлаждения добавляли KF на целите (250 мг), и реакционную смесь

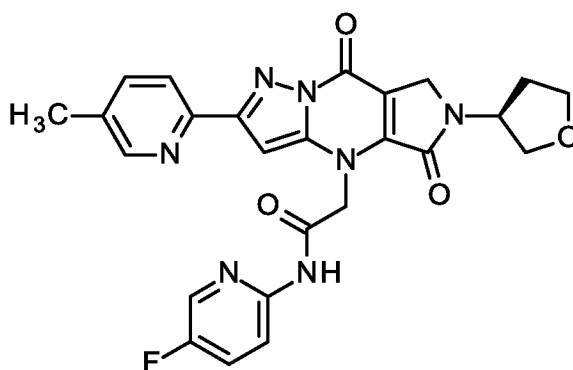
перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через целит, промывая этилацетатом с последующим промыванием смесью дихлорметан/метанол, и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюирование смесями гептаны-этилацетат-метанол, от 3:1:0 до 0:1:0 до 0:4:1). Фракции, содержащие продукт, концентрировали и остаток дополнительно очищали с помощью растирания с MeCN с получением 27.3 мг (выход 14%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 2.02 - 2.12 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.40 - 2.47 (m, 1H), 3.81 - 3.89 (m, 2H), 3.93 (dd, 1H), 4.10 - 4.17 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.08 - 8.18 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.70 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.25 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 161

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-(5-метилпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-6-[(3S)-оксолан-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид



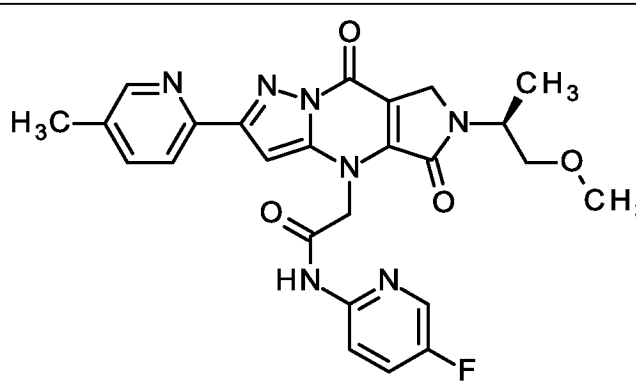
Смесь 2-{2-бром-5,8-диоксо-6-[(3S)-оксолан-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (250 мг, 509 мкмоль) (Промежуточное соединение 06-12), 5-метил-2-(трибутилстаннил)пиридина (311 мг, 814 мкмоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (41 мг, 35.6 мкмоль) и толуола (5 мл) под азотом нагревали до 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали тетракис(трифенилфосфин)палладием(0) (41 мг, 35.6 мкмоль) и подвергали микроволновому облучению при 120 °C в течение 1 часа. После охлаждения добавляли KF на целите (250 мг), и реакционную смесь перемешивали

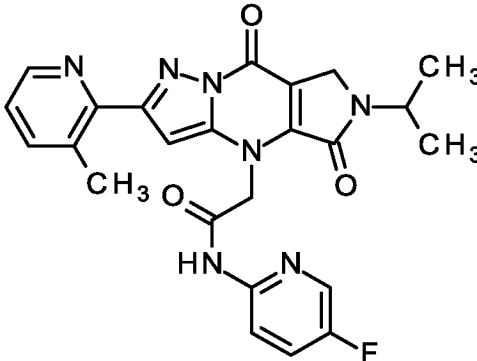
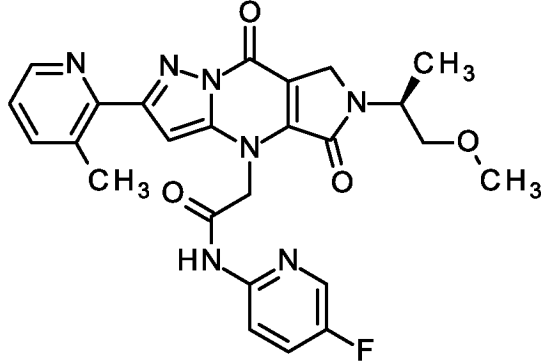
в течение 1 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через целит, промывая этилацетатом, с последующим промыванием смесью метанол/дихлорметан, и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью Biotage Isolera™ хроматографии (силикагель, элюирование смесями гептаны-этилацетат-метанол, от 3:1:0 до 0:1:0 до 0:4:1). Фракции, содержащие продукт, концентрировали, и остаток дополнительный очищали с помощью растирания с MeCN с получением 45.6 мг (выход 17%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

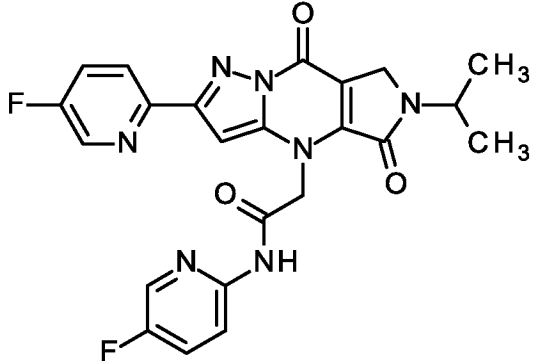
¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 2.02 - 2.11 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.39 - 2.48 (m, 1H), 3.82 - 3.89 (m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 4.10 - 4.18 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.98 - 5.05 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.08 - 8.16 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.78 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.25 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 504 [M+H]⁺.

По аналогии с методикой, описанной для Примеров 160 и 161, следующие примеры получали с использованием подходящих бромидов и пиридилстаннанов в качестве исходных веществ.

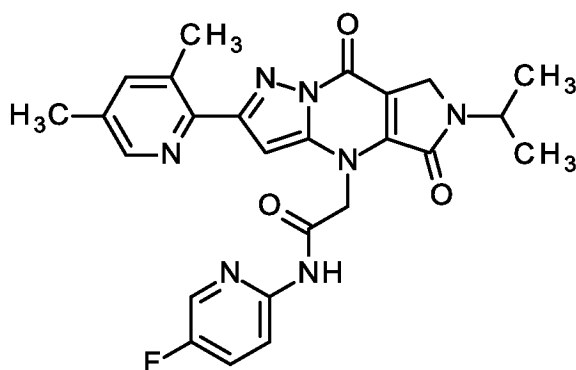
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
162	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(5-метилпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.20 (d, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.39 - 3.47 (m, 1H), 3.52 - 3.60 (m, 1H), 4.25 - 4.53 (m, 3H), 5.61 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.66 - 7.80 (m, 2H), 7.93 - 8.09 (m, 2H), 8.34 - 8.39 (m, 1H), 8.46 - 8.50 (m, 1H), 11.14 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-07 33% ЖХ-МС (Аналитический Метод F): R_t = 2.51 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 506.2 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
163	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(3-метилпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.26 (d, 6H), 2.72 (s, 3H), 4.24 – 4.37 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.35 (dd, Гц, 1H), 7.70 – 7.76 (m, 1H), 7.76 – 7.79 (m, 1H), 7.95 – 8.08 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.47 – 8.54 (m, 1H), 11.13 (s, 1H).	Пример 75 14% ЖХ-МС (Аналитический Метод F): R_t = 2.28 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 476.2 [M+H]⁺.
164	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(3-метилпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1.22 (d, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.45 (dd, 1H), 3.58 (dd, 1H), 4.29 – 4.52 (m, 3H), 5.62 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.69 – 7.82 (m, 2H), 7.94 – 8.09 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.48 – 8.54 (m, 1H), 11.14 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-07 15% ЖХ-МС (Аналитический Метод F): R_t = 2.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 506.3 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
165	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(5-фторпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 1.37 (d, 6H), 4.44 (s, 2H), 4.55 – 4.69 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.40 – 7.47 (m, 1H), 7.50 – 7.57 (m, 1H), 8.11 – 8.23 (m, 2H), 8.43 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.95 (s, 1H).	Пример 75 22% ЖХ-МС (Аналитический Метод F): R_t = 2.84 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 480 [M+H]⁺.

Пример 166

2-[2-(3,5-диметилпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



Смесь 2-бром-3,5-диметилпиридина (64 мг, 345 мкмоль) и гексаметилдиолова (72 мкл, 350 мкмоль) в 1,4-диоксане (3 мл) дегазировали потоком азота и затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (12 мг, 10.8 мкмоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при 110 °С в течение 2 ч. Добавляли 2-[2-бром-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (100 мг, 216 мкмоль) (Пример 75), и реакцию облучали при 110°С в

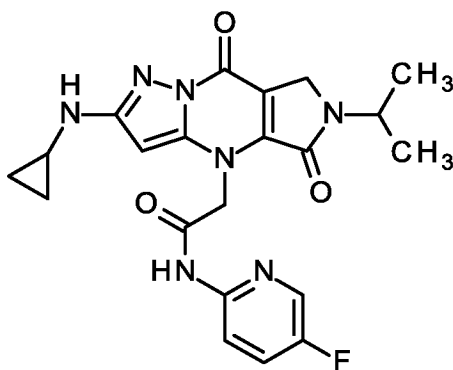
течение еще 2 ч. Добавляли KF и целит (смесь 1:1, 250 мг), раствор перемешивали в течение одного часа и затем фильтровали, промывая смесью этилацетат/метанол, и концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь вносили в толуол (3 мл) и дегазировали потоком N₂ в течение 5 мин. Добавляли
 5 тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (12 мг, 10.8 мкмоль), реакционную смесь облучали при 120°C в микроволновой печи в течение 1 ч, и затем облучение повторяли до завершения превращения. Добавляли KF и целит (смесь 1:1, 250 мг), и раствор перемешивали в течение одного часа и затем фильтровали, промывая смесью этилацетат/метанол, и концентрировали при пониженном давлении. Сырое
 10 вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, затем дополнительно очищали с помощью растирания с MeCN с получением 27.7 мг (выход 26%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 1.34 (d, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.51 - 4.64 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 2H),
 15 8.09 - 8.17 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 2.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 490 [M+H]⁺.

Пример 167

2-[2-(циклопропиламино)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-
 20 пиазоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



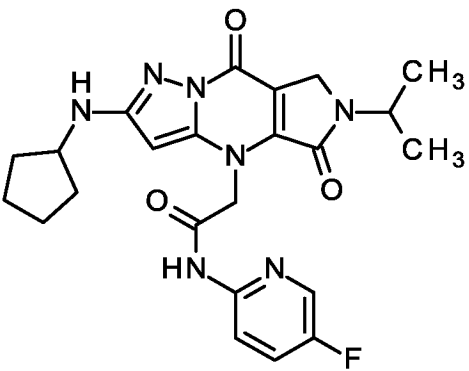
К суспензии 2-[2-бром-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-
 пиазоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида
 (200 мг, 432 мкмоль) (Пример 75), BrettPhos-G3 (39.1 мг, 43.2 мкмоль), tBu-
 25 BrettPhos (20.9 мг, 43.2 мкмоль) и LiCl (220 мг, 5.18 ммоль) в сухом 1,4-диоксане
 (2.0 мл, 23 ммоль) добавляли циклопропанамин (60 мкл, 860 мкмоль). Смесь продували азотом и добавляли раствор LiHMDS (2.2 мл, 1.0 М, 2.2 ммоль) в тетрагидрофуране. Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 80 °C. Смесь

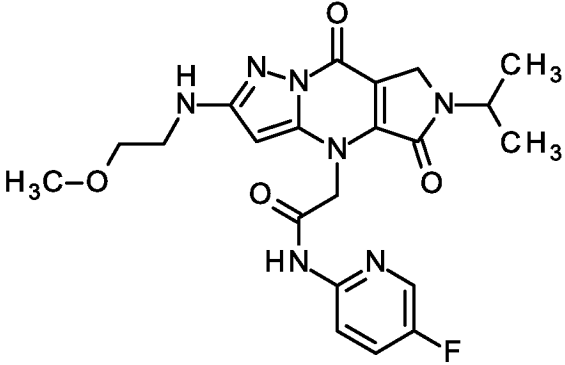
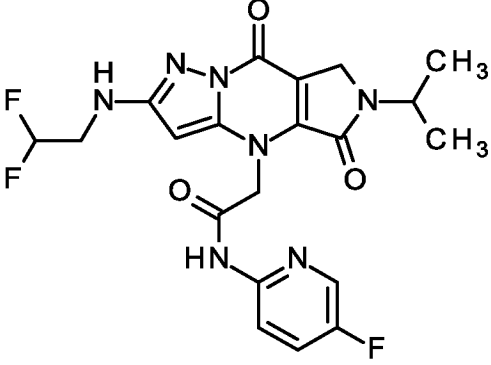
гасили 1М водным раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили на гидрофобном фильтре и концентрировали. Остаток растворяли в диметилсульфоксиде и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод F, градиент C). Фракции, содержащие ацетонитрильный продукт, упаривали при пониженном давлении. Водный раствор экстрагировали этилацетатом; органику промывали солевым раствором, фильтровали на гидрофобном фильтре и концентрировали. Остаток растворяли в нескольких каплях этилацетата. К раствору добавляли 50 мл диэтилового эфира и образовавшееся твердое вещество собирали путем фильтрования с получением 22 мг (выход 11 %) указанного в заголовке соединения.

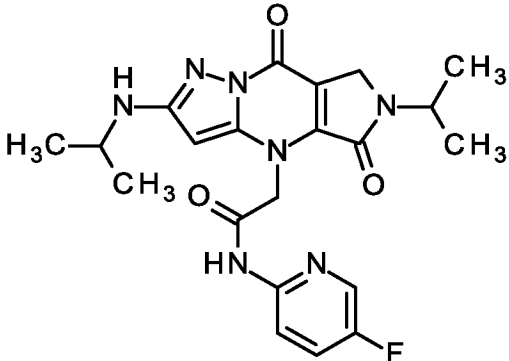
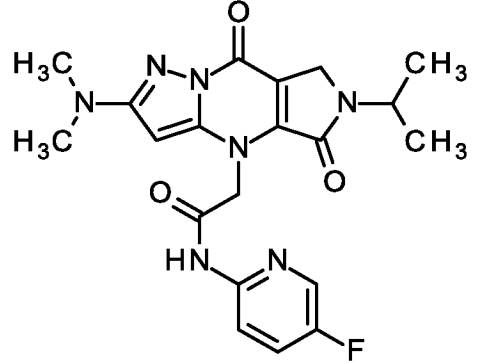
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 0.36 - 0.43 (m, 2H), 0.60 - 0.66 (m, 2H), 1.22 (d, 6H), 4.23 - 4.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 5.42 (br s, 2H), 5.78 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.74 (td, 3.04 Гц, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.09 (s, 1H)

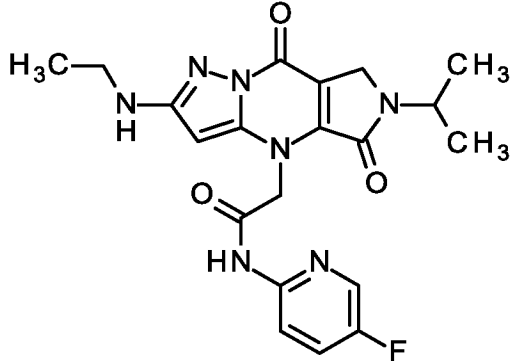
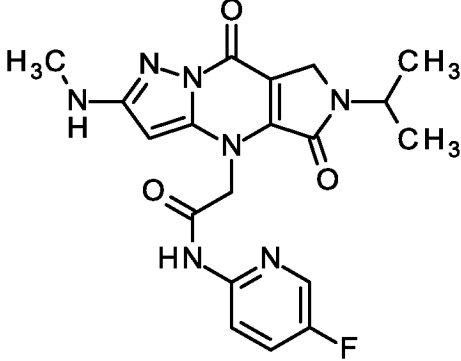
ЖХ-МС (Аналитический Метод H): R_t = 0.91 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

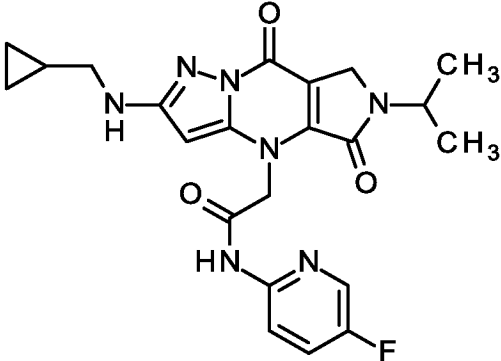
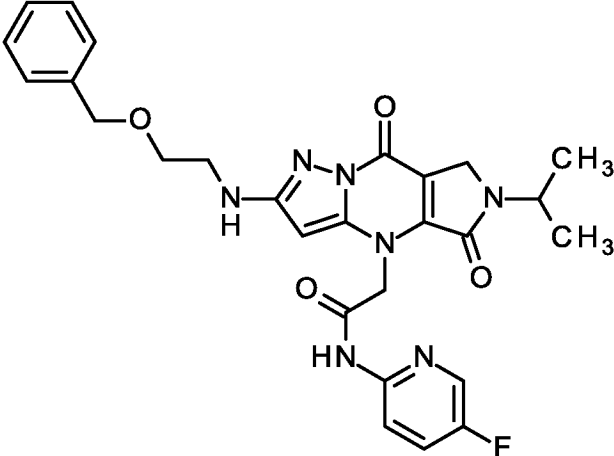
По аналогии с методикой, описанной для Примера 167, следующие примеры получали с использованием подходящих бромидов и аминов в качестве исходных веществ.

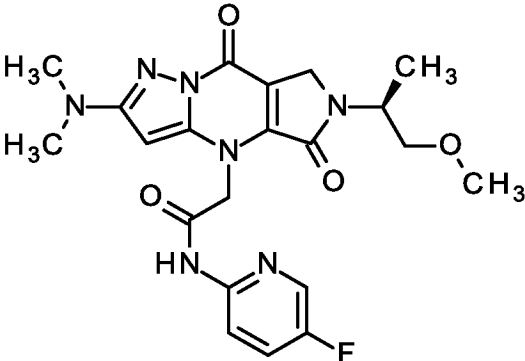
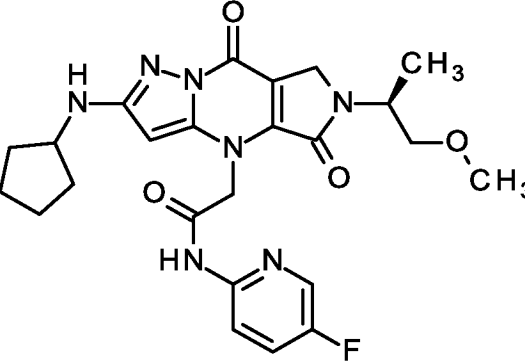
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ^1H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
168	 2-[2-(циклопентиламино)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.22 (d, 6H), 1.39 - 1.46 (m, 2H), 1.48 - 1.56 (m, 2H), 1.60 - 1.70 (m, 2H), 1.86 - 1.92 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 4.25 - 4.29 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 5.39 (br s, 2H), 5.62 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 7.75 (td, 1H), 7.95 - 8.08 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).	Пример 75 50 % ЖХ-МС (Аналитический Метод H): R_t = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

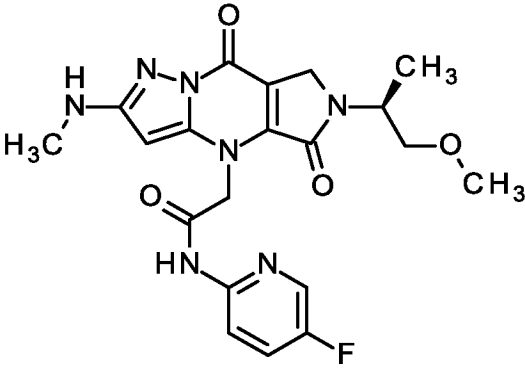
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
169	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-[(2-метоксиэтил)амино]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (d, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.27 - 3.33 (m, 2H), 3.43 - 3.48 (m, 2H), 4.24 - 4.33 (m, 3H), 5.39 (br s, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.26 (t, 1H), 7.75 (ddd, 1H), 7.92 - 8.10 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.10 (br s, 1H).	Пример 75 24 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 458 [M+H]⁺.
170	 2-{2-[(2,2-дифторэтил)амино]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (d, 6H), 3.52 - 3.64 (m, 2H), 4.23 - 4.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 5.41 (br s, 2H), 5.76 (s, 1H), 6.12 (tt, 1H), 6.68 (t, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.01 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).	Пример 75 13 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 464 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
171	 2-[5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-(пропан-2-иламино)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.14 (d, 6H), 1.22 (d, 6H), 3.65 - 3.74 (m, 1H), 4.23 - 4.29 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 5.39 (br s, 2H), 5.61 (s, 1H), 6.04 (d, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 1H), 8.01 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.09 (s, 1H).	Пример 75 11 % ЖХ-МС (Аналитический Метод H): R_t = 0.96 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 442 [M+H]⁺.
172	 2-[2-(диметиламино)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (d, 6H), 2.89 (s, 6H), 4.23 - 4.30 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 5.29 - 5.45 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 8.01 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.07 (s, 1H).	Пример 75 12 % ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.91 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 428 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
173	 2-[2-(этиламино)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.13 (t, 3H), 1.22 (d, 6H), 3.10 - 3.21 (m, 2H), 4.22 - 4.28 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 5.39 (br s, 2H), 5.65 (s, 1H), 6.15 (t, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 8.01 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.09 (br s, 1H).	Пример 75 28 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.89 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 428 [M+H]⁺.
174	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(метиламино)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (d, 6H), 2.74 (d, 3H), 4.24 - 4.29 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 5.39 (br s, 2H), 5.68 (s, 1H), 6.12 (q, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 7.94 - 8.07 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.08 (s, 1H).	Пример 75 17 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.82 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 414 [M+H]⁺.

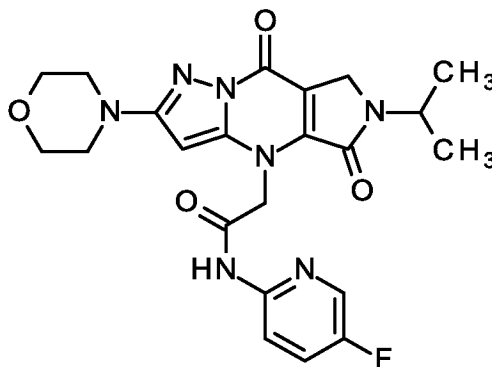
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
175	 2-{2-[(циклопропилметил)амино]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпирдин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 0.15 - 0.22 (m, 2H), 0.38 - 0.44 (m, 2H), 0.97 - 1.10 (m, 1H), 1.22 (d, 6H), 3.01 (t, 2H), 4.23 - 4.28 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 5.40 (br s, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.28 (t, 1H), 7.68 - 7.80 (m, 1H), 8.01 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).	Пример 75 25 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.98 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454 [M+H]⁺.
176	 2-[2-{[2-(бензилокси)этил]амино}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпирдин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (d, 6H), 3.37 (q, 2H), 3.54 - 3.60 (m, 2H), 4.23 - 4.33 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 5.33 - 5.46 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 6.30 (t, 1H), 7.23 - 7.35 (m, 5H), 7.74 (td, 1H), 8.01 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).	Пример 75 45 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 534 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
177	 2-{2-(диметиламино)-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.32 (d, 3H), 3.03 (s, 6H), 3.34 (s, 3H), 3.48 – 3.55 (m, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.55 – 4.68 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.23 – 5.41 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 7.38 – 7.45 (m, 1H), 8.10 – 8.19 (m, 2H), 9.30 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-07 4% ЖХ-МС (Аналитический Метод D): R_t = 3.59 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 458.1 [M+H]⁺.
178	 2-{2-(циклопентиламино)-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 1.32 (d, 3H), 1.42 – 1.53 (m, 2H), 1.59 – 1.65 (m, 2H), 1.67 – 1.78 (m, 2H), 1.98 – 2.08 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.49 – 3.55 (m, 2H), 3.92 – 4.03 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.57 – 4.67 (m, 1H), 5.10 – 5.21 (m, 1H), 5.23 – 5.42 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 8.14 (d, 2H), 9.25 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-07 65% ЖХ-МС (Аналитический Метод D): R_t = 3.72 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 498 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
179	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(метиламино)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1.18 (d, 3H), 2.75 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.42 (dd, 1H), 3.53 (dd, 1H), 4.19 – 4.41 (m, 3H), 5.39 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.11 (q, 1H), 7.65 – 7.81 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.07 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-07 7% ЖХ-МС (Аналитический Метод F): R_t = 2.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 444.3 [M+H]⁺.

Пример 180

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(морфолин-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид



5

К суспензии 2-[2-бром-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (50.0 мг, 108 мкмоль) (Пример 75), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (8.38 мг, 10.8 мкмоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенила (5.04 мг, 10.8 мкмоль) и бис(триметилсилил)амида лития (540 мкл, 1.0 М, 540 мкмоль) в сухом 1,4-диоксане (750 мкл, 8.8 ммоль) добавляли хлорид лития (54.9 мг, 1.30 ммоль) и морфолин (19 мкл, 220 мкмоль). Смесь продували азотом и нагревали в

10

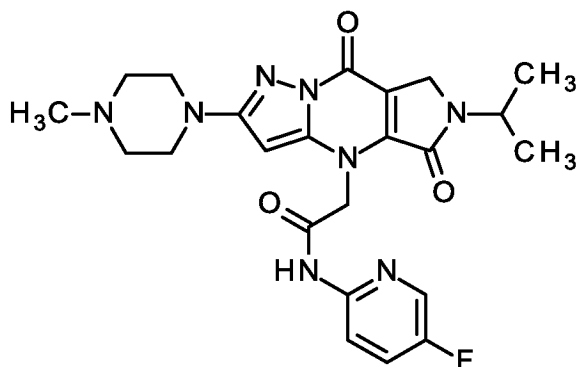
течение 90 мин при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1 М водный раствор хлороводорода. Раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили с помощью гидрофобного фильтра и концентрировали. Оставшееся вещество растворяли в диметилсульфоксиде (2 мл) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод D) с получением 2.0 мг (выход 3%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод J): $R_t = 0.85$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 470 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 1.22 (d, 6H), 3.21 - 3.27 (m, 4H), 3.66 - 3.72 (m, 4H), 4.22 - 4.31 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 5.29 - 5.52 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 1H), 7.94 - 8.08 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.09 (br s, 1H).

Пример 181

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]ацетамид



К суспензии 2-[2-бром-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (50.0 мг, 108 мкмоль) (Пример 75), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (8.38 мг, 10.8 мкмоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенила (5.04 мг, 10.8 мкмоль) и бис(триметилсилил)амида лития (1 М в ТГФ) (540 мкл, 540 мкмоль) в сухом диоксане добавляли хлорид лития (54.9 мг, 1.30 ммоль) и 1-метилпиперазин (24 мкл, 220 мкмоль). Смесь продували азотом и нагревали в течение 16 ч при 120°C. Смесь гасили 1 М водным раствором хлороводорода и экстрагировали этилацетатом. Водную фазу подщелачивали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили с помощью

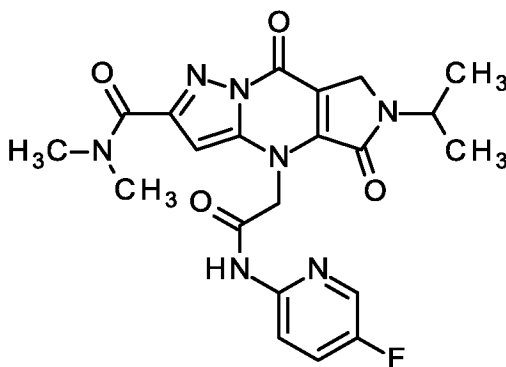
гидрофобного фильтра и концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся вещество растворяли в диметилсульфоксиде (2 мл) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод D) с получением 3.9 мг (выход 7%) указанного в заголовке соединения.

5 ЖХ-МС (Метод J): $R_t = 0.86$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 483 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 1.22 (d, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.39 (br t, 4H), 3.23 - 3.31 (m, 4H), 4.23 - 4.31 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 5.37 (br s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.94 - 8.10 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.08 (s, 1H).

Пример 182

10 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-N,N-диметил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид



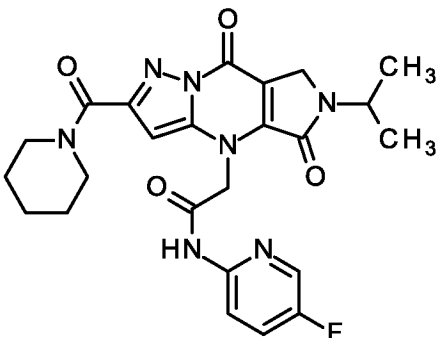
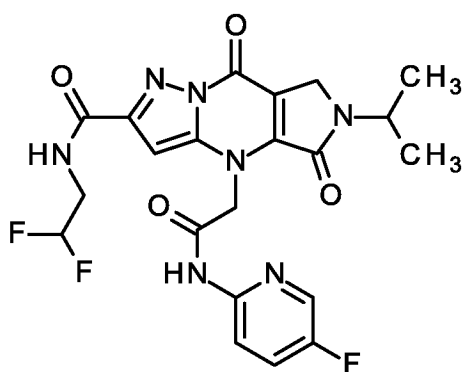
К охлажденному льдом раствору гидрохлорида N-метилметанамина (1:1) (53.6
15 мг, 657 мкмоль) в сухом толуоле (2.0 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли
раствор триметилалюминия (2 М в толуоле, 330 мкл, 660 мкмоль) на протяжении 5
мин. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С и еще 2 ч при к.т. По прошествии
этого времени к полученному раствору соединения алюминий-амин одной
порцией добавляли этил 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-
20 диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-
d]пиримидин-2-карбоксилат (100 мг, 219 мкмоль) (Пример 70). Смесь
перемешивали в течение 16 ч при 50 °С. Реакционную смесь гасили водой и
растворитель упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ
(Метод F, градиент C) с получением 35 мг (выход 33%) указанного в заголовке
25 соединения.

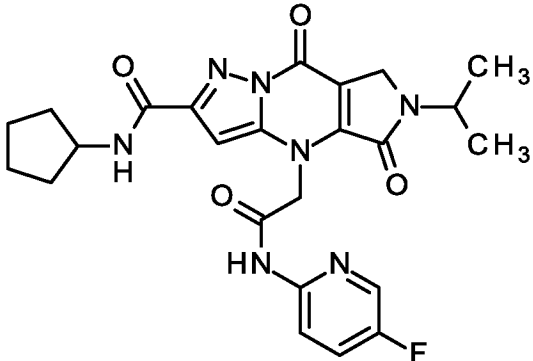
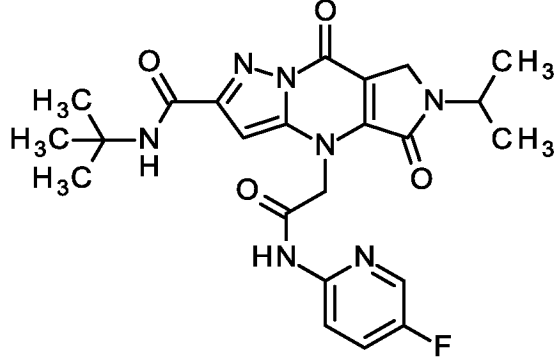
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 3.01 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 4.31 (hep, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.55 (br s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.12 (br s, 1H).

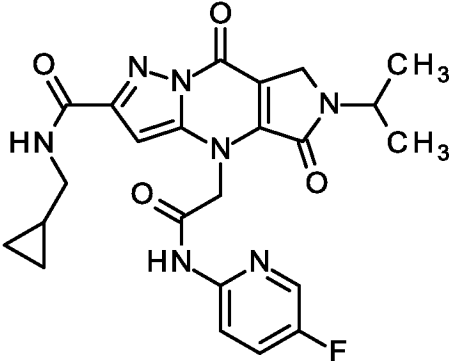
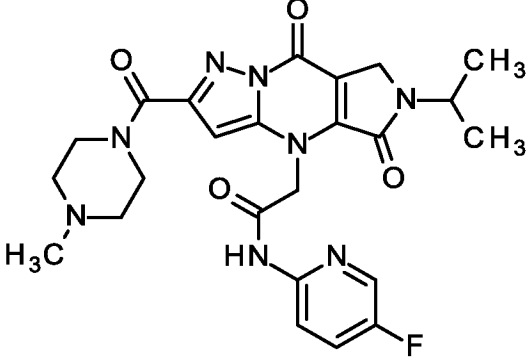
ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): $R_t = 0.86$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 456 [M+H]^+$.

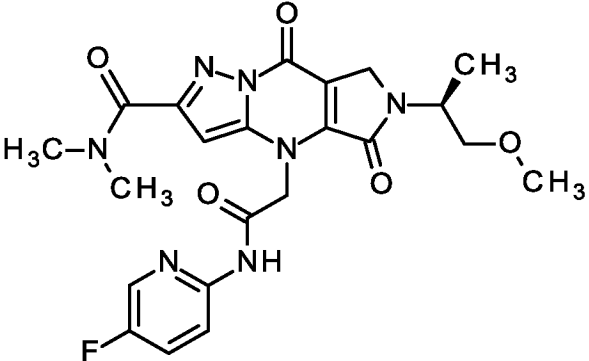
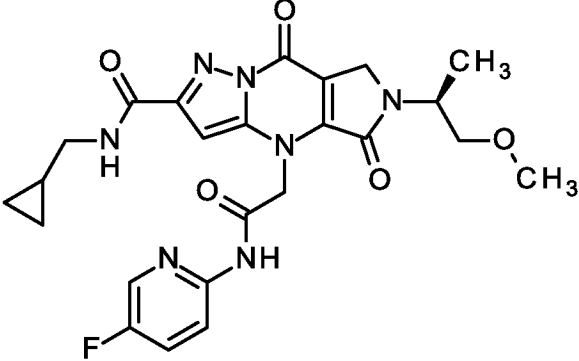
По аналогии с методикой, описанной для Примера 182, следующие аналоги получали из подходящих сложноэфирных структурных элементов и аминов в качестве исходных веществ.

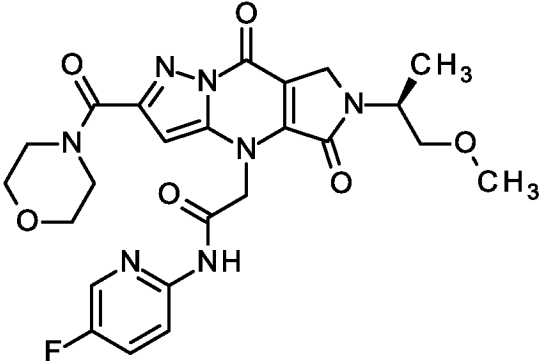
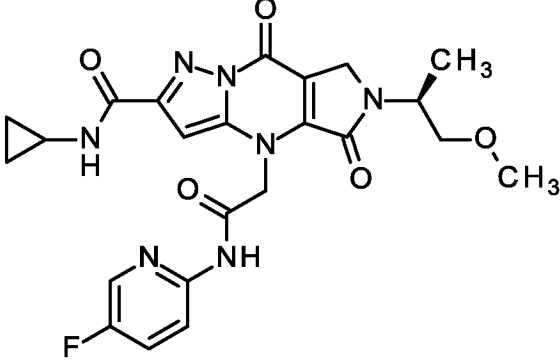
5

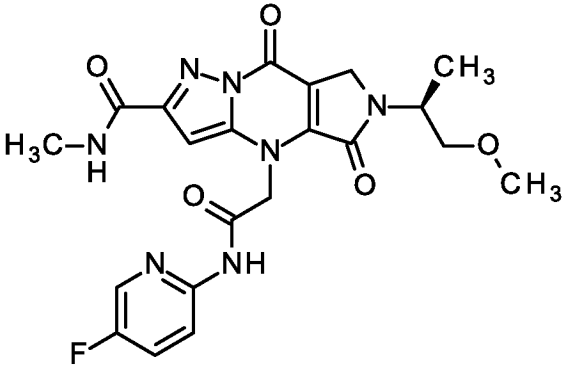
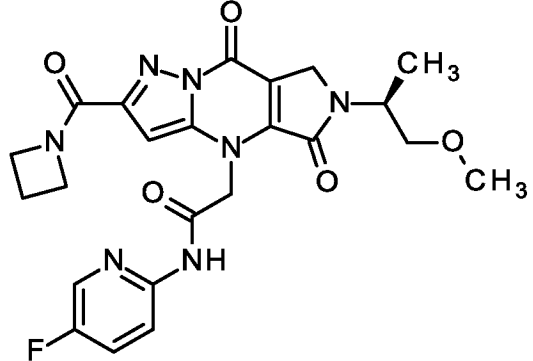
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ^1H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
183	 2-[5,8-диоксо-2-(пиперидин-1-илкарбонил)-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 1.33 (t, 2H), 1.45 - 1.59 (m, 2H), 1.63 (br d, 1H), 3.56 - 3.66 (m, 1H), 3.66 - 3.74 (m, 1H), 4.27 - 4.39 (m, 2H), 4.43 (d, 2H), 5.56 (br d, 2H), 6.86 + 7.18 (s, 1H), 7.69 - 7.79 (m, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.11 (br s, 1H).	Пример 70 22 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): $R_t = 1.25$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 496 [M+H]^+$.
184	 N-(2,2-дифторэтил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксамид ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 3.56 - 3.73 (m, 2H), 4.25 - 4.37 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 5.59 (br s, 2H), 6.13 (tt, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.73 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.98 (t, 1H), 11.12 (br s, 1H).	Пример 70 7 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): $R_t = 0.95$ мин; МС (ЭРИ - отрицат.): $m/z = 490 [M-H]^-$.

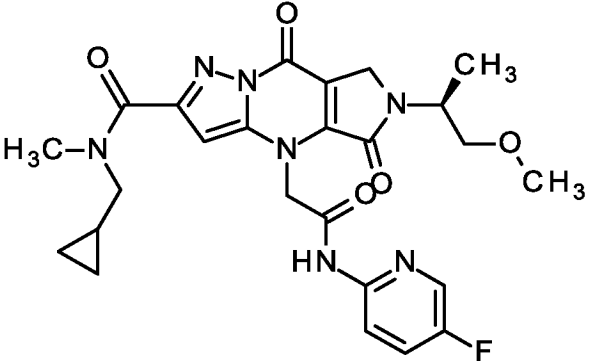
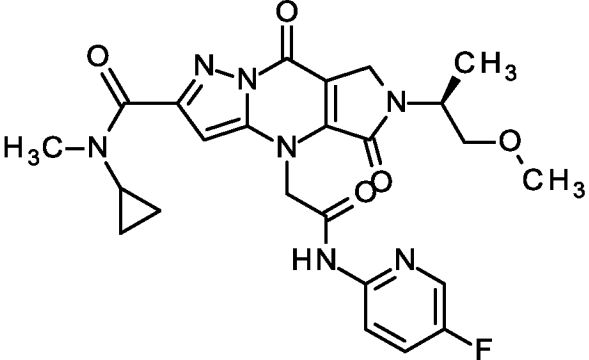
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
185	 N-циклопентил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 1.47 - 1.71 (m, 6H), 1.78 - 1.91 (m, 2H), 4.20 - 4.27 (m, 1H), 4.31 (quin, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.58 (br s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 11.13 (s, 1H).	Пример 70 8 % ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 496 [M+H]⁺.
186	 N-трет-бутил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 1.40 (s, 9H), 4.31 (hep, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.58 (br s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.13 (br s, 1H).	Пример 70 5 % ЖХ-МС (Аналитический Метод H): R_t = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 484 [M+H]⁺.

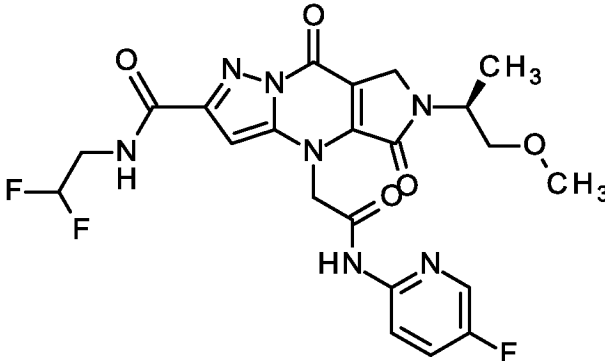
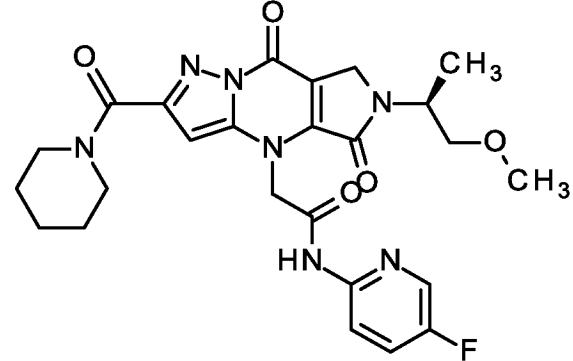
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
187	 N-(циклопропилметил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 0.24 (br d, 2H), 0.41 (br d, 2H), 1.05 (br s, 1H), 1.24 (br d, 6H), 3.12 (br t, 2H), 4.24 - 4.37 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.59 (br s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.69 (br t, 1H), 11.13 (br s, 1H).	Пример 70 35 % ЖХ-МС (Аналитический Метод J): R_t = 0.95 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 482 [M+H]⁺.
188	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 2.26 (br s, 3H), 2.37 - 2.45 (m, 3H), 3.50 - 3.76 (m, 3H), 3.76 - 3.99 (m, 2H), 4.25 - 4.35 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.55 (br s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.69 - 7.77 (m, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.12 (s, 1H).	Пример 70 26 % ЖХ-МС (Аналитический Метод J): R_t = 0.82 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 511 [M+H]⁺.

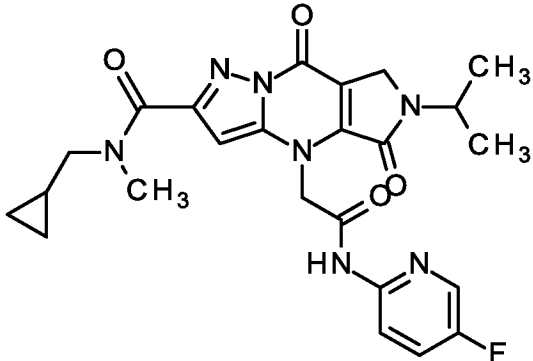
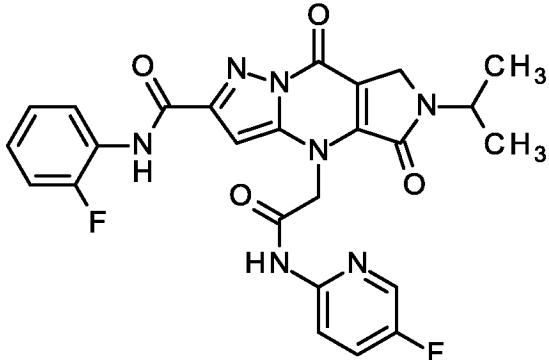
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
189	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-N,N-диметил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.34 (d, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.53 (d, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.57 – 4.67 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.08 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-05 35% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.50 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 486 $[M+H]^+$.
190	 N-(циклопропилметил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 0.24 – 0.32 (m, 2H), 0.50 – 0.59 (m, 2H), 0.99 – 1.11 (m, 1H), 1.34 (d, 3H), 3.31 – 3.35 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.54 (d, 2H), 4.44 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.62 (q, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.47 (t, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 9.13 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-05 36% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.79 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 512 $[M+H]^+$.

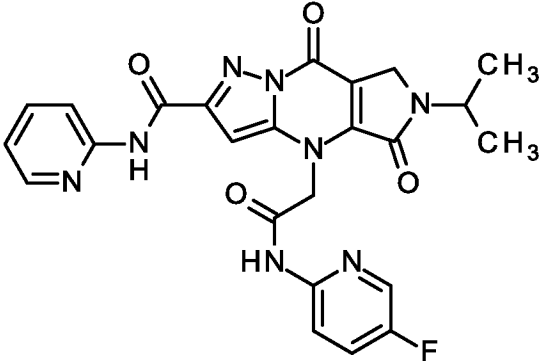
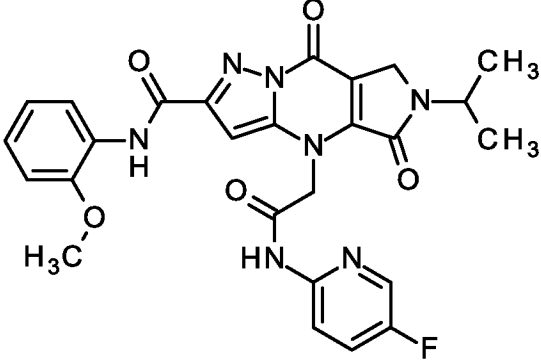
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
191	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(морфолин-4-илкарбонил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.34 (d, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.54 (d, 2H), 3.71 – 3.76 (m, 2H), 3.77 – 3.81 (m, 2H), 3.82 – 3.87 (m, 2H), 4.13 – 4.18 (m, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.59 – 4.66 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.13 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-05 38% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.45 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 528 [M+H]⁺.
192	 N-циклопропил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 0.65 – 0.72 (m, 2H), 0.83 – 0.88 (m, 2H), 1.34 (d, 3H), 2.91 – 3.01 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.53 (d, 2H), 4.43 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.57 – 4.66 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.37 – 7.46 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.18 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-05 11% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.60 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 498 [M+H]⁺.

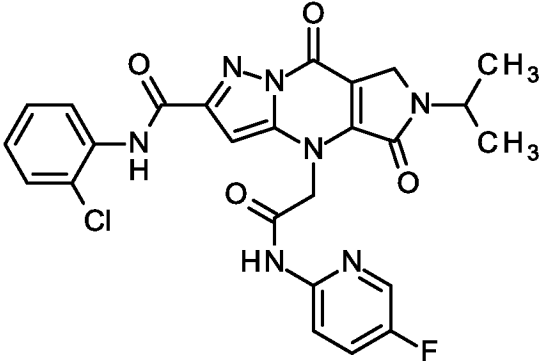
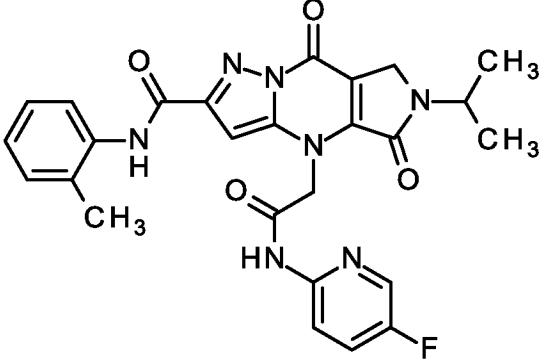
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
193	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-N-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.34 (d, 3H), 3.01 (d, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.53 (d, 2H), 4.44 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.57 – 4.67 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.34 – 7.44 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 9.13 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-05 36% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.46 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 472 [M+H]⁺.
194	 2-{2-(азетидин-1-илкарбонил)-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.34 (d, 3H), 2.39 (quin, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.51 – 3.55 (m, 2H), 4.24 – 4.33 (m, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.56 – 4.66 (m, 1H), 4.75 – 4.82 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.38 (ddd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 9.40 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-05 32% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.59 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 498 [M+H]⁺.

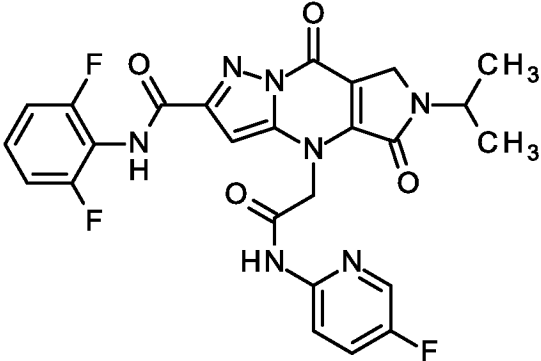
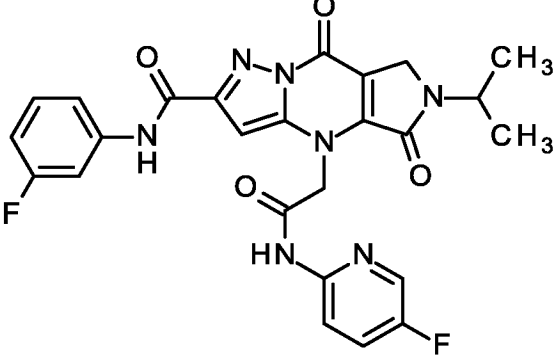
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
195	 N-(циклопропилметил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-N-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамида ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 0.13 – 0.61 (m, 4H), 0.98 – 1.16 (m, 1H), 1.34 (d, 3H), 3.11 – 3.45 (m, 6H), 3.45 – 3.72 (m, 4H), 4.37 – 4.45 (m, 1H), 4.45 – 4.54 (m, 1H), 4.57 – 4.67 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.68 – 6.80 (m, 1H), 7.36 – 7.44 (m, 1H), 8.11 (d, 2H), 9.17 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-05 13% ЖХ-МС (Аналитический Метод F): R_t = 2.59 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 526 [M+H]⁺.
196	 N-циклопропил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-N-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамида ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 0.44 – 0.97 (m, 4H), 1.34 (d, 7.0, 3H), 2.86 – 3.21 (m, 3H), 3.25 – 3.30 (m, 1H), 3.30 – 3.36 (m, 3H), 3.53 (d, 2H), 4.43 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.56 – 4.67 (m, 1H), 5.23 – 5.45 (m, 1H), 5.47 – 5.65 (m, 1H), 6.63 – 6.84 (m, 1H), 7.35 – 7.45 (m, 1H), 8.04 – 8.19 (m, 2H), 9.11 – 9.35 (m, 1H).	Промежуточное соединение 06-05 16% ЖХ-МС (Аналитический Метод F): R_t = 2.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 512 [M+H]⁺.

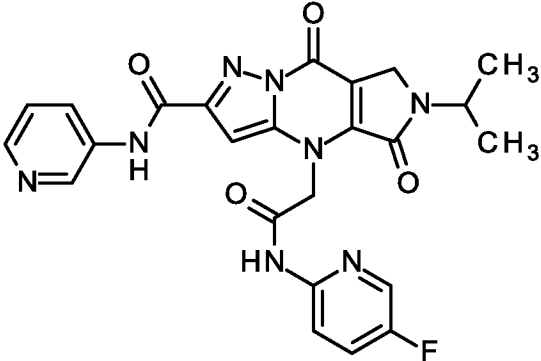
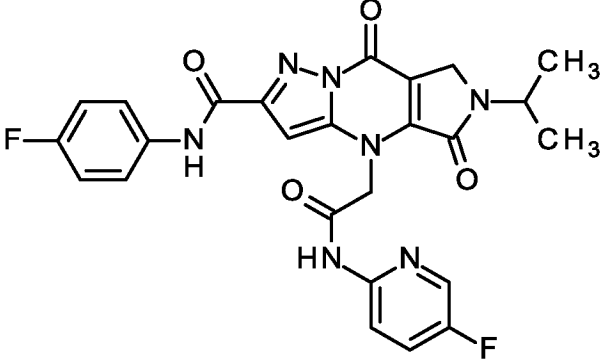
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
197	 N-(2,2-дифторэтил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.34 (d, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.54 (d, 2H), 3.77 – 3.89 (m, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.62 (q, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.79 – 6.08 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.38 – 7.45 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.88 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-05 25% ЖХ-МС (Аналитический Метод F): R_t = 2.41 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 522 [M+H]⁺.
198	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(пиперидин-1-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.34 (d, 3H), 1.58 – 1.64 (m, 2H), 1.64 – 1.74 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.53 (d, 2H), 3.72 – 3.78 (m, 2H), 3.85 – 3.94 (m, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.58 – 4.69 (m, 1H), 5.30 – 5.43 (m, 1H), 5.49 – 5.62 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.20 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-05 30% ЖХ-МС (Аналитический Метод F): R_t = 2.53 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 526 [M+H]⁺.

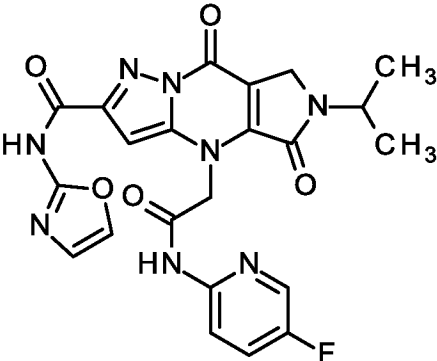
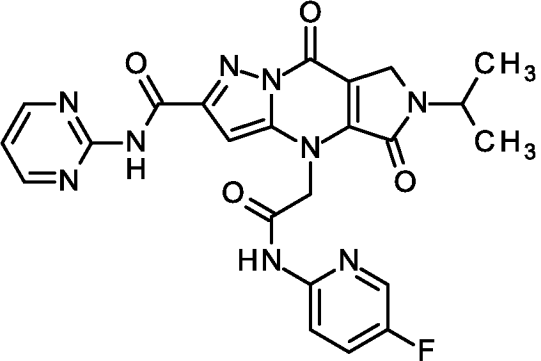
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
199	 N-(циклопропилметил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-метил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 0.11 – 0.25 (m, 1H), 0.27 – 0.38 (m, 1H), 0.46 – 0.61 (m, 2H), 0.97 – 1.16 (m, 1H), 1.32 (d, 6H), 3.17 – 3.45 (m, 3H), 3.45 – 3.70 (m, 2H), 4.32 – 4.41 (m, 2H), 4.51 – 4.66 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.33 – 7.47 (m, 1H), 8.01 – 8.18 (m, 2H), 9.40 (s, 1H).	Пример 70 26% ЖХ-МС (Аналитический Метод F): R_t = 3.62 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 496.1 [M+H]⁺.
200	 N-(2-фторфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 4.32 (quin, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.62 (br s, 2H), 7.14 - 7.19 (m, 1H), 7.20 - 7.35 (m, 3H), 7.69 - 7.78 (m, 2H), 7.96 - 8.06 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.19 (s, 1H), 11.14 (br s, 1H).	Пример 70 11% ЖХ-МС (Аналитический Метод H): R_t = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 522 [M+H]⁺.

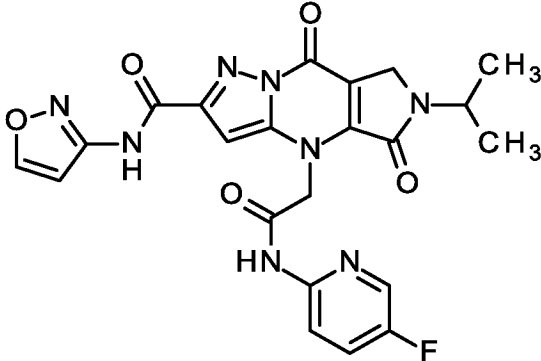
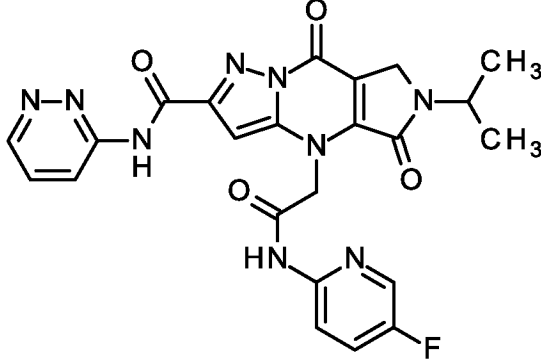
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
201	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-N-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 4.32 (hep, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.61 (br s, 2H), 7.21 (ddd, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.84 - 7.94 (m, 1H), 8.01 (br d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.36 - 8.43 (m, 2H), 9.96 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).	Пример 70 30% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 1.01 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 505 [M+H]⁺.
202	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-(2-метоксифенил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.25 (br d, 6H), 3.94 (s, 3H), 4.28 - 4.36 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.62 (br s, 2H), 6.96 - 7.03 (m, 1H), 7.15 (br d, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 11.14 (br s, 1H).	Пример 70 4% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 534 [M+H]⁺.

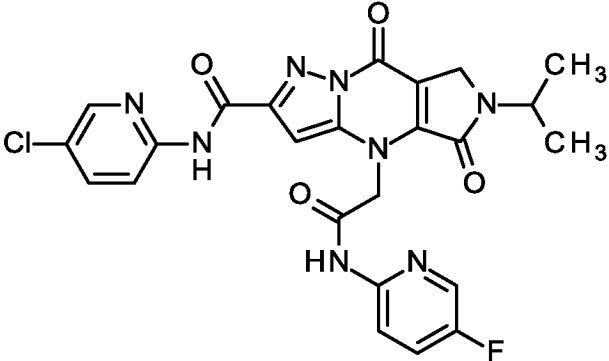
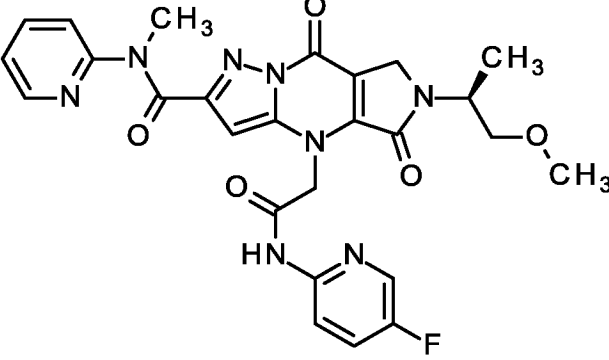
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
203	 N-(2-хлорфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 4.27 - 4.37 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.62 (br s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.97 - 8.05 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.07 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).	Пример 70 44% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 538 [M+H]⁺.
204	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-(2-метилфенил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.26 (d, 6H), 2.25 (s, 3H), 4.32 (hep, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.62 (br s, 2H), 7.12 - 7.15 (m, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.01 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.07 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).	Пример 70 16% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 1.12 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 516 [M-H]⁻.

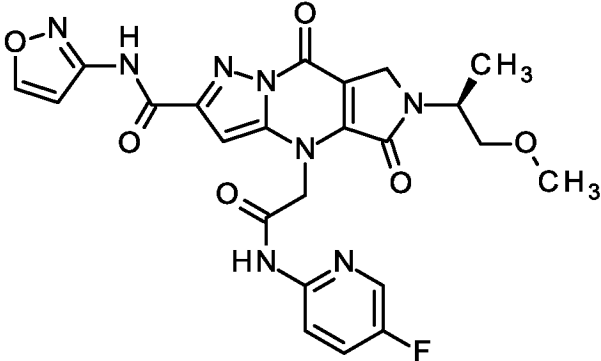
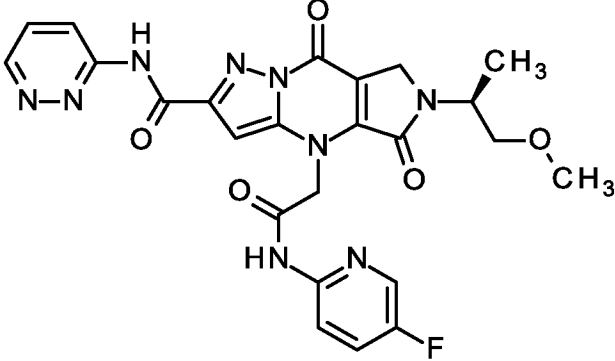
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
205	 N-(2,6-дифторфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 4.32 (hep, 1H), 4.47 (s, 2H), 5.62 (br s, 2H), 7.15 - 7.23 (m, 3H), 7.36 - 7.47 (m, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.01 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.43 (s, 1H), 11.13 (s, 1H).	Пример 70 37% ЖХ-МС (Метод Н): $R_t = 1.06$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 540$ [M+H]⁺.
206	 N-(3-фторфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 4.32 (hep, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.62 (br s, 2H), 6.95 (td, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 1H), 7.68 - 7.82 (m, 3H), 8.01 (br d, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.76 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).	Пример 70 34% ЖХ-МС (Метод Н): $R_t = 1.13$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 522$ [M+H]⁺.

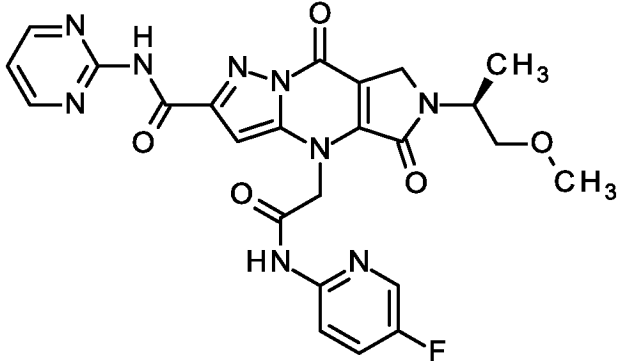
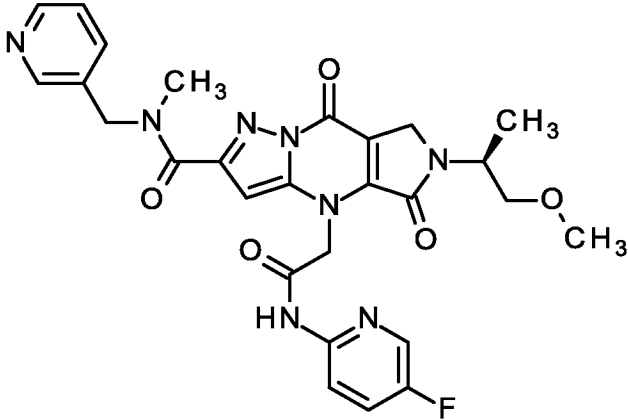
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
207	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-N-(пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 4.27-4.39 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.62 (br s, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.71-7.79 (m, 1H), 8.01 (br d, 1H), 8.24 (ddd, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.36-8.43 (m, 1H), 9.01 (d, 1H), 10.81 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).	Пример 70 14% ЖХ-МС (Метод Н): $R_t = 0.93$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 505$ [M+H]⁺.
208	 N-(4-фторфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 4.32 (hep, 1H), 4.45 (s, 2H), 5.61 (br s, 2H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.20 (t, 2H), 7.74 (td, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.01 (br d, 1H), 8.39 (d, $J=3.04$ Гц, 1H), 10.62 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).	Пример 70 13% ЖХ-МС (Метод Н): $R_t = 1.10$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 522$ [M+H]⁺.

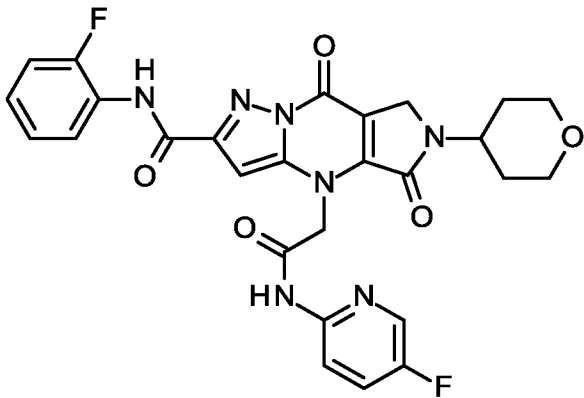
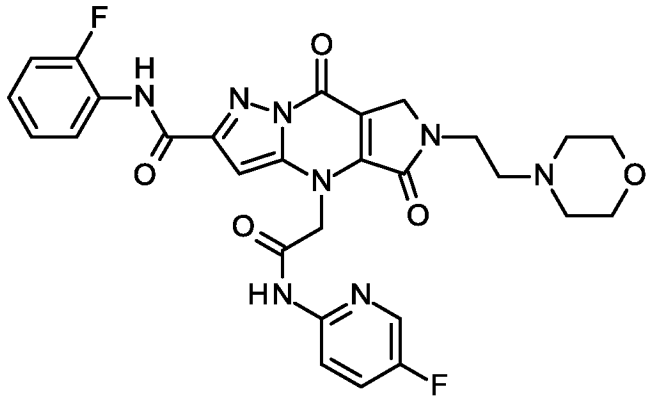
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
209	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-(1,3-оксазол-2-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-2-карбоксамид	Пример 70 2% ЖХ-МС (Метод Н): $R_t = 0.56$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 495$ $[M+H]^+$.
210	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-N-(пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 4.21 - 4.42 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.61 (br s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.01 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.75 (d, 2H), 10.31 (br s, 1H), 11.06 - 11.21 (m, 1H).	Пример 70 22% ЖХ-МС (Метод Н): $R_t = 0.83$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 506$ $[M+H]^+$.

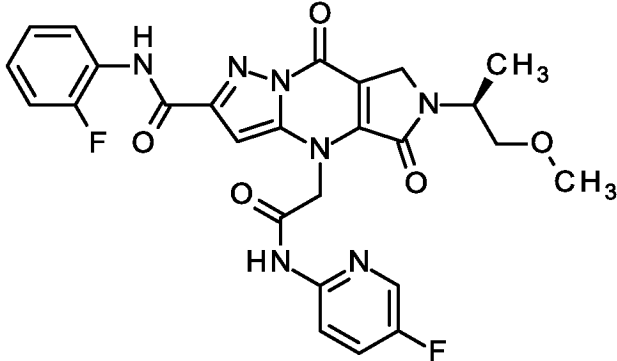
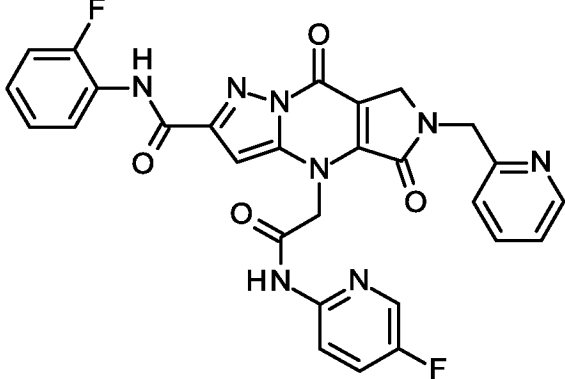
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
211	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-(1,2-оксазол-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 4.26 - 4.33 (m, 1H), 4.42 - 4.47 (m, 2H), 5.60 (br s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.71 - 7.77 (m, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 11.15 (s, 1H), 11.44 (s, 1H).	Пример 70 10% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 495 [M+H]⁺.
212	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-N-(пиридазин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.26 (d, 6H), 4.32 (hep, 1H), 4.47 (s, 2H), 5.62 (br s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 1H), 8.02 (br d, 1H), 8.36 - 8.40 (m, 2H), 9.06 (dd, 1H), 10.73 (br s, 1H), 11.16 (br s, 1H).	Пример 70 3% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.86 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 506 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
213	 N-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 4.32 (hep, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.61 (br s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 10.27 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).	Пример 70 1% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 539 [M+H]⁺.
214	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-N-метил-5,8-диоксо-N-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.18 (d, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.41 (dd, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.53 (dd, 1H), 4.24 - 4.45 (m, 3H), 5.48 (br s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.12 (ddd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.67 - 7.80 (m, 2H), 8.00 (br d, 1H), 8.27 - 8.30 (m, 1H), 8.39 (d, 1H), 11.07 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-05 20% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 549 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
215	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-N-(1,2-оксазол-3-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.21 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.44 (dd, 1H), 3.57 (dd, 1H), 4.28 - 4.44 (m, 2H), 4.46 - 4.53 (m, 1H), 5.60 (br s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.95 - 8.07 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 10.87 - 11.36 (m, 1H).	Промежуточное соединение 06-05 17% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.85 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 525 [M+H]⁺.
216	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-N-(пиридазин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.45 (dd, 1H), 3.57 (dd, 1H), 4.35 - 4.45 (m, 2H), 4.47 - 4.54 (m, 1H), 5.62 (br s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.69 - 7.83 (m, 2H), 8.02 (br d, 1H), 8.32 - 8.41 (m, 2H), 9.06 (dd, 1H), 10.44 - 10.94 (m, 1H), 11.16 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 06-05 3% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.85 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 536 [M+H]⁺.

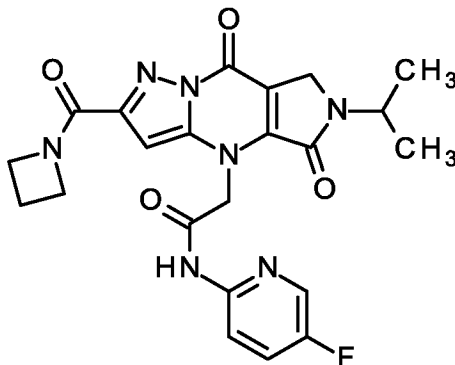
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
217	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-N-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиридин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.21 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.44 (dd, 1H), 3.57 (dd, 1H), 4.31 - 4.45 (m, 2H), 4.45 - 4.53 (m, 1H), 5.61 (br s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 1H), 7.97 - 8.05 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.76 (d, 2H), 10.12 - 10.36 (m, 1H), 11.14 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 06-05 3% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.83 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 536 [M+H]⁺.
218	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-N-метил-5,8-диоксо-N-[(пиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиридин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.20 (br d, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 3.22 - 3.26 (m, 4H), 3.43 (ddd, 1H), 3.49 - 3.60 (m, 1H), 4.30 - 4.49 (m, 3H), 4.73 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.56 (br s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 1H), 7.71 - 7.82 (m, 2H), 8.01 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.47 - 8.54 (m, 1H), 8.57 (br s, 1H), 11.12 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 06-05 6% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.89 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 563 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
219	 N-(2-фторфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-(оксан-4-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 2.41 (br s, 4H), 2.56 (br t, 2H), 3.53 (br t, 4H), 3.65 (br t, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.61 (br s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.22 - 7.35 (m, 3H), 7.70 - 7.77 (m, 2H), 8.01 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.20 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).	Пример 122 14% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 1.03 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 564 [M+H]⁺.
220	 N-(2-фторфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 2.41 (br s, 4H), 2.56 (br t, 2H), 3.53 (br t, 4H), 3.65 (br t, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.61 (br s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.22 - 7.35 (m, 3H), 7.70 - 7.77 (m, 2H), 8.01 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.20 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).	Пример 123 6% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 1.01 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 594 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
221	 N-(2-фторфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.21 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.45 (dd, 1H), 3.57 (dd, 1H), 4.33 - 4.45 (m, 2H), 4.45 - 4.54 (m, 1H), 5.62 (br s, 2H), 7.14 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.36 (m, 3H), 7.69 - 7.79 (m, 2H), 8.01 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.19 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-05 4% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 553 [M+H]⁺.
222	 N-(2-фторфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-[(пиридин-2-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 4.55 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 5.62 (br s, 2H), 7.21 - 7.39 (m, 6H), 7.70 - 7.77 (m, 2H), 7.81 (td, 1H), 7.96 - 8.05 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.51 - 8.57 (m, 1H), 10.21 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).	Пример 124 16% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 1.05 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 571 [M+H]⁺.

Пример 223

2-[2-(азетидин-1-илкарбонил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



5

4-{2-[(5-Фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоновую кислоту (75.0 мг, чистота 60 %, 105 мкмоль) (Пример 84) растворяли в дихлорметане (750 мкл). Добавляли ТЗР в этилацетате (120 мкл, чистота 50 %, 210 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (55 мкл, 320 мкмоль) и полученный в результате раствор перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Добавляли азетидин (9.9 мкл, 150 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Раствор разбавляли ацетонитрилом и водой и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод F, градиент C) с получением 10 мг (выход 20%) указанного в заголовке соединения.

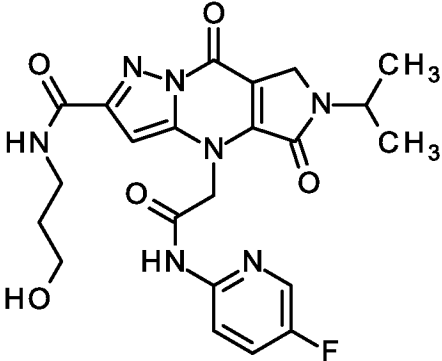
15

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 2.26 - 2.44 (m, 3H), 4.06 (t, 2H), 4.24 - 4.38 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.57 (t, 2H), 5.57 (br s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H).

20

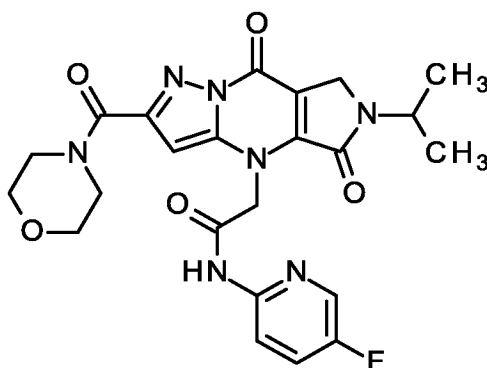
ЖХ-МС (Аналитический Метод H): R_t = 0.95 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

По аналогии с методикой, описанной для Примера 223, следующий аналог получали из подходящего структурного элемента - карбоновой кислоты и подходящего амина в качестве исходных веществ.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
224	 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-(3-гидроксипропил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 1.67 (quin, 2H), 3.26 - 3.31 (m, 2H), 3.44 (q, 2H), 4.31 (dt, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.50 (t, 1H), 5.58 (br s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.61 (t, 1H), 11.12 (s, 1H).	Пример 84 3 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.83 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 486 [M+H]⁺.

Пример 225

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(морфолин-4-илкарбонил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]ацетамид



4-{2-[(5-Фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоновую кислоту (100 мг, чистота 60 %, 140 мкмоль) (Пример 84) растворяли в N,N-диметилформамиде (1.0 мл, 13 ммоль). Добавляли НАТУ (79.9 мг, 210 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (37 мкл, 210 мкмоль) и полученный в результате раствор перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Добавляли морфолин (18 мкл, 210 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Раствор

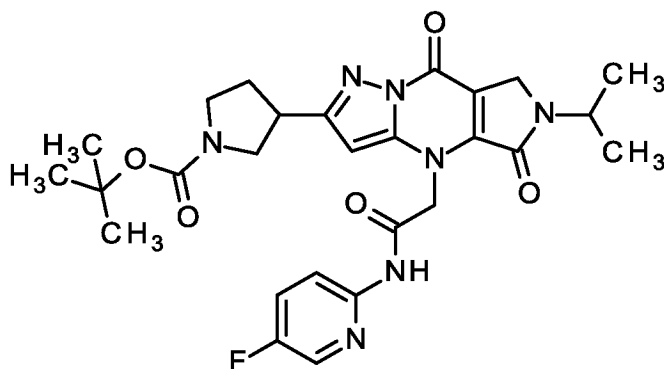
разбавляли ацетонитрилом и водой и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод С) с получением 17 мг (чистота 94 %, выход 23 %) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 3.57 - 3.64 (m, 2H), 3.66 (br s, 4H), 3.85 - 3.95 (m, 2H), 4.26 - 4.39 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.56 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.12 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод I): R_t = 0.83 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 498 [M+H]⁺.

Пример 226

10 *трет*-бутил (±)-3-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат



15 К раствору *трет*-бутил 3-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (1.5 г, 2.72 ммоль) (Пример 142), в смеси метанол/этилацетат (30 мл, об.:об. = 1:1) добавляли палладий на угле (10%, 200 мг). Полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч в атмосфере водорода (при давлении приблизительно 2

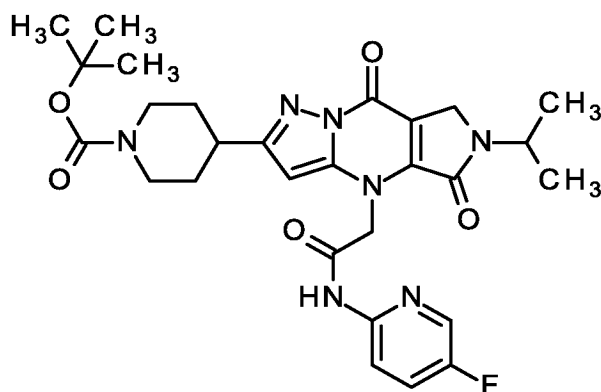
20 атмосферы). После завершения реакции катализатор удаляли путем фильтрования и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C-18 силикагель, элюирование смесями вода (0.1% NH₄HCO₃)-ацетонитрил, от 9:1 до 2:3) с получением 656 мг (выход 44%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

25 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.99 - 2.06 (m, 1H), 2.22 - 2.25 (m, 1H), 3.32 - 3.55 (m, 4H), 3.67 - 3.70 (m, 1H), 4.27 - 4.38 (m, 3H), 5.47 (br, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 1H), 7.99 - 8.00 (br, 1H), 8.37 (s, 1H), 11.11 (br, 1H)

ЖХ-МС (Аналитический Метод N, 0-2.1 мин 10-95% B, 2.1-2.7 мин 95% B): R_t = 1.52 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 554 $[M+H]^+$.

Пример 227

трет-бутил 4-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



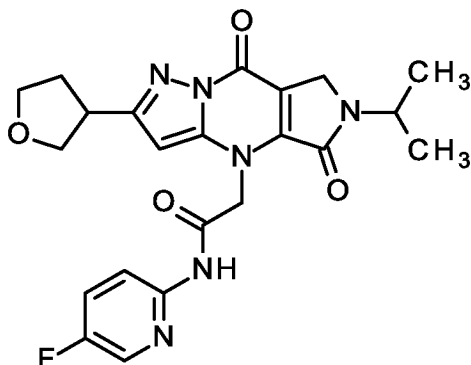
К раствору *трет*-бутил 4-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (1.2 г, 2.1 ммоль) (Пример 143), в смеси метанол/этилацетат (30 мл, об.:об. = 1:1) добавляли палладий на угле (10%, 200 мг). Полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение ночи в атмосфере водорода (при давлении приблизительно 2 атм). После завершения реакции катализатор удаляли путем фильтрования и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (С-18 силикагель, элюирование смесями вода (0.1% NH_4HCO_3)-ацетонитрил, от 9:1 до 2:3) с получением 663.4 мг (выход 56%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ [м.д.] = 1.30 (d, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.59 - 1.73 (m, 2H), 1.96 - 2.03 (m, 2H), 2.86 - 3.02 (m, 3H), 4.11 - 4.15 (m, 2H), 4.40 - 4.46 (m, 3H), 5.55 (br, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 8.03 - 8.04 (m, 1H), 8.19 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод N, 0-3.4 мин 25-55% B, 3.4-4.0 мин 55-95% B, 4.0-5.0 мин 95% B): R_t = 2.54 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 568 $[M+H]^+$.

Пример 228

2-{5,8-диоксо-2-[(±)-оксолан-3-ил]-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



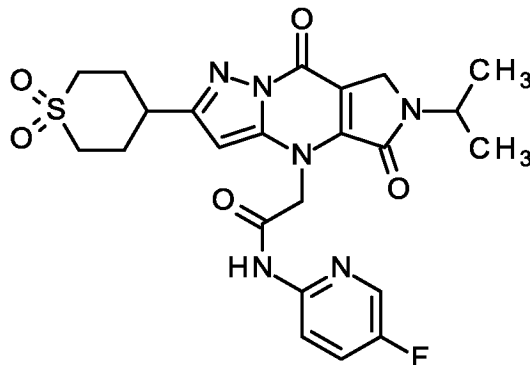
К дегазированному раствору 2-[2-(4,5-дигидрофуран-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (48.0 мг, 106 мкмоль) (Пример 144) в EtOH (2 мл) добавляли Pd/C (10%, 4.8 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 22 часов. Реакционную смесь повторно обрабатывали Pd/C (10%, 4.8 мг) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через GF/F бумагу и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, элюирование четыре раза смесью дихлорметан-метанол, 97:3) с получением 36.8 мг (выход 76%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.]: 1.33 (d, 6H), 2.16 - 2.25 (m, 1H), 2.35 - 2.46 (m, 1H), 3.69 (dt, 1H), 3.86 - 3.94 (m, 2H), 4.04 (td, 1H), 4.10 - 4.22 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.54 - 4.64 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 8.10 - 8.18 (m, 2H), 9.11 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.74 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 229

2-[2-(1,1-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-1,4-тиан-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



5

2-[2-(1,1-Диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-1,4-тиопиран-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (45.0 мг, 87.5 мкмоль) (Пример 145) растворяли в смеси этанол (2.3 мл, 87 мкмоль) / этилацетат (2.3 мл, 23 ммоль) и смесь продували азотом. Эту процедуру повторяли дважды, после чего добавляли палладий на угле (14.0 мг, чистота 10 %, 13.1 мкмоль). Колбу снова вакуумировали и продували водородом (3 цикла). Суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 6 ч при комнатной температуре. После фильтрования через фильтр с набивкой целита и промывания этилацетатом, фильтрат упаривали досуха. Маслянистый остаток растворяли в нескольких каплях ацетонитрила и к раствору добавляли диэтиловый эфир (5 мл). Образовавшийся осадок собирали с помощью вакуумного фильтрования, промывали небольшим количеством диэтилового эфира и сушили на воздухе с получением 26.0 мг (выход 56%) указанного в заголовке соединения.

10

15

20 ЖХ-МС (Метод Н): $R_t = 0.87$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 517 [M+H]^+$.

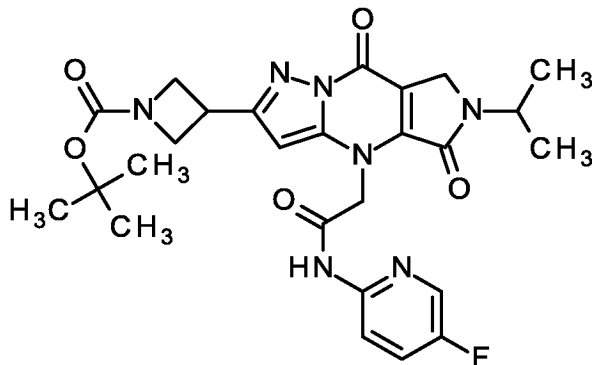
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 2.07 - 2.20 (m, 2H), 2.24 - 2.35 (m, 2H), 3.07 - 3.19 (m, 3H), 3.26 - 3.30 (m, 1H), 3.35 - 3.39 (m, 1H), 4.29 (hep, 1H), 4.37 (s, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).

25

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 20.2 (s, CH_3), 29.6 (s, CH_2), 34.1 (s, CH), 41.2 (s, CH_2), 43.8 (s, CH), 49.1 (s, CH_2), 49.9 (s, CH_2), 87.9 (s, CH), 111.0 (s, C), 114.5(d, CH), 125.5 (d, CH), 135.6 (d, CH), 139.4 (s, C), 145.4 (s, C), 148.1 (s, C), 152.7 (s, C), 155.8 (d, C), 158.8 (s, C), 161.3 (s, C), 165.5 (s, C).

Пример 230

трет-бутил 3-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]азетидин-1-карбоксилат



5

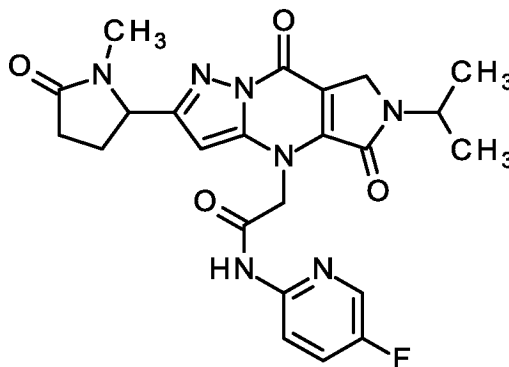
2-[2-Бром-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-
а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (160 мг, 345
мкмоль) (Пример 75), гексафторфосфат 4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-
N1,N1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридирил-N]фенил-С]иридия(III)
10 (7.75 мг, 6.91 мкмоль), трис(триметилсилил)силан (110 мкл, 350 мкмоль) и
карбонат лития (102 мг, 1.38 ммоль) растворяли в реакционной пробирке в
бензотрифториде (8.0 мл). В отдельной пробирке получали никелевый катализатор
путем растворения аддукта хлорид никеля(II) - диметоксиэтан (380 мкг, 1.7
мкмоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (460 мкг, 1.7 мкмоль) в
15 бензотрифториде (100-кратное количество в 10 мл) с последующим
перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора (0,1 мл) вводили с
помощью шприца в закупоренную реакционную пробирку и через раствор
барботировали аргон в течение еще 5 мин, и затем добавляли *трет*-бутил 3-
бромазетидин-1-карбоксилат (170 мкл, 1.0 ммоль). Реакционную пробирку
20 помещали в водяную баню (с целью поддержания темп. ниже 35 °С) и затем
облучали двумя лампами 40W Kessil LED Aquarium. После гашения реакционной
смеси полунасыщенным раствором бикарбоната натрия и разделения трижды с
помощью этилацетата, экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали
в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод F,
25 градиент С, 60 мл/мин) с получением 96.5 мг (выход 49%) указанного в заголовке
соединения.

ЖХ-МС (Метод H): $R_t = 1.09$ мин; МС (ЭРИ - отрицат.): $m/z = 538 [M-H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 1.38 (s, 9H), 3.84 - 4.03 (m, 3H), 4.16 - 4.26 (m, 2H), 4.26 - 4.34 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 5.48 (br s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.64 - 7.77 (m, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).

Пример 231

- 5 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-[($\pm$)-1-метил-5-оксопирролидин-2-ил]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид

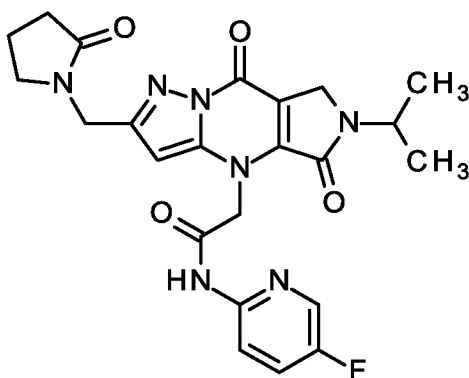


- 2-[2-Бром-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-
10 а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (120 мг, 259 мкмоль) (Пример 75), гексафторфосфат [4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-N1,N1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридирил-N]фенил-C]иридия(III) (29.1 мг, 25.9 мкмоль), карбонат лития (38.3 мг, 518 мкмоль) и 4,4'-диметоксибензофенон (14 мкл, 65 мкмоль) растворяли в реакционной пробирке в 1-метилпирролидин-2-оне (5.1 мл, 53 ммоль). В отдельной пробирке получали
15 никелевый катализатор путем растворения гексагидрата нитрата никеля(II) (3.77 мг, 13.0 мкмоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (3.48 мг, 13.0 мкмоль) в 1-метилпирролидин-2-оне (100-кратное количество в 10 мл) с последующим нагреванием (50 °C) в течение 10 мин. Раствор никелевого катализатора (0,1 мл)
20 вводили с помощью шприца в закупоренную реакционную пробирку с последующим барботированием аргоном в течение 10 мин. Закупоренную пробирку помещали в водяную баню (с целью поддержания темп. ниже 35 °C) и затем облучали двумя лампами 40W Kessil LED Aquarium. После концентрирования реакционную смесь очищали на Biotage Isolera Four (Biotage
25 SNAP картридж KP-Sil 10 г; 0-8% метанол в дихлорметане). Фракции, содержащие смесь продуктов, разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод G) с получением 22 мг (выход 31%) указанного в заголовке соединения (Пример 231) и 5 мг (выход 4%) Примера 232.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.]: 1.32 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 2.04 - 2.15 (m, 1H), 2.46 - 2.66 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.59 (hep, 1H), 4.84 - 4.90 (m, 1H), 5.29 - 5.51 (m, 1H), 5.59 (br s, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 8.12 (br d, 2H), 9.53 (br s, 1H).

5 **Пример 232**

2-{5,8-диоксо-2-[(2-оксопирролидин-1-ил)метил]-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4- d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

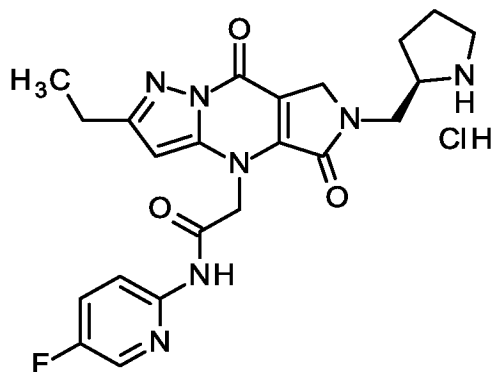


10 Синтез и очистка Примера 232 раскрыты при описании Примера 231. Синтез приводил к получению 5 мг (выход 4%) указанного в заголовке соединения (Пример 232) и 22 мг (выход 31%) Примера 231.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ [м.д.]: 1.32 (d, 6H), 2.01 (quin, 2H), 2.43 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.57 (hep, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.43 (br s, 2H), 6.31 (s, 1H), 15 7.40 (ddd, 1H), 8.06 - 8.12 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 9.32 (br s, 1H).

Пример 233

гидрохлорид 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(2R)-пирролидин-2-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4- d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1)

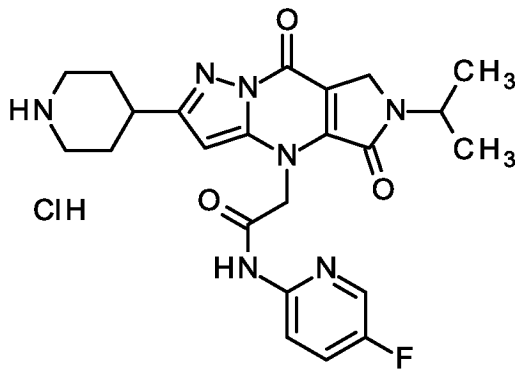


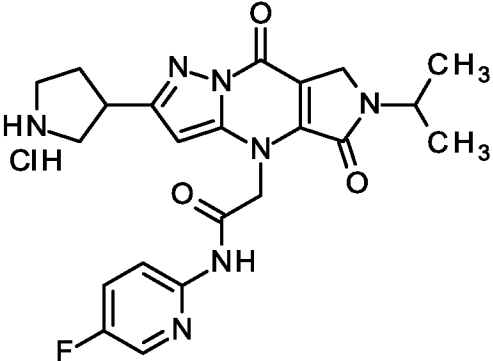
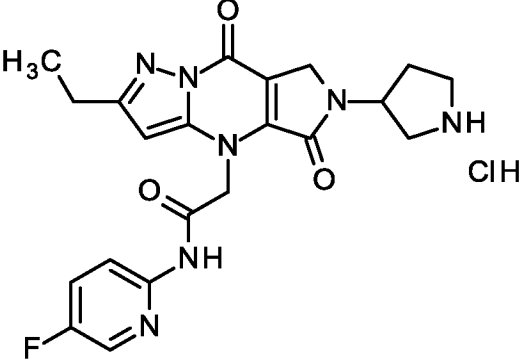
Хлористоводородную кислоту (4М в диоксане) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил (2R)-2-{[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-6(7Н)-ил]метил}пирролидин-1-карбоксилата (50.0 мг, 90.3 мкмоль) (Промежуточное соединение 06-01) в дихлорметане. Растворитель упаривали и полученное в результате твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, собирали путем фильтрования и сушили в вакууме с получением 34 мг (выход 76%) целевого продукта.

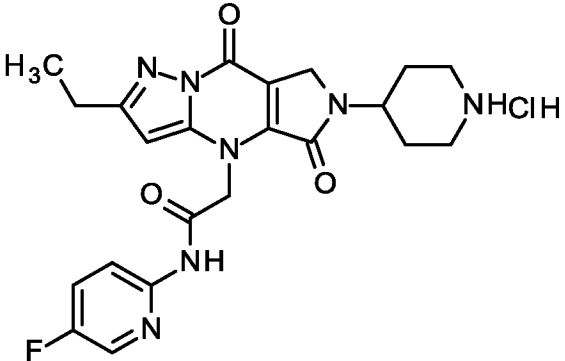
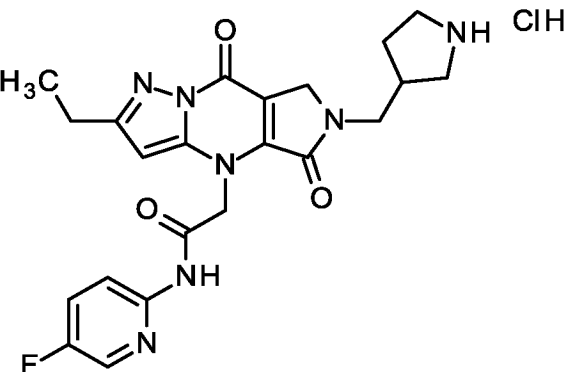
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.53 - 1.73 (m, 1H), 1.77 - 2.18 (m, 3H), 2.69 (q, 2H), 3.01 - 3.14 (m, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.75 - 3.89 (m, 3H), 4.45 - 4.57 (m, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.94 (br s, 1H), 9.46 (br s, 1H), 11.15 (br s, 1H).

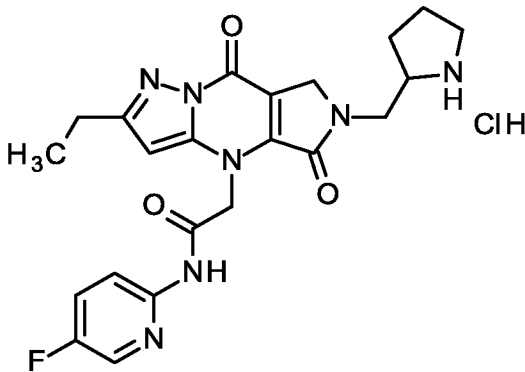
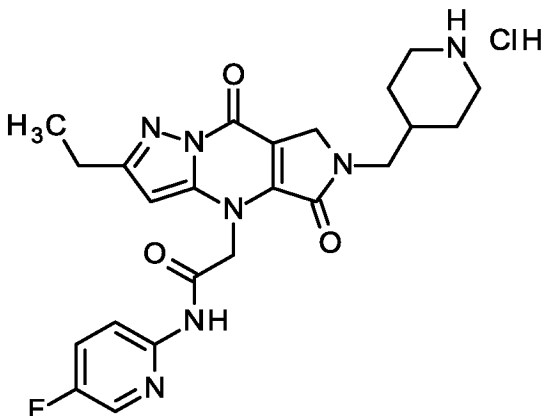
ЖХ-МС (Аналитический Метод G): $R_t = 0.72$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 454 [M+H]^+$.

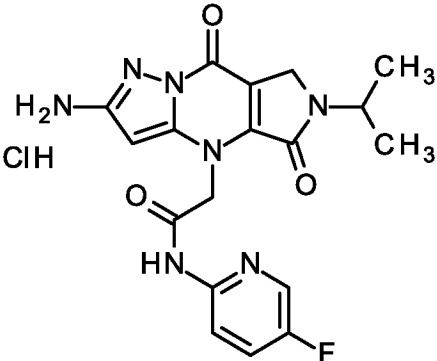
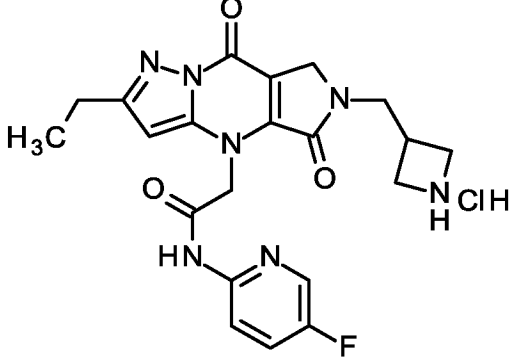
По аналогии с методикой, описанной для Примера 233, следующие примеры получали из подходящего *трет*-бутилкарбонат - защищенного амина.

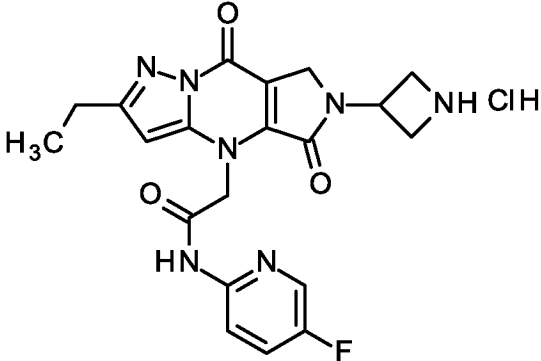
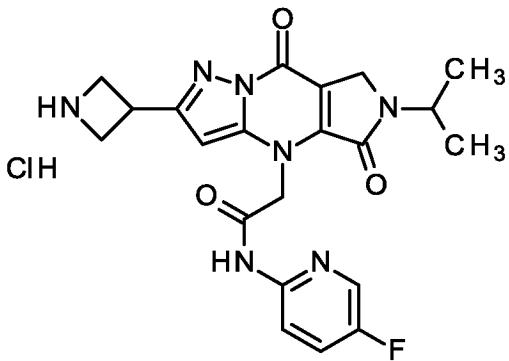
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ Н ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
234	 гидрохлорид 2-[5,8-диоксо-2-(пиперидин-4-ил)-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1) ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 1.80 - 1.92 (m, 2H), 2.12 (br d, 2H), 2.97 - 3.09 (m, 3H), 3.31 (br d, 2H), 4.24 - 4.48 (m, 3H), 5.49 (br s, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.66 (br d, 1H), 8.91 (br d, 1H), 11.14 (s, 1H).	Пример 227 сырое ЖХ-МС (Аналитический Метод G): $R_t = 0.71$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 468 [M+H]^+$.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
235	 гидрохлорид 2-{5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-[(±)-пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 2.06 (dq, 1H), 2.30 - 2.42 (m, 1H), 3.20 - 3.36 (m, 3H), 3.58 - 3.70 (m, 2H), 4.29 (dt, 1H), 4.39 (s, 2H), 5.48 (br s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.22 (br s, 2H), 11.16 (s, 1H).	Пример 226 сырое ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.74 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454 [M+H]⁺.
236	 гидрохлорид 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(±)-пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 2.13 - 2.29 (m, 2H), 2.69 (q, 2H), 3.18 - 3.31 (m, 1H), 3.31 - 3.50 (m, 4H), 4.45 - 4.59 (m, 2H), 4.81 (dt, 1H), 5.46 (br s, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.33 (br s, 2H).	Пример 78 сырое ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.67 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 440 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
237	 гидрохлорид 2-[2-этил-5,8-диоксо-6-(пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.86 - 2.07 (m, 3H), 2.64 - 2.73 (m, 2H), 3.02 (q, 2H), 3.32 - 3.41 (m, 2H), 4.16 - 4.37 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 5.46 (br s, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.99 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.62 (br d, 1H), 8.90 (br d, 1H).	Пример 76 сырое ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.69 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454 [M+H]⁺.
238	 гидрохлорид 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(±)-пирролидин-3-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.55 - 1.68 (m, 2H), 1.95 - 2.08 (m, 1H), 2.64 - 2.74 (m, 3H), 2.81 - 2.92 (m, 1H), 3.03 - 3.14 (m, 1H), 3.16 - 3.34 (m, 2H), 3.58 - 3.74 (m, 1H), 4.38 - 4.52 (m, 2H), 5.46 (br s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.04 (br s, 2H), 11.13 (s, 1H).	Пример 80 сырое ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.72 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454 [M+H]⁺.

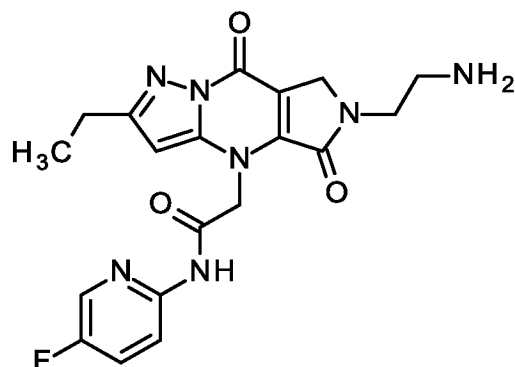
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
239	 гидрохлорид 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(±)-пирролидин-2-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (t, 3H), 1.58 - 1.68 (m, 2H), 1.83 - 2.02 (m, 2H), 2.08 (br d, 1H), 2.70 (q, 2H), 3.07 - 3.16 (m, 1H), 3.24 (br d, 1H), 3.74 - 3.87 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 5.47 (br s, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.83 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 11.15 (s, 1H).	Пример 81 94 % ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.72 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454 [M+H]⁺.
240	 гидрохлорид 2-[2-этил-5,8-диоксо-6-(пиперидин-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.34 (q, 2H), 1.67 - 1.77 (m, 2H), 2.04 (ddd, 1H), 2.69 (q, 2H), 2.73 - 2.86 (m, 2H), 3.23 (br d, 2H), 3.40 (br d, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.46 (br s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.99 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.61 (br d, 1H), 8.90 (br d, 1H), 11.13 (s, 1H).	Пример 89 сырое ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.76 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 468 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
241	 гидрохлорид 2-[2-амино-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.22 (d, 6H), 4.23 - 4.28 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 5.40 (br s, 2H), 5.59 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 7.75 (td, 1H), 8.01 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).	Пример 91 92 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.79 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 400 [M+H]⁺.
242	 2-{6-[(азетидин-3-ил)метил]-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид - хлороводород (1/1) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.17 - 1.27 (m, 3H), 2.65 - 2.73 (m, 2H), 3.14 (dt, 1H), 3.65 - 3.90 (m, 4H), 3.94 - 4.05 (m, 2H), 4.39 - 4.50 (m, 2H), 5.46 (br s, 2H), 6.47+6.49 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.93 - 8.13 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.77 - 9.00 (m, 1H), 11.13 (s, 1H).	Пример 115 93% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.69 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 440 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
243	 2-[6-(азетидин-3-ил)-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид - хлороводород (1/1) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 2.64 - 2.75 (m, 2H), 4.29 - 4.52 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 5.11 (quin, 1H), 5.44 (br s, 2H), 6.51+6.52 (s, 1H), 7.68 - 7.79 (m, 1H), 7.92 - 8.08 (m, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.11 (br s, 1H), 11.14 (s, 1H).	Пример 116 83% ЖХ-МС (Метод G): R_t = 0.68 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 426 [M+H]⁺.
244	 2-[2-(азетидин-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид - хлороводород (1/1) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 3.99 - 4.35 (m, 6H), 4.41 (s, 2H), 5.50 (br s, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.80 - 9.02 (m, 1H), 9.13 (br s, 1H), 11.18 (s, 1H).	Пример 230 79% ЖХ-МС (Метод H): R_t = 0.88 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 440 [M+H]⁺.

Пример 245

2-[6-(2-аминоэтил)-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

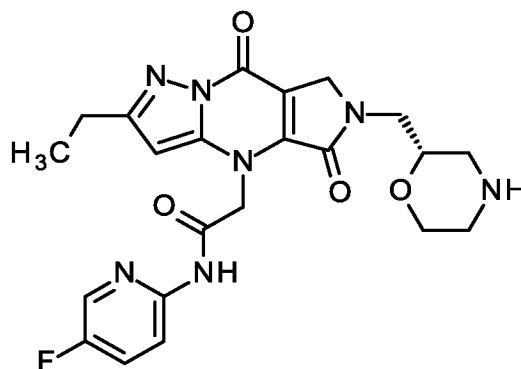


- 5 К раствору *трет*-бутил {2-[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-6(7Н)-ил]этил}карбамата (200 мг, 0.45 ммоль) (Пример 68) в дихлорметане (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После завершения реакции растворитель
- 10 удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонок: Kinetex 5 мкм EVO C18 100А, 150 x 21.2 мм; подвижная фаза А: вода (0.1% NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 8 % В до 40% В за 8 мин] с получением 74.8 мг (45%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.
- 15 ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 2.82 (t, 2H), 3.49 (t, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 7.99 - 8.00 (m, 1H), 8.37 - 8.38 (m, 1H), 11.11 (br, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод О, 0-2.00 мин 5-100% В, 2.00-2.80 мин 100% В): R_t = 0.75 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 414 [M+H]⁺.

Пример 246

2-{2-этил-6-[(2S)-морфолин-2-илметил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



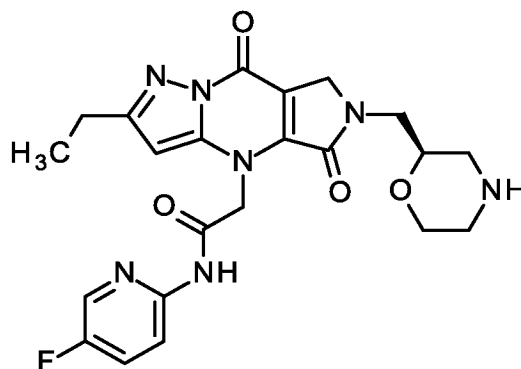
5 Трет-бутил (2R)-2-{[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-
5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-
ил]метил}морфолин-4-карбоксилат (65 мг, 0.10 ммоль) (Пример 90) растворяли в
дихлорметане (2 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл), и реакционную
10 смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и сырое
вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А). Фракции,
содержащие продукт, объединяли, концентрировали и лиофилизировали из смеси
ацетонитрил-вода с получением 18.2 мг (выход 40 %) указанного в заголовке
соединения в виде белого порошка.

¹Н ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.]: 1.33 (t, 3H), 2.56 - 2.65 (m, 1H), 2.79
15 - 2.87 (m, 4H), 2.98 (d, 1H), 3.53 - 3.67 (m, 2H), 3.69 - 3.79 (m, 2H), 3.87 (d, 1H), 4.54
(d, 1H), 4.63 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 8.08 - 8.20 (m,
2H), 9.12 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод F) R_t = 1.46 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z =
470.2 [M+H]⁺.

Пример 247

2-{2-этил-6-[(2R)-морфолин-2-илметил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



5 К раствору *трет*-бутил (2S)-2-{[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил]метил}морфолин-4-карбоксилата (1.7 г, 2.7 ммоль, чистота 89%) (Пример 86) в метаноле (50 мл) под азотом по каплям добавляли ацетилхлорид (1.9 мл, 27.0 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали достичь к.т. и перемешивали при этой

10 температуре в течение 17 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученное в результате вещество очищали с помощью обращенно-фазовой Biotage Isolera™ хроматографии (С18-силикагель, элюирование смесями вода (0.1% муравьиной кислоты)-ацетонитрил, от 1:0 до 0:1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при

15 пониженном давлении с получением 618 мг (выход 47%) указанного в заголовке соединения.

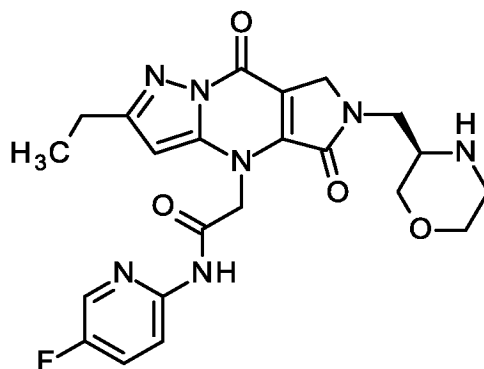
¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 11.10 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 3H), 2.78 (d, 1H), 2.74 - 2.57 (m, 4H),

20 2.42 - 2.33 (m, 1H), 1.24 (t, 3H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 2.65 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 470.15 [M+H]⁺.

Пример 248

2-{2-этил-6-[(3R)-морфолин-3-илметил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



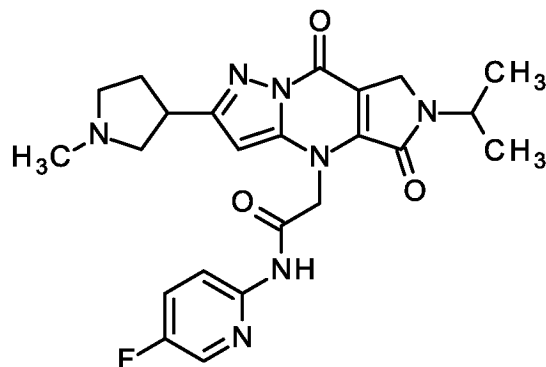
5 К раствору *трет*-бутил (3R)-3-{[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил]метил}морфолин-4-карбоксилата (121 мг, чистота 84 %, 178 мкмоль) (Промежуточное соединение 06-06) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученный в результате раствор перемешивали
10 при к.т. в течение 1 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь концентрировали в вакууме, причем оставшееся вещество растворяли в метаноле и загружали в SCX картридж. Картридж промывали дополнительным метанолом, после чего высвобождали целевой продукт с помощью 2 М NH₃ в метаноле. Эту фракцию концентрировали в вакууме с получением 93 мг (выход 97%, чистота
15 87%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. Порцию этого вещества (30 мг) дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А), причем фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 12 мг продукта в виде бледно-желтого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (t, 3H), 2.65 - 2.73 (m, 3H), 2.78 (d, 1H), 3.01 (d, 1H), 3.08 - 3.15 (m, 2H), 3.61 (d, 1H), 3.66 (dd, 2H), 4.37 - 4.50 (m, 2H),
20 5.47 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.94 - 8.06 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод D): R_t = 2.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 470 [M+H]⁺.

Пример 249

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-[(±)-1-метилпирролидин-3-ил]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}ацетамид



5

К раствору гидрохлорида 2-{5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-[(±)-пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1) (60.0 мг, 122 мкмоль) (Пример 235) в дихлорметане (0.75 мл) добавляли формальдегид (11 мкл, чистота 37 %, 150 мкмоль). Спустя 5 мин к раствору одной порцией добавляли NaBH(OAc)₃ (57.1 мг, 269 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод F, градиент C) с получением 8 мг (выход 13%) указанного в заголовке соединения.

10

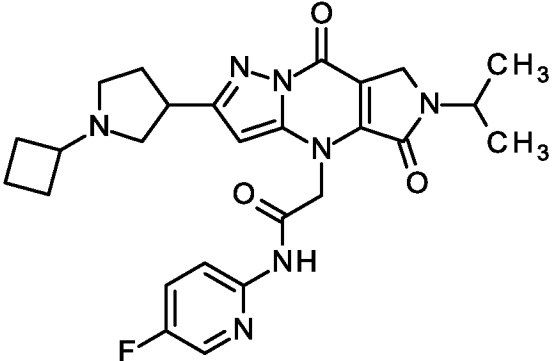
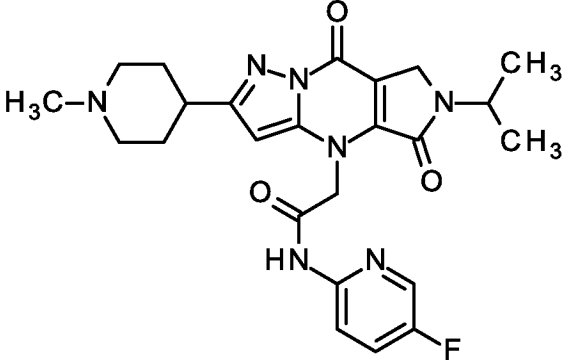
15

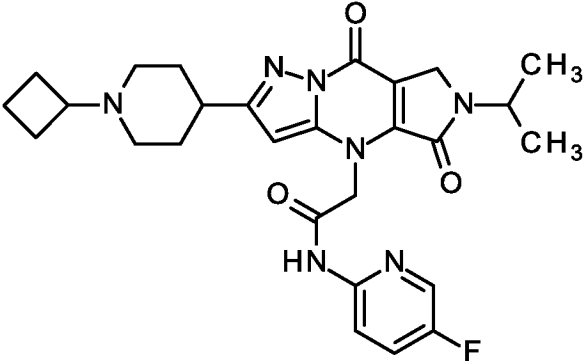
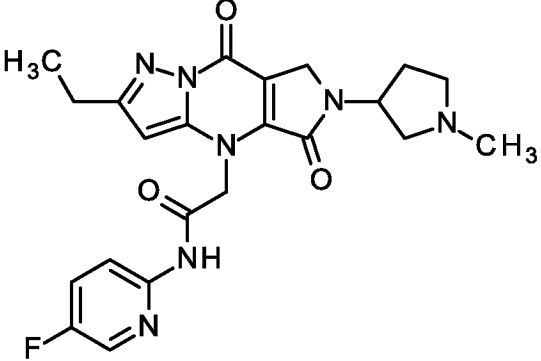
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 1.90 - 2.02 (m, 1H), 2.16 - 2.24 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.54 - 2.64 (m, 2H), 2.87 (t, 1H), 3.39 - 3.49 (m, 1H), 4.29 (dt, 1H), 4.37 (s, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.10 (s, 1H)

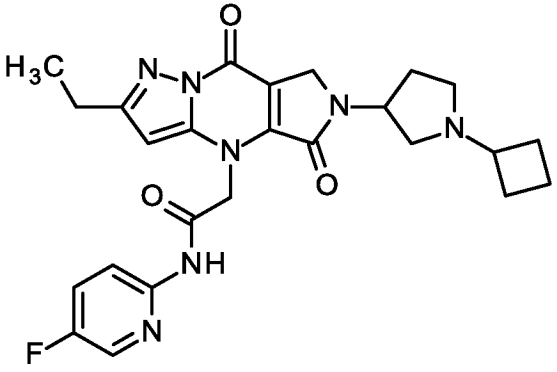
20

ЖХ-МС (Аналитический Метод H): R_t = 0.93 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 468 [M+H]⁺.

По аналогии с методикой, описанной для Примера 249, следующие примеры получали из подходящих вторичных аминов и альдегидов или кетонов в качестве исходных веществ.

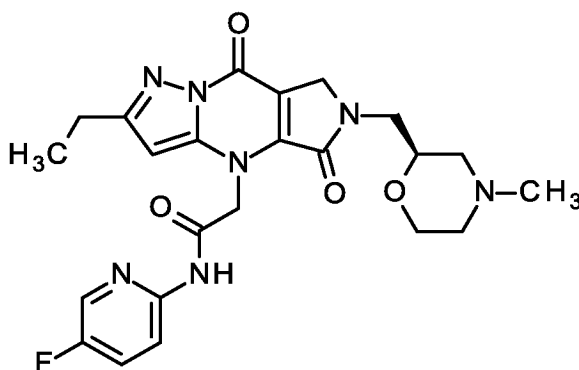
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
250	 2-{2-[(±)-1-циклобутилпирролидин-3-ил]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 1.59 - 1.69 (m, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.86 - 2.04 (m, 4H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 2.41 - 2.47 (m, 1H), 2.56 - 2.64 (m, 1H), 2.83 - 2.96 (m, 2H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 4.29 (quin, 1H), 4.37 (s, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.12 (s, 1H).	Пример 235 47 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 508 [M+H]⁺.
251	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(1-метилпиперидин-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 1.66 (qd, 2H), 1.87 - 2.02 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.57 - 2.64 (m, 1H), 2.81 (br d, 2H), 4.29 (quin, 1H), 4.36 (s, 2H), 5.45 (br s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).	Пример 234 17 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.96 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 482 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
252	 2-[2-(1-циклобутилпиперидин-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 1.56 - 1.67 (m, 4H), 1.71 - 1.84 (m, 4H), 1.91 - 2.01 (m, 4H), 2.59 - 2.72 (m, 2H), 2.82 (br d, 2H), 4.29 (quin, 1H), 4.36 (s, 2H), 5.45 (br s, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.11 (br s, 1H).	Пример 234 34 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 522 [M+H]⁺.
253	 2-{2-этил-6-[(±)-1-метилпирролидин-3-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 2.10 - 2.26 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.41 - 2.47 (m, 1H), 2.68 (q, 2H), 2.73 (dd, 1H), 2.78 - 2.88 (m, 1H), 4.44 (d, 2H), 4.67 - 4.74 (m, 1H), 5.46 (br s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (br s, 1H).	Пример 236 24 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
254	 2-{6-[(±)-1-циклобутилпирролидин-3-ил]-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.59 - 1.72 (m, 2H), 1.82 - 2.02 (m, 5H), 2.09 - 2.24 (m, 2H), 2.40 - 2.46 (m, 1H), 2.65 - 2.72 (m, 3H), 2.75 - 2.83 (m, 1H), 2.90 (quin, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.65 - 4.72 (m, 1H), 5.46 (br s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (br s, 1H).	Пример 236 17 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 494 [M+H]⁺.

Пример 255

2-(2-этил-6-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



Смесь 2-{2-этил-6-[(2R)-морфолин-2-илметил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (50 мг, 0.107 ммоль) (Пример 247), 37 % раствора формальдегида в воде (40 мкл, 0.533 ммоль), камфор-10-сульфоновой кислоты (12 мг, 0.053 ммоль) и уксусной кислоты (11 мкл, 0.187 ммоль) в метаноле (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Затем добавляли NaBH(OAc)₃ (68 мг, 0.320 ммоль), и реакцию

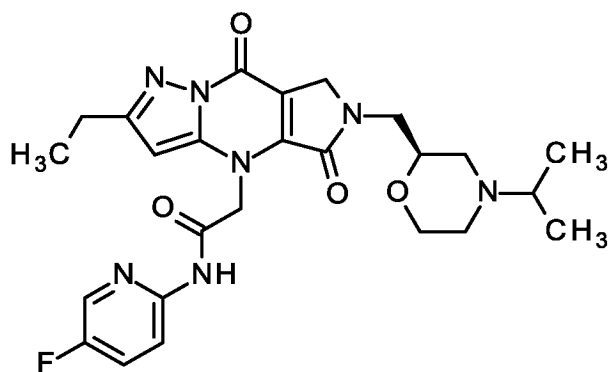
смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в дихлорметане. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (5 мл), и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 x 5 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное в результате вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод В), и фракции, содержащие продукт, концентрировали и лиофилизировали с получением 24.3 мг (выход 46%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]: 1.24 (t, 3H), 1.70 - 1.77 (m, 1H), 1.93 - 2.01 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.53 - 2.58 (m, 1H), 2.63 - 2.73 (m, 3H), 3.46 - 3.55 (m, 2H), 3.55 - 3.62 (m, 1H), 3.69 - 3.76 (m, 1H), 3.77 - 3.83 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 1H), 7.97 - 8.05 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод D) $R_t = 2.73$ мин, МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 484$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 256

2-(2-этил-5,8-диоксо-6-{[(2R)-4-(пропан-2-ил)морфолин-2-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



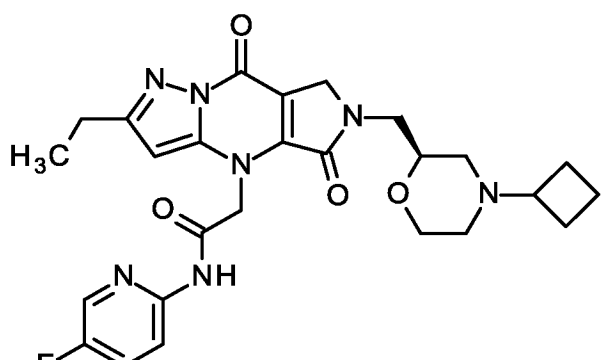
Смесь 2-{2-этил-6-[(2R)-морфолин-2-илметил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (50 мг, 0.11 ммоль) (Пример 247), ацетона (78 мкл) и уксусной кислоты (11 мкл) в 1,2-дихлорэтане (0.5 мл) перемешивали при к.т. в течение 45 минут. Затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (68 мг, 0.32 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при к.т. в течение 17 ч. По прошествии этого времени реакцию смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 x 5 мл) и объединенную органику сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном

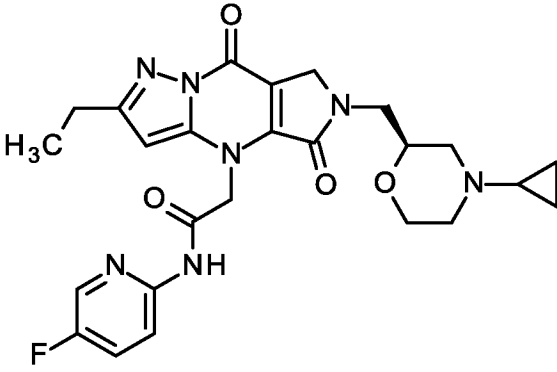
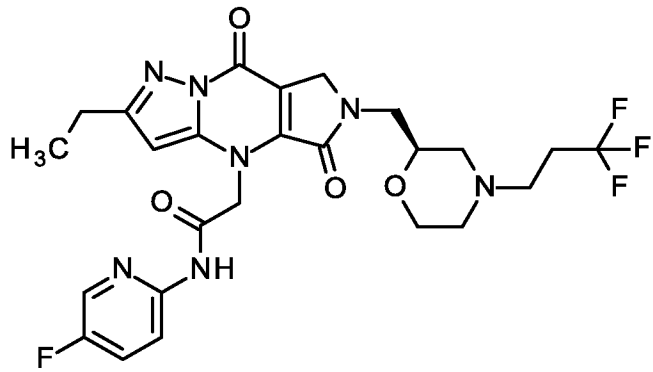
давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод В), и фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением 21.1 мг (выход 37%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

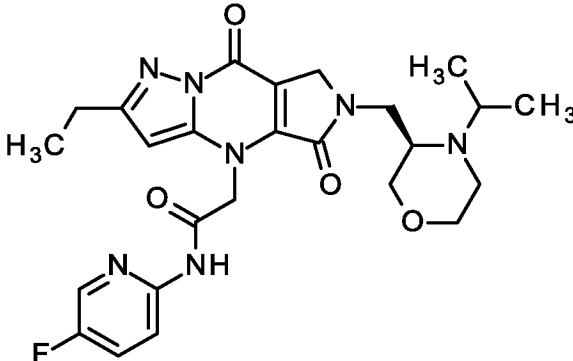
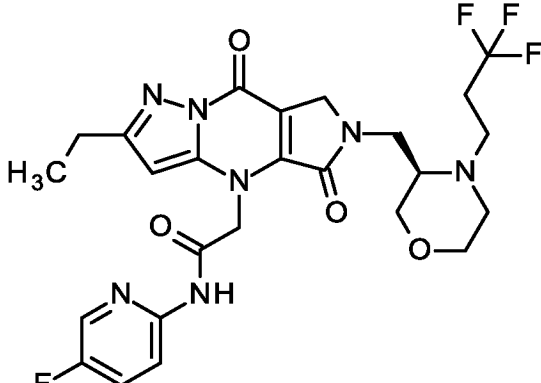
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 0.94 (d, 6H), 1.24 (t, 3H), 1.89 - 1.98 (m, 1H), 2.14 - 2.22 (m, 1H), 2.53 - 2.61 (m, 2H), 2.66 - 2.73 (m, 3H), 3.64 - 3.73 (m, 1H), 3.77 - 3.86 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 1H), 7.96 - 8.05 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).

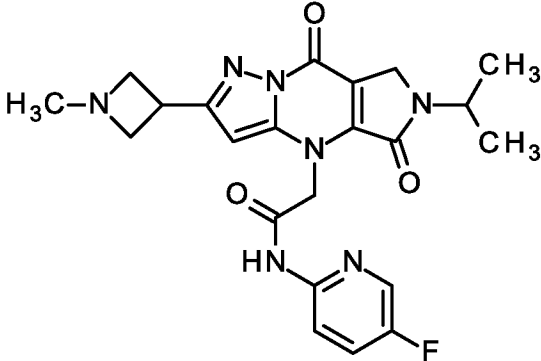
ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 2.74 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 512 [M+H]⁺.

По аналогии с методикой, описанной для Примера 256, следующие примеры получали из подходящих вторичных аминов и альдегидов или кетонов в качестве исходных веществ.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
257	 2-(6-((2R)-4-циклобутилморфолин-2-ил)метил}-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (t, 3H), 1.54 - 1.66 (m, 3H), 1.69 - 1.97 (m, 5H), 2.53 - 2.58 (m, 1H), 2.62 - 2.74 (m, 4H), 3.66 - 3.73 (m, 1H), 3.78 - 3.84 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 1H), 7.97 - 8.04 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).	Пример 247 14% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 2.79 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 524 [M+H]⁺.

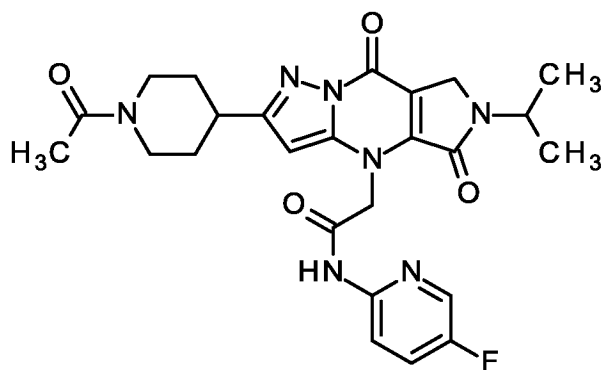
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
258	 2-(6-((2R)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 0.28 – 0.34 (m, 2H), 0.36 – 0.43 (m, 2H), 1.24 (t, 3H), 1.56 – 1.67 (m, 1H), 2.00 – 2.07 (m, 1H), 2.23 – 2.32 (m, 1H), 2.66 – 2.73 (m, 3H), 2.78 – 2.84 (m, 1H), 3.40 – 3.44 (m, 1H), 3.49 – 3.68 (m, 3H), 3.76 – 3.83 (m, 1H), 4.42 – 4.47 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.69 – 7.79 (m, 1H), 7.96 – 8.08 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).	Пример 247 13% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 2.79 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 510 [M+H]⁺.
259	 2-(2-этил-5,8-диоксо-6-((2R)-4-(3,3,3-трифторпропил)морфолин-2-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ [м.д.]: 1.33 (t, 3H), 1.93 – 1.99 (m, 1H), 2.17 – 2.25 (m, 1H), 2.35 – 2.48 (m, 2H), 2.58 – 2.65 (m, 2H), 2.71 – 2.77 (m, 1H), 2.80 (q, 2H), 2.84 – 2.90 (m, 1H), 3.58 – 3.74 (m, 3H), 3.78 – 3.86 (m, 1H), 3.89 – 3.96 (m, 1H), 4.50 – 4.62 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.54 – 7.60 (m, 1H), 8.04 – 8.11 (m, 1H), 8.23 – 8.25 (m, 1H).	Пример 247 13% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 2.79 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 566 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
260	 2-(2-этил-5,8-диоксо-6-{{{(3R)-4-(пропан-2-ил)морфолин-3-ил}метил}-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 0.97 (d, 3H), 1.05 (d, 3H), 1.24 (t, 3H), 2.39 – 2.44 (m, 1H), 2.66 – 2.72 (m, 2H), 2.89 – 2.96 (m, 1H), 3.19 – 3.26 (m, 1H), 3.44 – 3.50 (m, 2H), 3.54 – 3.63 (m, 2H), 3.64 – 3.72 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 5.32 – 5.59 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.09 (s, 1H).	Пример 248 44% ЖХ-МС (Аналитический Метод D): R_t = 3.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 512 [M+H]⁺.
261	 2-(2-этил-5,8-диоксо-6-{{{(3R)-4-(3,3,3-трифторпропил)морфолин-3-ил}метил}-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.21 – 1.27 (m, 5H), 2.69 (q, 2H), 2.75 – 2.89 (m, 2H), 2.89 – 3.04 (m, 2H), 3.48 – 3.77 (m, 6H), 4.49 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 7.73 (td, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.09 (s, 1H).	Пример 248 22% ЖХ-МС (Аналитический Метод D): R_t = 3.59 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 566 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
262	 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(1-метилазетидин-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 2.16 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 3.17 (t, 2H), 3.51 - 3.70 (m, 3H), 4.29 (dt, 1H), 4.38 (s, 2H), 5.49 (br s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).	Пример 244 20% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.89 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454 [M+H]⁺.

Пример 263

2-[2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



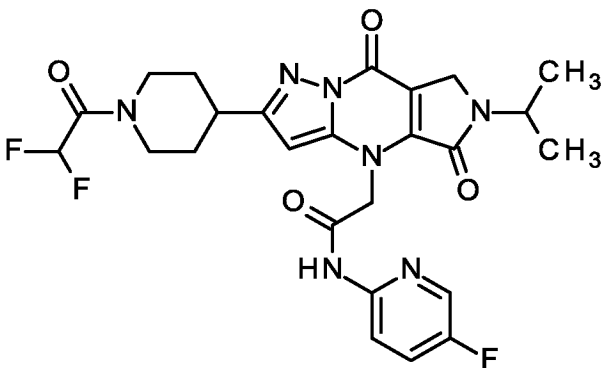
К раствору гидрохлорида 2-[5,8-диоксо-2-(пиперидин-4-ил)-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1) (40.0 мг, 79.4 мкмоль) (Пример 234) в N-метилпирролидоне (750 мкл, 7.8 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламине (29 мкл, 170 мкмоль) добавляли ацетилхлорид (5.9 мкл, 83 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Раствор концентрировали и растворяли в смеси ацетонитрил/вода (7:3), фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ

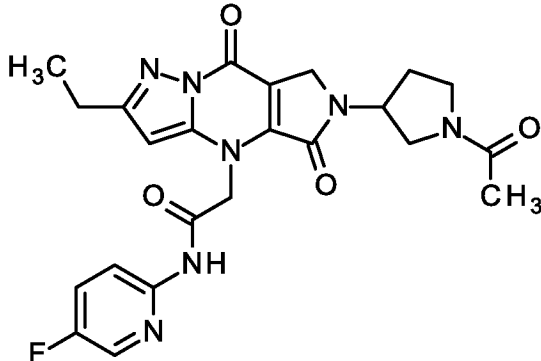
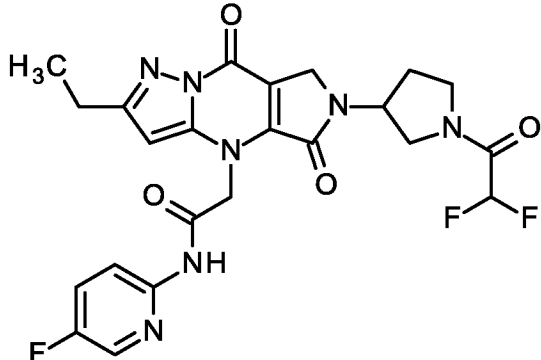
(Метод F, градиент C) с получением 17 мг (выход 43%) указанного в заголовке соединения.

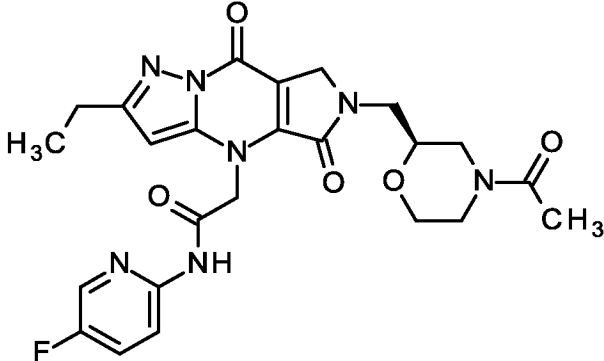
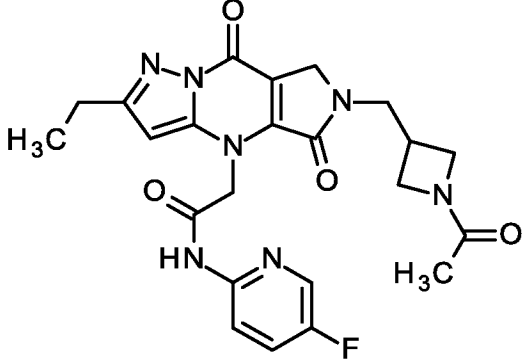
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 1.35 - 1.55 (m, 1H), 1.62 (qd, 1H), 1.87 - 2.00 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.63 - 2.73 (m, 1H), 2.97 (tt, 1H), 3.12 - 3.21 (m, 1H), 3.86 (br d, 1H), 4.29 (quin, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.38 - 4.43 (m, 1H), 5.45 (br s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.11 (s, 1H)

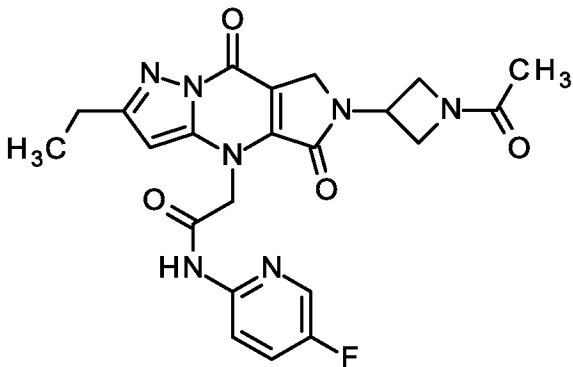
ЖХ-МС (Аналитический Метод H): R_t = 0.88 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

По аналогии с методикой, описанной для Примера 263, следующие примеры получали из подходящих вторичных аминов и ацилхлоридов в качестве исходных веществ.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ^1H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
264	 2-{2-[1-(дифторацетил)пиперидин-4-ил]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 1.45 - 1.71 (m, 3H), 1.96 - 2.08 (m, 2H), 2.93 (br t, 1H), 3.06 (tt, 1H), 3.23 - 3.32 (m, 1H), 3.93 (br d, 1H), 4.25 - 4.36 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 5.45 (br s, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.76 (t, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H).	Пример 234 46 % ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.96 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

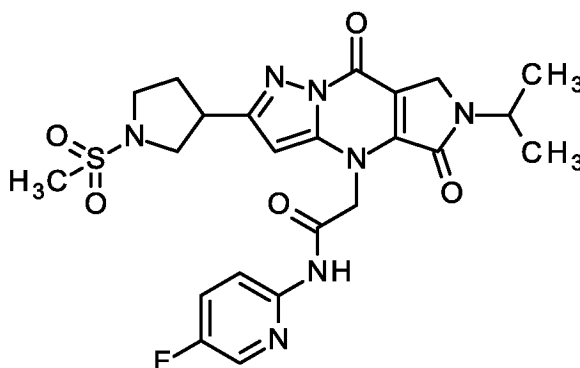
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
265	 2-{6-[(±)-1-ацетилпирролидин-3-ил]-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.19 - 1.26 (m, 3H), 1.95 + 1.97 (s, 3H), 2.06 - 2.26 (m, 2H), 2.64 - 2.73 (m, 2H), 3.26 - 3.31 (m) + 3.37 - 3.50 (m, 1H), 3.50 - 3.76 (m, 3H), 4.38 - 4.52 (m, 2H), 4.63 (quin) + 4.75 (quin, 1H), 5.47 (br s, 2H), 6.47 + 6.48 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.12 (br s, 1H).	Пример 236 41 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.82 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 482 [M+H]⁺.
266	 2-{6-[(±)-1-(дифторацетил)пирролидин-3-ил]-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 2.13 - 2.34 (m, 2H), 2.65 - 2.72 (m, 2H), 3.43 - 3.51 (m, 1H), 3.57 - 3.74 (m, 2H), 3.80 - 3.90 (m, 1H), 4.42 - 4.53 (m, 2H), 4.70 + 4.79 (quin, 1H), 5.46 (br s, 2H), 6.47 + 6.48 (s, 1H), 6.56 + 6.59 (t, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.12 (br s, 1H).	Пример 236 41 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.89 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 518 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
267	 2-(6-((2R)-4-ацетилморфолин-2-ил)метил}-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.26 (t, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.72 (q, 2H), 3.37 – 3.55 (m, 1H), 3.55 – 4.34 (m, 7H), 4.47 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.60 – 7.76 (m, 1H), 7.91 – 8.01 (m, 1H), 8.28 – 8.38 (m, 1H), 10.81 (s, 1H).	Пример 247 32% ЖХ-МС (Аналитический Метод D) R_t = 3.35 мин, МС (ЭРИ - положит.): m/z = 512 [M+H]⁺.
268	 2-{6-[(1-ацетилазетидин-3-ил)метил]-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.71 (s, 3H), 2.62 - 2.73 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.66 - 3.81 (m, 2H), 3.83 - 3.93 (m, 2H), 4.17 (t, 1H), 4.35 - 4.44 (m, 2H), 5.46 (br s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.94 - 8.02 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.13 (br s, 1H).	Пример 242 18% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.81 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 482 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
269	 2-[6-(1-ацетилазетидин-3-ил)-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-<i>d</i>]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.69 (q, 2H), 4.07 - 4.20 (m, 2H), 4.33 - 4.46 (m, 2H), 4.60 - 4.66 (m, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.94 - 5.04 (m, 1H), 5.44 (br s, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.99 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (br s, 1H).	Пример 243 34% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.81 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 468 [M+H]⁺.

Пример 270

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-[(±)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}ацетамид



К раствору гидрохлорида 2-{5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-[(±)-пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1) (40.0 мг, 81.6 мкмоль) (Пример 235) в ТГФ (750 мкл) и триэтилаmine (23 мкл, 160 мкмоль) добавляли метансульфонилхлорид (6.6 мкл, 86 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Добавляли дополнительный метансульфонилхлорид (6.6 мкл, 86 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при к.т. Добавляли воду и водную фазу

экстрагировали этилацетатом. Органику промывали солевым раствором, сушили с помощью гидрофобного фильтра и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в нескольких каплях этилацетата. К раствору добавляли гексан. Образовавшийся осадок собирали путем фильтрования и сушили в вакууме с

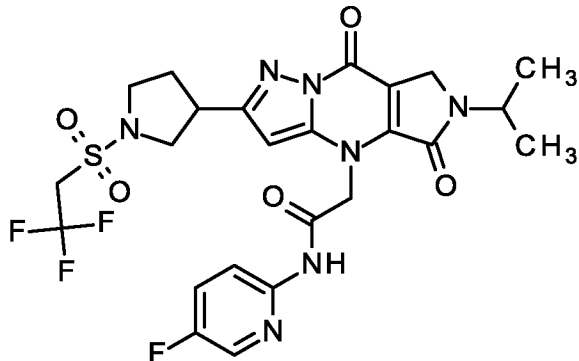
5 получением 24 мг (выход 54%) указанного в заголовке соединения.

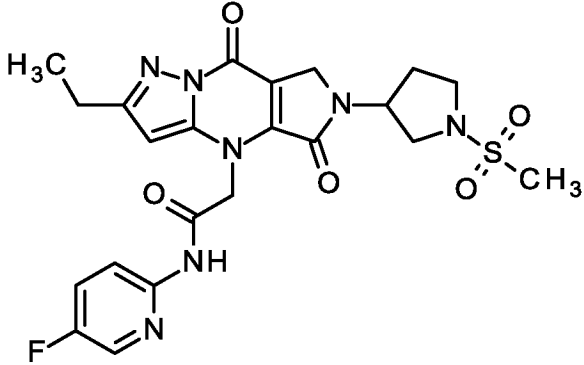
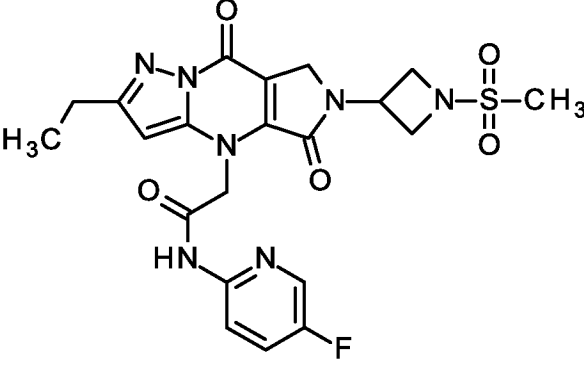
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 2.12 (dq, 1H), 2.91 (s, 3H), 3.33 - 3.44 (m, 3H), 3.53 - 3.74 (m, 3H), 4.29 (dt, 1H), 4.38 (s, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.13 (s, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z =

10 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

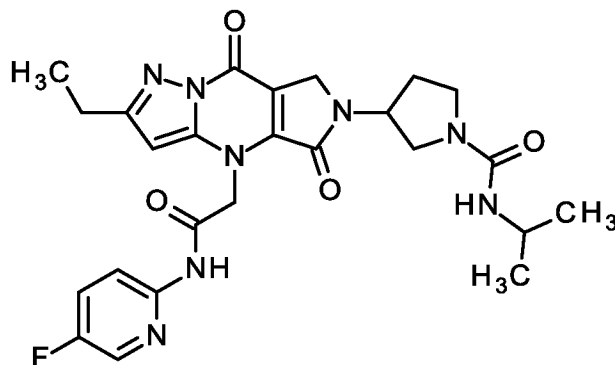
По аналогии с методикой, описанной для Примера 270, следующие примеры получали из подходящих вторичных аминов и сульфонилхлоридов в качестве исходных веществ.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ^1H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
271	 2-[5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-{(±)-1-[(2,2,2-трифторэтил)сульфонил]пирролидин-3-ил}-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 2.11 (dq, 1H), 2.29 - 2.39 (m, 1H), 3.41 - 3.54 (m, 3H), 3.61 (quin, 1H), 3.80 (dd, 1H), 4.29 (quin, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.51 - 4.68 (m, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.13 (s, 1H).	Пример 235 10 % ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 600 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
272	 2-{2-этил-6-[(±)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 2.13 - 2.27 (m, 2H), 2.69 (q, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.34 - 3.41 (m, 2H), 3.44 - 3.56 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.74 (quin, 1H), 5.46 (br s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.12 (s, 1H).	Пример 236 43 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 518 [M+H]⁺.
273	 2-{2-этил-6-[1-(метансульфонил)азетидин-3-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.29 (dd, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.99 - 5.10 (m, 1H), 5.43 (br s, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.99 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.12 (s, 1H).	Пример 243 26% ЖХ-МС (Метод Н): R_t = 0.86 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 504 [M+H]⁺.

Пример 274

(±)-3-[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-6(7Н)-ил]-N-(пропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид



5

К раствору гидрохлорида 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(±)-пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1) (50.0 мг, 105 мкмоль) (Пример 236) в N,N-диметилформамиде (750 мкл) добавляли 2-изоцианатопропан (12 мкл, 130 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 40 ч при к.т. Добавляли еще один эквивалент 2-изоцианатопропана (12 мкл, 130 мкмоль) и перемешивали в течение 1 ч. Раствор гасили водой, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод F, градиент C) с получением 8 мг (выход 15%) указанного в заголовке соединения.

10

15

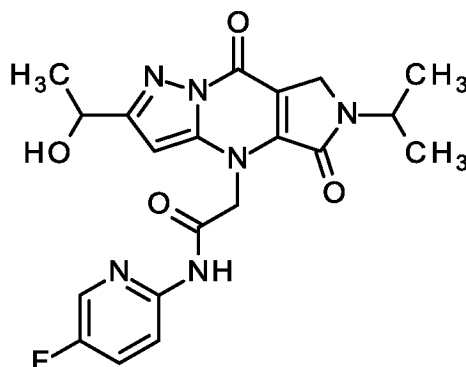
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ [м.д.]: 1.06 (dd, 6H), 1.23 (t, 3H), 2.10 - 2.22 (m, 2H), 2.63 - 2.73 (m, 3H), 3.24 - 3.31 (m, 1H), 3.34 - 3.39 (m, 1H), 3.43 - 3.58 (m, 2H), 3.68 - 3.80 (m, 1H), 4.35 - 4.47 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 5.46 (br s, 2H), 5.85 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H).

ЖХ-МС (Аналитический Метод H): R_t = 0.91 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 525 [M+H]⁺.

20

Пример 275

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-[(±)-1-гидроксиэтил]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}ацетамид



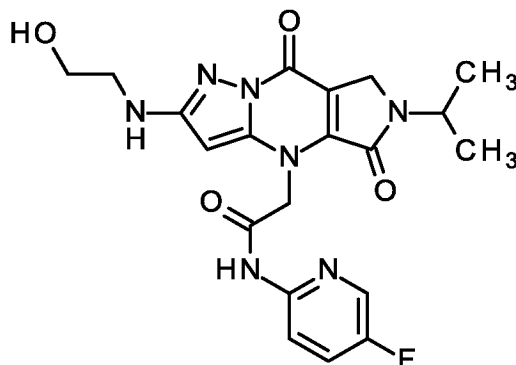
- 5 К раствору 2-(2-ацетил-6-изопропил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-*a*]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (200 мг, 0.47 ммоль) (Промежуточное соединение 06-04) в метаноле (50 мл) добавляли NaBH₄ (35.5 мг, 0.94 ммоль) при 0 °С и полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли воду и
- 10 растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Prep C18 OBD Column, 5 мкм, 19 x 150 мм, подвижная фаза А: вода (0.1% NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 20% В до 33%
- 15 В за 8 мин] с получением 13 мг (выход 6%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 1.41 (d, 3H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.76-4.83 (m, 1H), 5.41 (d, 1H), 5.50-5.54 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.99-8.01 (m, 1H), 8.37-8.38 (m, 1H), 11.11 (br, 1H).

- 20 ЖХ-МС (Аналитический Метод М, 0-2.0 мин 5-95% В, 2.0-2.6 мин 95% В): R_t = 1.05 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 429 [M+H]⁺.

Пример 276

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-[(2-гидроксиэтил)амино]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}ацетамид



5

К раствору 2-[2-{2-(бензилокси)этил}амино]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (50.0 мг, 93.7 мкмоль) (Пример 176) в этаноле (2.5 мл), продутому азотом, добавляли палладий на активированном угле (чистота 10 %, 9.97 мг, 9.37 мкмоль). Раствор продували водородом и перемешивали в течение 8 ч. Реакционную смесь продували азотом и фильтровали через Целит®. Фильтрат упаривали и остаток растворяли в нескольких каплях этилацетата. К раствору добавляли диэтиловый эфир, образовавшийся осадок собирали путем фильтрования и сушили на воздухе с получением 22 мг (выход 51%) указанного в заголовке соединения.

15

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ [м.д.]: 1.22 (d, 6H), 3.22 (q, 2H), 3.52 (q, 2H), 4.24 - 4.34 (m, 3H), 4.69 (br t, 1H), 5.39 (br s, 2H), 5.68 (s, 1H), 6.19 (t, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.01 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).

20

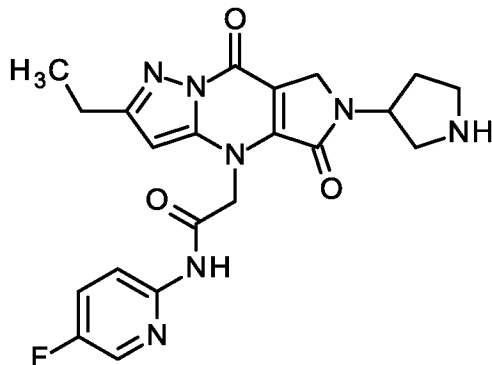
ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.78 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 444 [M+H]⁺.

25

Пример 236 был получен в виде смеси двух энантиомеров. Хиральная очистка (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000; колонка: Chiralpak IC 5 мк, 250 x 30 мм; элюент А: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%), элюент В: этанол; градиент: изократический режим, 50 % В; поток: 40 мл/мин; УФ: 254 нм) обеспечивала энантиомер 1 (Пример 172) и энантиомер 2 (Пример 173).

Пример 277

2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]-пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (энантиомер 1)



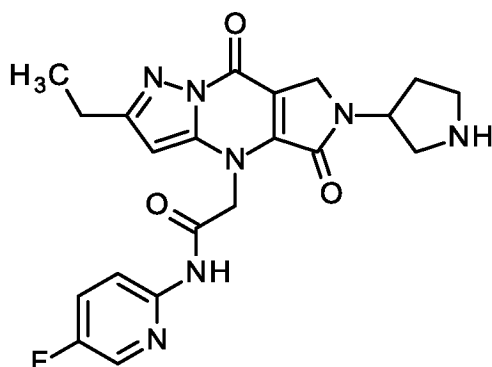
5

и

Пример 278

2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид (энантиомер 2)

10



15

20

Рацемическую смесь гидрохлорида 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(±)-пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1) (59.0 мг, 124 мкмоль) (Пример 236) растворяли в 1.5 мл смеси дихлорметан/метанол (1:1) и энантиомеры разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ с получением 19 мг (35 %) 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (энантиомер 1) и 21 мг (38 %) 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (энантиомер 2).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.87 - 2.16 (m, 2H), 2.62 - 2.73 (m, 3H), 2.82 - 3.00 (m, 2H), 3.02 - 3.13 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.58 - 4.70 (m, 1H), 5.36 - 5.53 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.12 (br s, 1H).

5 Хиральная аналитическая ВЭЖХ (прибор: Agilent ВЭЖХ 1260; колонка: Chiralpak IC 3 мк, 100 x 4,6 мм; элюент А: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%), элюент В: этанол; градиент изократический режим, 50 % В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25 °С; ДМД: 254 нм):

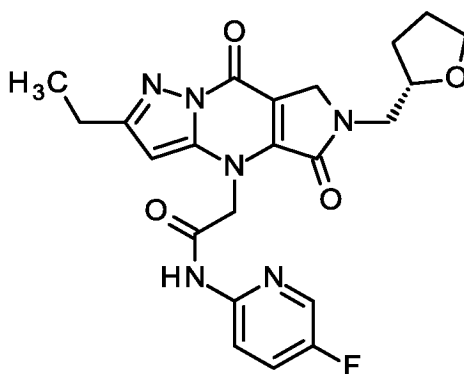
Энантиомер 1: R_t = 6.31 мин; ee: > 99.9 %

10 Энантиомер 2: R_t = 11.82 мин; ee: > 99.9 %

Пример 77 был получен в виде смеси двух энантиомеров. Хиральная очистка (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000; колонка: Chiralpak IC 5 мкм 250 x 30 мм; элюент А: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%), элюент В: этанол; градиент: изократический режим, 50 % В; 15 поток: 40 мл/мин; УФ: 254 нм) обеспечивала S-изомер (Пример 279) и R-изомер (Пример 73).

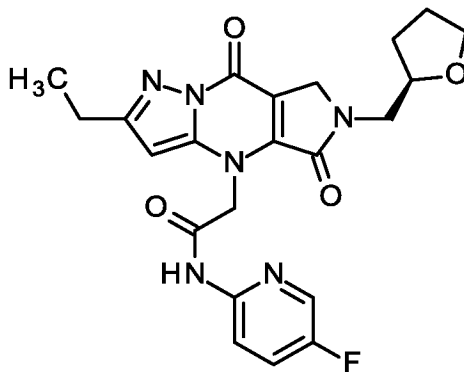
Пример 279

2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпирдин-2- 20 ил)ацетамид



Пример 73

2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



5

Рацемическую смесь 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(±)-тетрагидрофуран-2-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (100 мг, 220 мкмоль) (Пример 77) растворяли в 4.5 мл смеси дихлорметан/метанол (1:1) и энантиомеры разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ с получением 32 мг (32 %) 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида и 41 мг (41 %) 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида.

10

15

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.23 (t, 3H), 1.47 - 1.58 (m, 1H), 1.75 - 1.99 (m, 3H), 2.69 (q, 2H), 3.44 - 3.53 (m, 1H), 3.56 - 3.69 (m, 2H), 3.75 - 3.82 (m, 1H), 4.06 (qd, 1H), 4.39 - 4.45 (m, 1H), 4.46 - 4.52 (m, 1H), 5.46 (br s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).

20

Хиральная аналитическая ВЭЖХ (прибор: Agilent ВЭЖХ 1260; колонка: Chiralpak IC 3 мкм 100 x 4,6 мм; элюент А: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%), элюент В: этанол; градиент изократический режим, 50 % В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25 °С; ДМД: 254 нм):

S-изомер: R_t = 3.65 мин; ee: 98.6 %

25

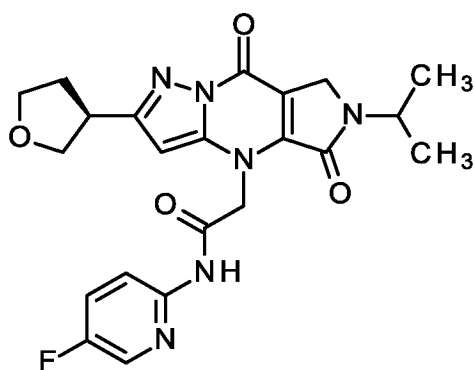
R-изомер: R_t = 4.24 мин; ee: 95.4 %

Пример 228 был получен в виде смеси двух энантиомеров. СКФХ хиральная очистка (колонка: Lux C4 (21.2 мм x 250 мм, 5 мкм); элюент А: метанол, элюент В: СО₂ с 0.2% об./об. NH₃ модификатора; градиент: изократический режим, 50 % В;

поток: 50 мл/мин; УФ: 233 нм) обеспечивала энантиомер 1 (Пример 280) и энантиомер 2 (Пример 281).

Пример 280

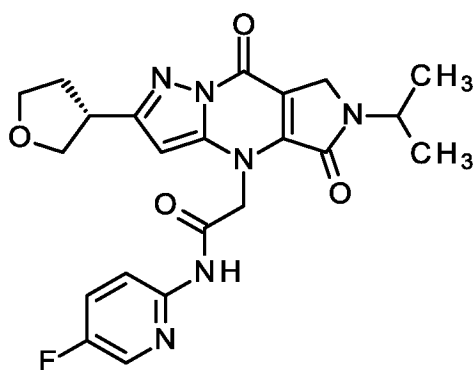
2-{5,8-диоксо-2-[оксолан-3-ил]-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-
5 пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид
(энантиомер 1)



и

Пример 281

10 2-{5,8-диоксо-2-[оксолан-3-ил]-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-
пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид
(энантиомер 2)



15 Рацемическую смесь 2-{5,8-диоксо-2-[(±)-оксолан-3-ил]-6-(пропан-2-ил)-
5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-
фторпиридин-2-ил)ацетамида (28.7 мг, чистота 96 %, 60.4 мкмоль) (Пример 228)
растворяли до концентрации 14 мг/мл в метаноле и затем очищали с помощью
хиральной препаративной СКФХ с получением 13.4 мг (47 %) 2-{5,8-диоксо-2-
20 [оксолан-3-ил]-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-
д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (энантиомер 1) и 12.4 мг (43
%) 2-{5,8-диоксо-2-[оксолан-3-ил]-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-

пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (энантиомер 2).

^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ 1.33 (d, 6H), 2.16 - 2.25 (m, 1H), 2.37 - 2.46 (m, 1H), 3.65 - 3.75 (m, 1H), 3.85 - 3.96 (m, 2H), 4.04 (td, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.54 - 4.65 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.43 (ddd, 1H), 8.09 - 8.23 (m, 2H), 9.07 (s, 1H).

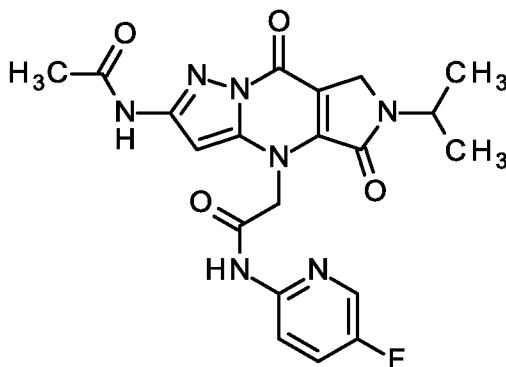
СКФХ хиральный анализ (колонка: Lux C4 (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм); элюент А: метанол, элюент В: CO_2 с 0.2% об./об. NH_3 модификатора; градиент: изократический режим, 50 % В; поток: 4 мл/мин; УФ: 210-400 нм):

Энантиомер 1: $R_t = 3.78$ мин; ee: 96.8%

Энантиомер 2: $R_t = 3.19$ мин; ee: 99.8%

Пример 282

2-[2-(ацетиламино)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

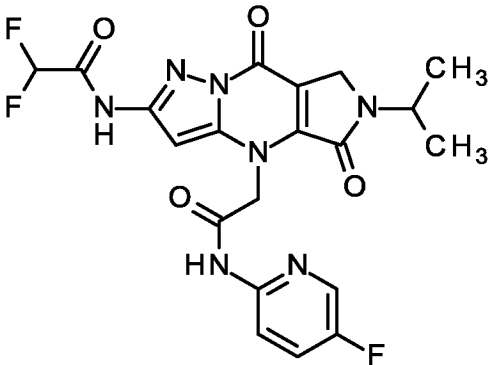
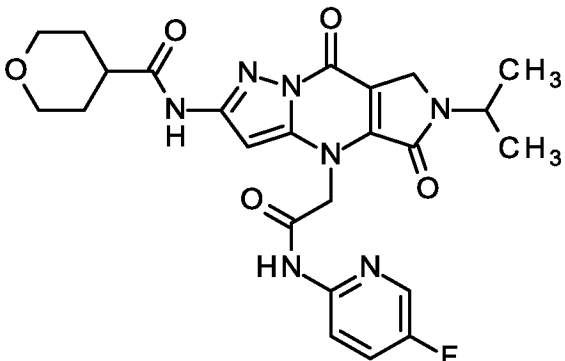


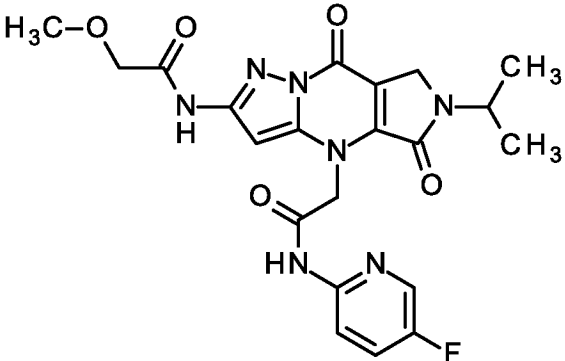
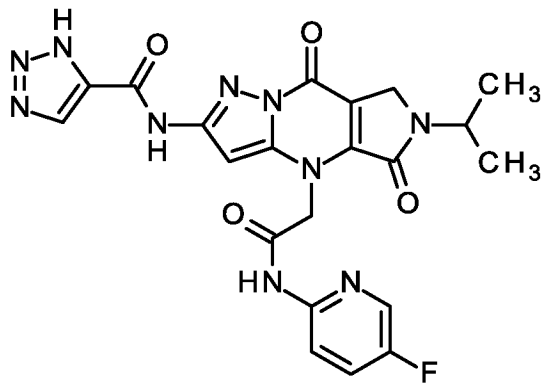
К раствору гидрохлорида 2-[2-амино-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1) (50.0 мг, 125 мкмоль) (Пример 241) в N-метилпирролидоне (750 мкл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (65 мкл, 380 мкмоль) и ацетилхлорид (9.3 мкл, 130 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч при к.т. Смесь гасили водой и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод F, градиент C) с получением 13.2 мг (выход 23%) указанного в заголовке соединения.

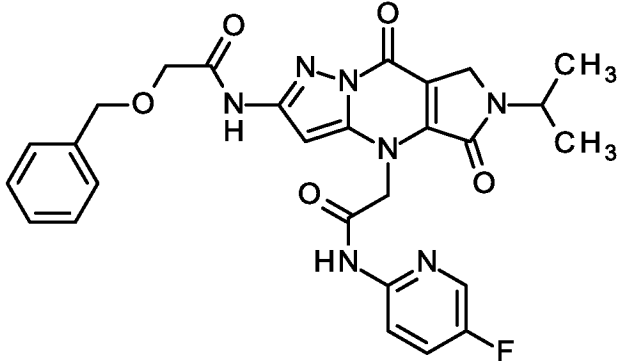
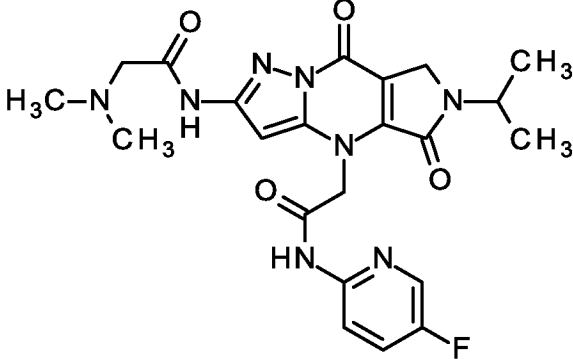
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.24 (d, 6H), 2.05 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 5.54 (br s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 1H), 7.92 - 8.07 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.04 (s, 1H), 11.15 (s, 1H)

ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): $R_t = 0.85$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 442$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

По аналогии с методикой, описанной для Примера 282, следующие примеры получали из подходящих аминов и ацилхлоридов в качестве исходных веществ.

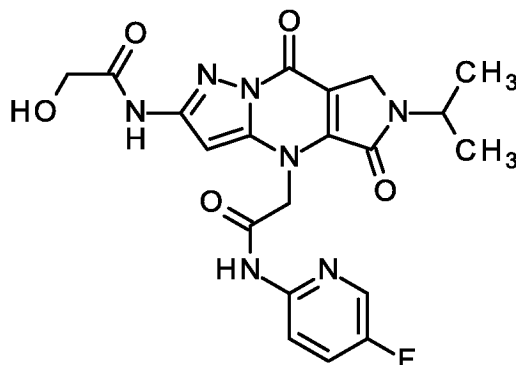
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
283	 2,2-дифтор-N-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил]ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 4.31 (quin, 1H), 4.39 (s, 2H), 5.58 (br s, 2H), 6.38 (t, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.14 (s, 1H), 11.77 - 12.16 (m, 1H).	Пример 241 11 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.63 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 478 [M+H]⁺.
284	 N-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил]тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 1.56 - 1.72 (m, 4H), 2.61 - 2.69 (m, 1H), 3.28 - 3.32 (m, 2H), 3.87 (dt, 2H), 4.26 - 4.35 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 5.54 (br s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.71 - 7.77 (m, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 11.06 (s, 1H), 11.09 - 11.21 (m, 1H).	Пример 241 28 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 512 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
285	 N-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-ил]-2-метоксиацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 3.33 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.30 (quin, 1H), 4.38 (s, 2H), 5.56 (br s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 1H), 7.94 - 8.06 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.87 (s, 1H), 11.15 (br s, 1H).	Пример 241 41 % ЖХ-МС (Аналитический Метод H): R_t = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 472 [M+H]⁺.
286	 N-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.25 (d, 6H), 4.31 (dt, 1H), 4.40 (s, 2H), 5.59 (br s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.01 (br d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.62 (br s, 1H), 11.18 (s, 1H), 11.26 - 11.51 (m, 1H), 15.26 - 15.97 (m, 1H).	Пример 241 25 % ЖХ-МС (Аналитический Метод G): R_t = 0.85 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 495 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
287	 2-(бензилокси)-N-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил]ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.24 (d, 6H), 4.16 (s, 2H), 4.31 (dt, 6.62 Гц, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.56 (br s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 4H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.93 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).	Пример 241 38 % ЖХ-МС (Аналитический Метод Н): R_t = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 548 [M+H]⁺.
288	 N-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-N²,N²-диметилглицинамид	Пример 241 9 % ЖХ-МС (Метод J): R_t = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485 [M+H]⁺.

Пример 289

N-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-ил]-2-гидроксиацетамид



5

Полученный раствор 2-(бензилокси)-N-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-ил]ацетамида (20.0 мг, 36.5 мкмоль) (Пример 287) в этаноле (1.0 мл) вакуумировали и продували азотом (3 цикла). Затем добавляли палладий на угле (3.89 мг, чистота 10 %, 3.65 мкмоль), колбу вакуумировали и продували водородом. Смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре и затем фильтровали через фильтр с набивкой целита. Целит промывали этанолом и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в нескольких каплях этилацетата и к раствору добавляли диэтиловый эфир (15 мл). Образовавшийся осадок собирали путем фильтрования и сушили на воздухе с получением 3 мг (выход 17%) указанного в заголовке соединения.

15

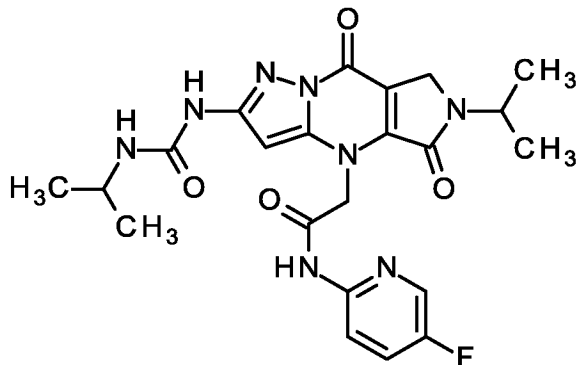
ЖХ-МС (Метод Н): $R_t = 0.80$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 458 [M+H]^+$.

20

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]: 1.24 (br d, 6H), 4.03 (s, 2H), 4.30 (dt, 1H), 4.38 (s, 2H), 5.56 (br s, 3H), 6.83 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.54 (br s, 1H), 11.16 (br s, 1H).

Пример 290

2-[5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-{[(пропан-2-ил)карбамоил]амино}-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



5

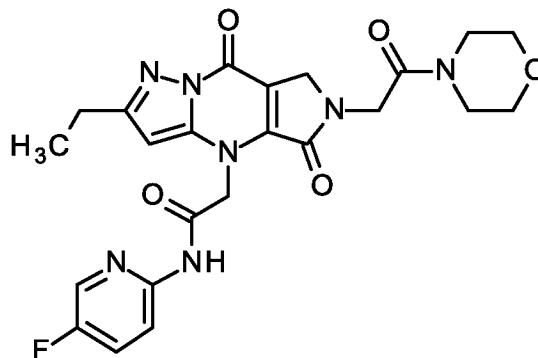
К раствору 2-[2-амино-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (50.0 мг, 125 мкмоль) (Пример 241) в N,N-диизопропилэтиламине (65 мкл, 380 мкмоль) добавляли 2-изоцианатопропан (25 мкл, 250 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли дополнительный 2-изоцианатопропан (25 мкл, 250 мкмоль) и смесь перемешивали в течение еще 24 ч при комнатной температуре. Добавляли другую порцию 2-изоцианатопропана (25 мкл, 250 мкмоль) и раствор перемешивали в течение еще 3 дней. Раствор фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод F, 10 15 градиент C) с получением 7.5 мг (выход 11%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод Н): $R_t = 0.94$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 485 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]: 1.10 (d, 6H), 1.23 (d, 6H), 3.75 (dq, 1H), 4.24 - 4.33 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 5.50 (br s, 2H), 6.48 - 6.56 (m, 2H), 7.71 - 7.78 (m, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

Пример 291

2-{2-этил-6-[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



5

К раствору [2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил]уксусной кислоты (30.0 мг, 70.0 мкмоль) (Промежуточное соединение 06-10) в сухом N,N-диметилформамиде (750 мкл) добавляли НАТУ (39.9 мг, 105 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (18 мкл, 110 мкмоль). Раствор перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли морфолин (9.2 мкл, 110 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли диметилсульфоксидом до объема 2 мл. Оставшееся вещество растворяли в смеси ацетонитрил/вода (7:3) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод D) с получением 16.8 мг (выход 48%) указанного в заголовке соединения.

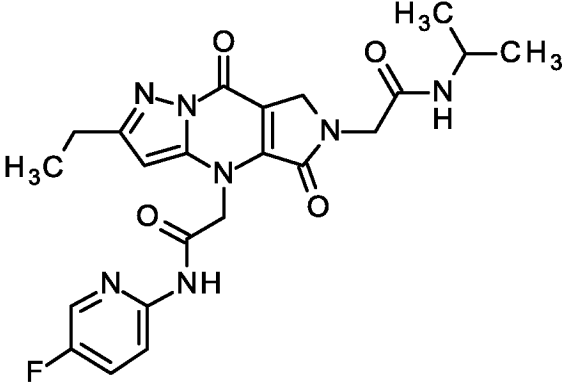
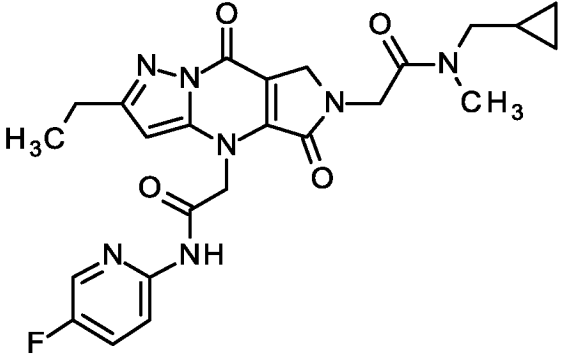
15

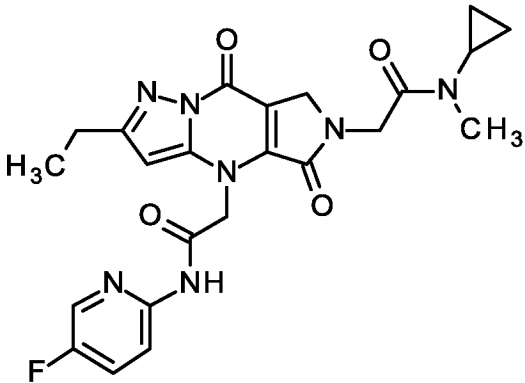
ЖХ-МС (Метод J): $R_t = 0.78$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 498 [M+H]^+$.

20

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]: 1.24 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 3.46 (br dd, 4H), 3.53 - 3.64 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.45 (br s, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).

По аналогии с методикой, описанной для Примера 291, следующие примеры получали из подходящих аминов и карбоновых кислот в качестве исходных веществ.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
292	 2-(2-этил-5,8-диоксо-6-{2-оксо-2-[(пропан-2-ил)амино]этил}-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пирразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 1.06 (d, 6H), 1.23 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 3.84 (dq, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.46 (br s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.97 - 8.06 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).	Промежуточное соединение 06-10 36% ЖХ-МС (Метод J): R_t = 0.84 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 470 [M+H]⁺.
293	 N-(циклопропилметил)-2-[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пирразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-6(7Н)-ил]-N-метилацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 0.17 - 0.23 (m, 1H), 0.26 - 0.33 (m, 1H), 0.40 - 0.46 (m, 1H), 0.48 - 0.55 (m, 1H), 0.89 - 1.07 (m, 1H), 1.24 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 2.89 + 3.05 (s, 3H), 3.14 - 3.25 (m, 2H), 4.37 + 4.39 (s, 2H), 4.45 + 4.46 (s, 2H), 5.46 (br s, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.74 (td, Гц, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.11 (s, 1H) (присутствуют ротамеры).	Промежуточное соединение 06-10 33% ЖХ-МС (Метод J): R_t = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 496 [M+H]⁺.

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC ¹ H ЯМР	Синтезировано из Выход ЖХ-МС
294	 N-циклопропил-2-[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-ил]-N-метилацетамид ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: 0.80 - 0.88 (m, 3H), 1.24 (t, 4H), 2.70 (q, 2H), 2.77 - 2.80 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.45 (br s, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.37 (d, 1H), 11.12 (br s, 1H).	Промежуточное соединение 06-10 22% ЖХ-МС (Метод J): R_t = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 482 [M+H]⁺.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ – БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

Примеры тестировали в выбранных биологических анализах один или несколько раз. В случаях, когда тестирование выполняли более одного раза, данные сообщаются либо в виде средних значений, либо в виде медианных значений, где

- среднее значение, также называемое средним арифметическим значением, означает сумму полученных значений, деленную на число проведенных тестов, и

- медианное значение означает срединное число группы значений при ранжировке в порядке возрастания или убывания. Если число значений в массиве данных нечетное, медиана является срединным значением. Если число значений в массиве данных четное, медиана является средним арифметическим двух срединных значений.

Примеры синтезировали один или несколько раз. Когда синтез проводили более чем один раз, данные из биологических анализов представляют собой средние значения или медианные значения, рассчитанные с использованием массивов данных, полученных при тестированиях одной или нескольких партий синтеза.

Активность *in vitro* соединений настоящего изобретения может быть продемонстрирована в следующих анализах:

1) Изменения внутриклеточного кальция для оценки антагонистической активности на рецепторы P2X3 человека (hP2X3 FLIPR)

Планшет-ридер для визуализации флуоресценции (FLEX/FLIPR станция; Molecular Devices) использовали для мониторинга уровней внутриклеточного кальция, используя хелатирующий кальций краситель Fluo-4 (Molecular Probes). Длины волн возбуждения и эмиссии, используемые для мониторинга флуоресценции, составляли 470-495 нм и 515-575 нм, соответственно. Клетки астроцитомы человека 1312N1, экспрессирующие пуринаргические рецепторы P2X3 (человека) высевали при плотности 15,000 клеток/лунку в покрытые коллагеном планшеты на 384 лунок приблизительно за 20 часов до начала анализа. В день анализа добавляли 20 мкл загрузочного буфера (сбалансированный солевой раствор Хенкса, 20 mM HEPES, 0.5 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, 0.1% BSA, 5 mM пробенецид, 10 mM моногидрат D-глюкозы, 2 мкМ Fluo-4 и 5 ед./мл гексокиназы, рН=7.4) и клетки загружали красителем в течение 90 мин при 37⁰С. Супернатант с красителем удаляли и заменяли на 45 мкл буфера с пробенецидом (сбалансированный солевой раствор Хенкса, 20 mM HEPES, 0.5 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, 0.1% BSA, 5 mM пробенецид, 10 mM моногидрат D-глюкозы, рН=7.4). Тестируемые соединения добавляли в объеме 5 мкл и давали инкубироваться в течение 30 мин при 37⁰С. Конечная концентрация ДМСО в анализе составила 1%. Агонист, α,β-Ме-АТФ, добавляли в объеме 20 мкл в концентрации, представляющей EC₈₀ значение. Флуоресценцию измеряли в интервале 90 секунд через 2-секундные интервалы и анализировали на основании повышения относительных единиц пика флуоресценции (RFU) по сравнению с исходной флуоресценцией. Пик флуоресценции использовали для определения ответной реакции на агонист, полученной при каждой концентрации тестируемого соединения, с помощью следующего уравнения:

$$\% \text{ Ответа} = 100 * (\text{RFU}_{(\text{тестируемое соединение})} - \text{RFU}_{(\text{контроль})}) / (\text{RFU}_{(\text{ДМСО})} - \text{RFU}_{(\text{контроль})})$$

Примеры тестировали в трех повторах на планшет и средние значения представляли графически в Excel XLFit для определения значений IC₅₀ для рецепторов P2X3 человека и рецепторов P2X2/3 человека, процента максимального ингибирования и коэффициентов Хилла.

2) Изменения внутриклеточного кальция для оценки антагонистической активности на рецепторы P2X3 человека (hP2X3 CHO)

Определение антагонистической активности на P2X3 рецептор соединений изобретения выполняли с использованием рекомбинантной клеточной линии. Эта клеточная линия изначально происходит из клеточной линии яичника китайского хомячка (CHO) (Tjio J. H.; Puck T. T., 1958, J. Exp. Med. 108: 259–271). Клеточная линия является стабильно трансфицированной рецептором P2X3 человека и кальций-чувствительным фотобелком, митохондриальной фотиной, который после реконструкции кофакторным коэлектрантином, излучает свет в зависимости от связывания кальция [Bovolenta S, Foti M, Lohmer S, Corazza S., J Biomol Screen. 2007, август; 12(5):694-704]. Интенсивность сигнала люминесценции фотина соответствует уровню активирования рецептора при связывании с агонистом. Ингибитор будет ослаблять сигнал в зависимости от его действенности и концентрации. Биолюминесценцию детектировали с использованием подходящего люминометра [Milligan G, Marshall F, Rees S, Trends in Pharmacological Sciences 17, 235-237 (1996)].

Методика проведения тестирования:

За день до анализа, клетки высевали в культуральную среду (DMEM/F12 (PAN, P04-41451), 10% FCS) в микротитрационные планшеты на 384 лунок и выдерживали в инкубаторе для клеток (влажность 96%, 5% об./об. CO₂, 30 °C). В день анализа среду заменяли на 2 mM буфер Ca-tyrode, содержащий 5 мкг/мл коэлектрантина. Планшеты инкубировали в течение 3 часов при 37 °C (влажность 96%, 5% об./об. CO₂). После инкубирования в лунки микротитрационного планшета вносили тестируемые вещества в различных концентрациях на 10 минут, после чего добавляли агонист α,β -метилтен-АТФ в EC₅₀ концентрации. Полученный в результате световой сигнал немедленно измеряли в люминометре.

3) и 4) Изменения внутриклеточного кальция для сравнения антагонистической активности на рецепторы P2X3 человека (hP2X3 1321N1) и на рецепторы P2X2/3 человека (hP2X23 1321N1)

Сравнении антагонистической активности соединений изобретения в отношении рецептора P2X3 и в отношении рецептора P2X2/3 выполняли с использованием рекомбинантных клеточных линий. Эти клеточные линии изначально происходят из клеточной линии 1312N1 астроцитомы человека (Macintyre EH, Pontén J, Vatter AE. Acta Pathol Microbiol Scand A. 1972;80(2):267-

83). Клеточные линии являются стабильно трансфицированными рецептором P2X3 человека, с образованием гомотримерных P2X3 рецепторов, или совместно трансфицированными P2X2 и P2X3, с образованием гетеротримерных P2X2/3 рецепторов. Стимуляция рецепторов АТФ агонистом приводит к конформационному изменению рецепторов и инфлюксу внеклеточных ионов кальция через открытый ионный канал. Цитоплазматический кальций в транзитный период детектируют с помощью кальций-чувствительного красителя Fluo8. Интенсивность сигнала флуоресценции Fluo8 соответствует уровню активации рецептора. Ингибитор будет ослаблять сигнал в зависимости от его действенности и концентрации. Флуоресценцию измеряли с использованием подходящего планшет-ридера для визуализации флуоресценции.

Методика проведения тестирования:

За день до анализа, клетки высевали в культуральную среду (DMEM с высоким содержанием глюкозы, 10% FCS, 1% MEM с аминокислотами, не относящимися к незаменимым, 4мМ Glutamax) в покрытые поли-D-лизином микротитрационные планшеты на 384 лунок и выдерживали в инкубаторе для клеток (влажность 96%, 5% об./об. CO₂, 37°C). В день анализа среду заменяли на содержащий Fluo8 буфер и инкубировали в течение 60 минут. В различных концентрациях добавляли тестируемые соединения, и планшеты инкубировали в течение 10 минут. На планшет-ридере для визуализации флуоресценции выполняли начальное измерение в течение 3 секунд, и загружали АТФ агонист в концентрации EC₅₀ для соответствующего рецептора при постоянном измерении флуоресценции в течение 120 секунд.

Результаты:

Пример №	1) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	2) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (CHO)	3) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	hP2X23/hP2X3* Селективность (1321N1)
1	22	35	35	4900	138
2	219	135	185	>22000	>119
3	32	147	37	2850	78
4	147	345	177	9600	54
5	н/о	65	27	7700	282
6	13	75	19	1750	95
7	28	71	48	8000	167
8	50	51	48	3650	76
9	107	220	263	>19900	>76
10	24	38	317	> 32000	> 101
11	376	750	657	Y>20600	>31
12	59	110	225	8800	39

Пример №	1) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	2) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (CHO)	3) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	hP2X23/hP2X3* Селективность (1321N1)
13	21	51	27	5650	212
14	30	60	59	11500	194
15	21	49	53	4650	88
16	100	320	>16600	> 100000	> 6
17	31	72	53	>18100	>345
18	69	106	124	2500	20
19	379	430	740	8050	11
20	312	375	537	>22000	>41
21	164	180	233	12400	53
22	56	81	82	2850	35
23	80	64	153	>20550	>11134
24	35	60	76	10000	132
25	10	23	11	7150	624
26	22	20	46	2450	54
27	95	118	205	>21000	>102
28	146	305	410	12250	30
29	62	41	36	4150	115
30	344	170	393	>21500	>55
31	130	120	277	> 32000	> 116
32	139	121	170	12000	71
33	276	165	297	>21500	>72
34	4	н/о	н/о	н/о	н/о
35	12	20	16	5650	353
36	34	44	57	>20950	>368
37	82	135	200	> 32000	> 160
38	161	175	627	> 21000	> 34
39	14	29	25	7550	308
40	20	26	31	>23500	>758
41	55	51	82	> 32000	> 393
42	35	н/о	н/о	н/о	н/о
43	19	20	31	6500	213
44	16	39	34	8200	241
45	377	394	370	> 32000	> 86
46	28	59	36	14000	385
47	1221	1100	н/о	н/о	н/о
48	182	555	263	8100	31
49	23	62	33	3900	119
50	117	215	155	8700	56
51	311	160	253	11550	46
52	52	43	71	>23000	> 324
53	133	195	200	>22000	>110
54	215	155	263	> 32000	> 122
55	104	195	117	10800	93
56	н/о	73	185	9950	54
57	н/о	125	265	> 32000	> 121
58	н/о	24	36	9850	277

Пример №	1) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	2) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (CHO)	3) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	hP2X23/hP2X3* Селективность (1321N1)
59	н/о	83	145	13000	90
60	н/о	105	480	>19800	>41
61	н/о	695	1933	>23000	>12
62	н/о	55	240	5150	21
63	н/о	355	370	7400	20
64	н/о	430	433	> 32000	> 74
65	н/о	200	207	10500	51
66	н/о	81	56	5450	98
67	н/о	185	217	6350	29
68	н/о	17	10	1665	160
69	н/о	8	4	1700	447
70	н/о	16	36	1800	51
71	н/о	111	125	>23000	>184
72	н/о	120	235	> 32000	> 136
73	н/о	122	104	9500	91
74	н/о	570	437	> 32000	> 73
75	н/о	29	89	4400	50
76	н/о	470	1667	>21500	>13
77	н/о	102	185	9050	49
78	н/о	21	62	6100	98
79	н/о	94	61	4800	79
80	н/о	32	63	1955	31
81	н/о	103	42	2600	61
82	н/о	6	8	1875	239
83	н/о	370	665	> 32000	> 48
84	н/о	1403	н/о	н/о	н/о
85	н/о	4	6	1950	328
86	н/о	70	140	2350	17
87	н/о	1645	н/о	н/о	н/о
88	н/о	115	56	>23500	>423
89	н/о	64	135	6550	49
90	н/о	94	130	3450	27
91	н/о	27	33	1900	58
92	н/о	64	26	5050	192
93	н/о	6	8	2350	295
94	н/о	290	410	>23000	>56
95	н/о	178	273	>22500	>82
96	н/о	20	26	8800	345
97	н/о	66	47	9750	207
98	н/о	8	12	2600	211
99	н/о	21	15	9100	607
100	н/о	52	20	4850	243
101	н/о	28	13	6950	535
102	н/о	114	81	>22500	>278
103	н/о	143	н/о	н/о	н/о
104	н/о	69	120	>32000	>267

Пример №	1) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	2) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (CHO)	3) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	hP2X23/hP2X3* Селективность (1321N1)
105	н/о	78	92	>32000	>348
106	н/о	69	46	10450	227
107	н/о	18	17	5000	294
108	н/о	18	16	3200	200
109	н/о	133	280	>32000	>114
110	н/о	7	12	3050	254
111	н/о	225	н/о	н/о	н/о
112	н/о	17	11	2550	232
113	н/о	113	н/о	н/о	н/о
114	н/о	17	76	7550	99
115	н/о	205	н/о	н/о	н/о
116	н/о	585	н/о	н/о	н/о
117	н/о	27	н/о	6150	н/о
118	н/о	131	н/о	н/о	н/о
119	н/о	470	н/о	н/о	н/о
120	н/о	5	н/о	345	н/о
121	н/о	51	н/о	1157	н/о
122	н/о	94	н/о	н/о	н/о
123	н/о	21	н/о	н/о	н/о
124	н/о	10	н/о	н/о	н/о
125	н/о	240	н/о	н/о	н/о
126	н/о	57	н/о	н/о	н/о
127	н/о	43	н/о	н/о	н/о
129	н/о	53	н/о	н/о	н/о
130	н/о	14	н/о	н/о	н/о
131	н/о	14	н/о	н/о	н/о
132	н/о	18	н/о	н/о	н/о
133	н/о	22	н/о	н/о	н/о
135	40	59	119	6850	58
136	н/о	56	н/о	н/о	н/о
137	н/о	155	н/о	н/о	н/о
138	56	32	86	9150	107
139	237	420	400	> 32000	> 80
140	57	55	115	> 20900	> 183
141	125	н/о	н/о	н/о	н/о
142	н/о	11	7	1140	165
143	н/о	20	34	6600	197
144	н/о	36	н/о	н/о	н/о
145	н/о	33	н/о	н/о	н/о
146	н/о	97	124	6950	56
147	н/о	225	н/о	н/о	н/о
148	н/о	225	н/о	н/о	н/о
149	н/о	11	13	2115	169
150	н/о	12	16	2250	139
151	н/о	6	5	580	106
152	н/о	9	4	1460	328

Пример №	1) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	2) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (CHO)	3) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	hP2X23/hP2X3* Селективность (1321N1)
153	н/о	10	6	2350	408
154	н/о	21	8	765	96
155	н/о	19	4	3850	987
156	н/о	12	4	295	78
157	н/о	26	54	>32000	>593
158	н/о	10	3	1400	424
159	н/о	13	3	1800	581
160	н/о	16	6	2200	367
161	н/о	24	н/о	1350	н/о
162	н/о	6	н/о	1200	н/о
163	н/о	398	н/о	н/о	н/о
164	н/о	20	н/о	3700	н/о
165	н/о	13	н/о	1460	н/о
166	н/о	5	н/о	н/о	н/о
167	н/о	36	18	2300	128
168	н/о	17	9	2350	250
169	н/о	108	120	>20750	>173
170	н/о	59	120	>20400	>170
171	н/о	27	33	4900	148
172	н/о	35	42	6350	150
173	н/о	58	104	8900	85
174	н/о	59	н/о	н/о	н/о
175	н/о	73	37	6950	190
176	н/о	88	68	7700	114
177	н/о	30	29	11500	397
178	н/о	14	2	2200	917
179	н/о	120	н/о	н/о	н/о
180	н/о	175	170	>32000	>188
181	н/о	63	32	5550	173
182	н/о	109	165	> 32000	> 194
183	н/о	23	20	2300	118
184	н/о	38	46	3200	70
185	н/о	22	40	3350	84
186	н/о	124	1850	> 32000	> 17
187	н/о	21	21	2300	112
188	н/о	91	120	> 32000	> 267
189	н/о	35	81	>23500	>291
190	н/о	10	16	5900	361
191	н/о	29	27	> 32000	> 1199
192	н/о	56	37	>19600	>530
193	н/о	155	125	>22500	>180
194	н/о	18	9	3200	368
195	н/о	20	22	8900	399
196	н/о	10	15	4150	277
197	н/о	19	34	9800	291
198	н/о	35	16	9300	581

Пример №	1) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	2) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (CHO)	3) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	hP2X23/hP2X3* Селективность (1321N1)
199	н/о	11	5	7000	1321
200	н/о	44	38	3950	105
201	н/о	37	н/о	3875	н/о
202	н/о	135	н/о	н/о	н/о
203	н/о	25	н/о	н/о	н/о
204	н/о	36	н/о	н/о	н/о
205	н/о	17	н/о	5000	н/о
206	н/о	47	н/о	н/о	н/о
207	н/о	17	н/о	2675	н/о
208	н/о	28	н/о	н/о	н/о
209	н/о	123	н/о	н/о	н/о
210	н/о	28	н/о	н/о	н/о
211	н/о	26	н/о	н/о	н/о
212	н/о	22	н/о	н/о	н/о
213	н/о	93	н/о	н/о	н/о
214	н/о	22	н/о	6450	н/о
215	н/о	63	н/о	н/о	н/о
216	н/о	20	н/о	5600	н/о
217	н/о	70	н/о	н/о	н/о
218	н/о	15	н/о	11467	н/о
219	н/о	180	н/о	н/о	н/о
220	н/о	45	н/о	н/о	н/о
221	н/о	30	н/о	н/о	н/о
222	н/о	15	н/о	1350	н/о
223	н/о	23	56	8925	158
224	н/о	145	н/о	н/о	н/о
225	н/о	37	67	> 32000	> 481
226	н/о	22	39	3050	78
227	н/о	24	71	9300	132
228	н/о	95	20	>23500	>1175
229	н/о	39	27	>32000	>1185
230	н/о	115	н/о	н/о	н/о
231	н/о	95	н/о	>23500	н/о
232	н/о	53	н/о	н/о	н/о
233	н/о	335	1063	> 32000	> 30
234	н/о	125	370	> 32000	> 86
235	н/о	155	340	> 66000	> 194
236	н/о	615	1280	> 32000	> 25
237	н/о	1950	н/о	н/о	н/о
238	н/о	550	650	> 32000	> 49
239	н/о	220	650	> 32000	> 49
240	н/о	628	1267	> 32000	> 25
241	н/о	625	н/о	н/о	н/о
242	н/о	585	н/о	н/о	н/о
243	н/о	230	н/о	н/о	н/о
244	н/о	330	280	7900	28

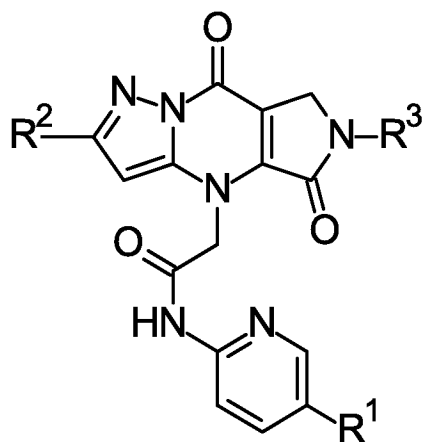
Пример №	1) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	2) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (CHO)	3) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	hP2X23/hP2X3* Селективность (1321N1)
245	н/о	425	345	>21000	>61
246	н/о	830	2200	> 32000	> 15
247	н/о	360	937	> 32000	> 34
248	н/о	185	740	> 32000	> 43
249	н/о	305	109	9200	85
250	н/о	162	118	4300	36
251	н/о	235	195	> 32000	> 164
252	н/о	460	350	> 32000	> 91
253	н/о	493	793	> 32000	> 40
254	н/о	1153	н/о	н/о	н/о
255	н/о	400	440	11300	26
256	н/о	42	53	1590	30
257	н/о	54	57	660	12
258	н/о	66	52	1080	21
259	н/о	33	71	1170	16
260	н/о	108	141	>20650	>146
261	н/о	41	39	5550	142
262	н/о	127	н/о	н/о	н/о
263	н/о	35	25	4700	191
264	н/о	36	17	7400	427
265	н/о	533	470	> 32000	> 68
266	н/о	270	317	> 32000	> 101
267	н/о	557	325	8000	25
268	н/о	580	н/о	н/о	н/о
269	н/о	1500	н/о	н/о	н/о
270	н/о	29	57	6650	118
271	н/о	81	36	>20500	>569
272	н/о	433	610	> 32000	> 52
273	н/о	565	н/о	н/о	н/о
274	н/о	187	125	> 32000	> 256
275	н/о	173	210	> 32000	> 152
276	н/о	130	91	>20200	>223
277	н/о	150	110	7300	66
278	н/о	650	675	> 32000	> 47
279	н/о	210	270	>23000	>85
280	н/о	57	н/о	н/о	н/о
281	н/о	42	н/о	н/о	н/о
282	н/о	110	323	> 32000	> 99
283	н/о	165	347	> 32000	> 92
284	н/о	57	47	9350	201
285	н/о	110	143	12000	84
286	н/о	22	33	8200	248
287	н/о	32	48	1800	38
289	н/о	245	587	>32000	>55
290	н/о	115	105	4650	44
291	н/о	415	н/о	н/о	н/о

Пример №	1) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	2) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (CHO)	3) hP2X3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC ₅₀ [нМ] (1321N1)	hP2X23/hP2X3* Селективность (1321N1)
292	н/о	112	120	>32000	>267
293	н/о	240	н/о	н/о	н/о
294	н/о	247	н/о	н/о	н/о

*: для выполнения вычислений селективности данные, приведенные в колонке 4), использовали для hP2X2/3 и данные, приведенные в колонке 3), использовали для hP2X3.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I):



(I),

где

R^1 представляет собой H, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил, $-(C_1$ - C_3 -алкил)-
(C_3 - C_5 -циклоалкил) или галоген, где указанные C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил и -
(C_1 - C_3 -алкил)-(C_3 - C_5 -циклоалкил) необязательно замещены одним или
несколькими атомами фтора;

R^2 представляет собой

- H,
- -OH,
- галоген,
- -CN,
- -CO₂H,
- -C(O) R^5 ,
- -C(O)OR⁵,
- -C(O)NH₂,
- -C(O)N(R^4)(R^5),
- NH₂,
- -N(R^4)(R^5),
- -N(R^4)C(O) R^5 ,
- -N(R^4)-C(O)OR⁵,
- -N(R^4)C(O)N(R^4)(R^5),
- -N(R^4)SO₂ R^5 ,

- $-\text{SO}_2\text{R}^8$,
 - $-\text{SO}_2\text{NH}_2$,
 - $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$,
 - $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a} ,
- 5 которые являются одинаковыми или разными,
- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a} ,
- которые являются одинаковыми или разными,
- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкинил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a} ,
- которые являются одинаковыми или разными,
- 10 • $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R^{2b} , которые являются одинаковыми или разными,
- $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a} ,
- которые являются одинаковыми или разными,
- $-\text{OC}_3\text{-C}_7$ -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими
- 15 заместителями R^{2b} , которые являются одинаковыми или разными,
- 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $\text{N}(\text{R}^{2c})$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или
- 20 нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 4-6-членном гетероциклоалкиле одна $-\text{CH}_2$ - группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-\text{C}(=\text{O})$ - группу,
- 5-6-членный гетероциклоалкенил, где указанный 5-6-членный
- 25 гетероциклоалкенил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $\text{N}(\text{R}^{2c})$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 5-6-членный гетероциклоалкенил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 5-6-членном гетероциклоалкениле одна $-\text{CH}_2$ - группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-\text{C}(=\text{O})$ - группу,
- 30 • 6-9-членный гетеробиициклоалкил, где указанный 6-9-членный гетеробиициклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $\text{N}(\text{R}^{2c})$, O, S, SO и SO_2 , и где

указанный 6-9-членный гетеробиициклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 6-9-членном гетеробиициклоалкиле одна $-CH_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-C(=O)-$ группу,

- фенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными, или

- 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из группы, состоящей из S, N, NH, $N(R^{2c})$ и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 N, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{2a} представляет собой

- C_3-C_5 -циклоалкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными,

- F,
- Cl,
- OH,
- $O(R^6)$,
- $-CN$,
- $-C(O)NH_2$,
- $-C(O)N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)C(O)R^5$,

- 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^7)$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 4-6-членном гетероциклоалкиле одна $-CH_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-C(=O)-$ группу,

- 5-6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^7)$, O,

S, SO и SO₂, и где указанный 5-6-членный гетероциклоалкенил обязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R¹⁰, которые являются одинаковыми или разными, и где обязательно в указанном 5-6-членном гетероциклоалкениле одна -CH₂- группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на -C(=O)- группу,

- 6-9-членный гетеробициклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, N(R⁷), O, S, SO и SO₂, и где указанный 6-9-членный гетеробициклоалкил обязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R¹⁰, которые являются одинаковыми или разными, и где обязательно в указанном 6-9-членном гетеробициклоалкиле одна -CH₂- группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на -C(=O)- группу, или

- 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из S, N, NH, N(R⁷) и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 N, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил обязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R¹⁰, которые являются одинаковыми или разными;

R^{2b} представляет собой C₁-C₄-алкил, Cl, F, OH, -C(O)N(R⁴)(R⁵), -N(R⁴)(R⁵), -N(R⁴)C(O)R⁵ или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из NH, N, N(R⁷), O и SO₂,

и где указанные C₁-C₄-алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил обязательно замещены по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R¹⁰, которые являются одинаковыми или разными;

R^{2c} представляет собой C₁-C₄-алкил, C₃-C₅-циклоалкил, -(C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₅-циклоалкил), -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁸ или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, N(R⁷), O и SO₂; и

где указанные C₁-C₄-алкил, C₃-C₅-циклоалкил, (C₁-C₃-алкил)-(C₃-C₅-циклоалкил) и 4-6-членный гетероциклоалкил обязательно замещены по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R¹⁰, которые являются одинаковыми или разными;

R^{2d} представляет собой F, Cl, OH, CN, $-C(O)N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)C(O)R^5$, C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил, $-OC_1$ - C_4 -алкил, $-OC_3$ - C_5 -циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые выбраны из N, NH, $N(R^7)$, O и SO_2 ; и

где указанные C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил, $-OC_1$ - C_4 -алкил, $-OC_3$ - C_5 -циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

R^3 представляет собой

- C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{3a} , которые являются одинаковыми или разными,

- C_3 - C_7 -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R^{3b} , которые являются одинаковыми или разными,

- 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил присоединен через атом углерода и содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^{3c})$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{3d} , которые являются одинаковыми или разными,

- 6-9-членный гетеробикиклоалкил, где указанный 6-9-членный гетеробикиклоалкил присоединен через атом углерода и содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^{3c})$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 6-9-членный гетеробикиклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{3d} , которые являются одинаковыми или разными,

- фенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{3d} , которые являются одинаковыми или разными, или

- 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил присоединен через атом углерода и содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из группы, состоящей из S, N, NH, $N(R^{3c})$ и O, и где указанный 6-членный гетероарил присоединен через атом углерода и содержит 1 или 2 N, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{3d} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{3a} представляет собой

• C_3 - C_5 -циклоалкил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными,

- 5
- F,
 - Cl,
 - OH,
 - $O(R^6)$,
 - -CN,

- 10
- $-C(O)NH_2$,
 - $-C(O)N(R^4)(R^5)$,
 - $-N(R^4)(R^5)$,
 - NH_2 ,
 - $-N(R^4)C(O)R^5$,

- 15
- $-N(R^4)-C(O)OR^5$,

• 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^7)$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 4-6-членном гетероциклоалкиле одна $-CH_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-C(=O)-$ группу,

20

• 5-6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^7)$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 5-6-членный гетероциклоалкенил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 5-6-членном гетероциклоалкениле одна $-CH_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-C(=O)-$ группу,

25

• 6-9-членный гетеробиициклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^7)$, O и SO_2 , и где указанный 6-9-членный гетеробиициклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 6-9-членном

30

гетеробикарбоалкиле одна $-\text{CH}_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-\text{C}(=\text{O})-$ группу,

- фенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными, или

5 • 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из S, N, NH, $\text{N}(\text{R}^7)$ и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 N, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

10 R^{3b} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, Cl, F, OH, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})(\text{R}^5)$, $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из NH, N, $\text{N}(\text{R}^7)$, O и SO_2 ,

15 и где указанные C_1 - C_4 -алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

20 R^{3c} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $\text{N}(\text{R}^7)$, O и SO_2 ; и

 где указанные C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

25 R^{3d} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил, F, Cl, OH, $\text{O}(\text{R}^6)$, CN, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $\text{N}(\text{R}^7)$, O и SO_2 ; и

30 где указанные C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

R^4 представляет собой H, C_1 - C_4 -алкил или $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})_n\text{-(C}_3\text{-C}_5\text{-циклоалкил)}$, где указанные C_1 - C_4 -алкил и $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})_n\text{-(C}_3\text{-C}_5\text{-циклоалкил)}$ необязательно замещены OH или 1 - 5 атомами фтора;

R^5 представляет собой

- C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{5a} , которые являются одинаковыми или разными,

- C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{5b} , которые являются одинаковыми или разными,

- $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из NH, N, $N(R^{5c})$, O, S, SO и SO_2 , и где необязательно в указанном 4-6-членном гетероциклоалкиле одна $-CH_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-C(=O)-$ группу, и где указанный $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными;

- 5-6-членный гетероциклоалкенил, где указанный 5-6-членный гетероциклоалкенил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^{5c})$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 5-6-членный гетероциклоалкенил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными, и где необязательно в указанном 5-6-членном гетероциклоалкениле одна $-CH_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-C(=O)-$ группу;

- $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n$ -(6-9-членный гетеробикалоалкил), где указанный 6-9-членный гетеробикалоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из NH, N, $N(R^{5c})$, O, S, SO и SO_2 , и где необязательно в указанном 6-9-членном гетеробикалоалкиле одна $-CH_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-C(=O)-$ группу, и где указанный $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n$ -(6-9-членный гетеробикалоалкил) необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными;

- $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n$ -фенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными, или

- $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n$ -(5- или 6-членный гетероарил), где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из группы, состоящей из S, N, NH, $N(R^{5c})$ и O, и где

указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 N, и где указанный $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n$ -(5- или 6-членный гетероарил) необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными;

5 или

R^4 и R^5 могут быть соединены с образованием вместе с азотом, к которому R^4 и R^5 присоединены,

• 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно содержащего 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) независимо выбран(-а) из NH, $N(R^{14})$, O и SO_2 , и где необязательно в указанном 4-6-членном гетероциклоалкиле одна $-CH_2-$ группа, расположенная рядом с атомом азота, если присутствует, заменена на $-C(=O)-$ группу, и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{13} , которые являются одинаковыми или
15 разными, или

• 6-9-членного гетеробиициклоалкила, необязательно содержащего 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) независимо выбран(-а) из NH, $N(R^{14})$, O и SO_2 , и где указанный 6-9-членный гетеробиициклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{13} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{5a} представляет собой OH, F, Cl, C_3 - C_5 -циклоалкил, OC_1 - C_4 -алкил, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$ или $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, где указанные C_3 - C_5 -циклоалкил и OC_1 - C_4 -алкил необязательно замещены OH, 1 - 5 атомами фтора или фенилом, необязательно замещенным 1 - 3 заместителями R^{5d} , которые являются
25 одинаковыми или разными;

R^{5b} представляет собой OH, F, Cl, C_1 - C_4 -алкил, OC_1 - C_4 -алкил, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$ или $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, где указанные C_1 - C_4 -алкил и OC_1 - C_4 -алкил необязательно замещены OH или 1 - 5 атомами фтора;

R^{5c} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n$ -(C_3 - C_5 -циклоалкил) или $-C(O)(R^{11})(R^{12})$, где указанные C_1 - C_4 -алкил и $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n$ -(C_3 - C_5 -циклоалкил) необязательно замещены OH или 1 - 5 атомами фтора;

R^{5d} представляет собой OH, F, Cl, C_1 - C_4 -алкил, OC_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$ или $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, где указанные C_1 -

С₄-алкил, ОС₁-С₄-алкил и С₃-С₅-циклоалкил необязательно замещены ОН или 1 - 5 атомами фтора;

5 R^6 представляет собой С₁-С₆-алкил, -(С₁-С₃-алкил)_n-(С₃-С₅-циклоалкил), -(С₁-С₃-алкил)_n-фенил или -(С₁-С₃-алкил)_n-(6-членный гетероарил), которые необязательно замещены по одному или нескольким атомам углерода одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, Cl, ОН и -ОС₁-С₄-алкила;

R^7 представляет собой

- -C(O)R¹²,
- 10 • -C(O)OR¹²,
- С₁-С₆-алкил, или
- -(С₁-С₃-алкил)_n-(С₃-С₅-циклоалкил); и

15 где указанные С₁-С₆-алкил и -(С₁-С₃-алкил)_n-(С₃-С₅-циклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, ОН и ОС₁-С₄-алкила;

R^8 представляет собой

- С₁-С₆-алкил,
- -(С₁-С₃-алкил)_n-(С₃-С₆-циклоалкил),
- 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный

20 гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые выбраны из NH, N, N(R¹⁴) или O,

- -(С₁-С₃-алкил)_n-фенил, или
- -(С₁-С₃-алкил)_n-(5- или 6-членный гетероарил), где указанный 5-членный

25 гетероарил присоединен через атом углерода и содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из группы, состоящей из S, N, NH, N(R¹⁴) и O, и где указанный 6-членный гетероарил присоединен через атом углерода и содержит 1 или 2 N; и

30 где указанные С₁-С₆-алкил, -(С₁-С₃-алкил)_n-(С₃-С₅-циклоалкил), 4-6-членный гетероциклоалкил, -(С₁-С₃-алкил)_n-фенил и -(С₁-С₃-алкил)_n-(5- или 6-членный гетероарил) необязательно замещены по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R¹³, которые являются одинаковыми или разными;

R^9 представляет собой H, С₁-С₄-алкил или -(С₁-С₃-алкил)_n-(С₃-С₅-циклоалкил), где указанные С₁-С₄-алкил и -(С₁-С₃-алкил)_n-(С₃-С₅-циклоалкил) необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора;

или

R^8 и R^9 могут быть соединены с образованием вместе с азотом, к которому R^8 и R^9 присоединены, 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) выбран(-а) из NH, N(R^{14}) или O,

и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{13} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{10} представляет собой F, Cl, C_1 - C_4 -алкил, OC_1 - C_4 -алкил, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$ или $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, где указанные C_1 - C_4 -алкил и OC_1 - C_4 -алкил необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора;

R^{11} представляет собой H, C_1 - C_4 -алкил или $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n-(C_3-C_5\text{-циклоалкил})$, где указанные C_1 - C_4 -алкил и $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n-(C_3-C_5\text{-циклоалкил})$ необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора;

R^{12} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n-(C_3-C_5\text{-циклоалкил})$ или 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые выбраны из NH, N, N(R^9) и O, где указанные C_1 - C_4 -алкил и $-(C_1-C_3\text{-алкил})_n-(C_3-C_5\text{-циклоалкил})$ необязательно замещены 1 - 5 атомами фтора;

или

R^{11} и R^{12} могут быть соединены с образованием вместе с азотом, к которому R^{11} и R^{12} присоединены, 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) выбран(-а) из NH, N(R^{14}) или O,

и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{13} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{13} представляет собой F, Cl, C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил или OC_1 - C_4 -алкил, где указанные C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил и OC_1 - C_4 -алкил необязательно замещены OH или 1 - 5 атомами фтора;

R^{14} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, $-(C_1$ - C_3 -алкил) $_n$ -(C_3 - C_5 -циклоалкил) или $-C(O)(R^{11})(R^{12})$, где указанные C_1 - C_4 -алкил и $-(C_1$ - C_3 -алкил) $_n$ -(C_3 - C_5 -циклоалкил) необязательно замещены ОН или 1 - 5 атомами фтора;

n представляет собой 0 или 1;

и его стереоизомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

2. Соединение по пункту 1, где:

R^1 представляет собой H, C_1 - C_3 -алкил или галоген, где указанный C_1 - C_3 -алкил необязательно замещен одним или несколькими атомами фтора;

R^2 представляет собой

- H,
- галоген,
- -CN,
- -CO₂H,
- -C(O)OR⁵,
- -C(O)NH₂,
- -C(O)N(R⁴)(R⁵),
- NH₂,
- -N(R⁴)(R⁵),
- -N(R⁴)C(O)R⁵,
- -N(R⁴)-C(O)OR⁵,
- C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a} ,

которые являются одинаковыми или разными,

• C_3 - C_7 -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R^{2b} , которые являются одинаковыми или разными,

• -OC₁- C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a} , которые являются одинаковыми или разными,

• -OC₃- C_7 -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R^{2b} , которые являются одинаковыми или разными,

• 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, N(R^{2c}), O, S, SO и SO₂, и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или

нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными,

- 5-6-членный гетероциклоалкенил, где указанный 5-6-членный гетероциклоалкенил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^{2c})$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 5-6-членный гетероциклоалкенил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными,

- 6-9-членный гетеробикалоалкил, где указанный 6-9-членный гетеробикалоалкил содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^{2c})$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 6-9-членный гетеробикалоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными,

- фенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными, или

- 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из группы, состоящей из S, N, NH, $N(R^{2c})$ и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 N, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{2a} представляет собой

- C_3 - C_5 -циклоалкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными,

- F,

- Cl,

- OH,

- $O(R^6)$,

- $-N(R^4)(R^5)$,

- 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^7)$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно

замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными,

R^{2b} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, Cl, F или OH, где указанный C_1 - C_4 -алкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{2c} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$ или $-SO_2R^8$, где указанные C_1 - C_4 -алкил и C_3 - C_5 -циклоалкил необязательно замещены по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{2d} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

R^3 представляет собой

- C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{3a} , которые являются одинаковыми или разными,

- C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R^{3b} , которые являются одинаковыми или разными,

- 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил присоединен через атом углерода и содержит 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^{3c})$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{3d} , которые являются одинаковыми или разными,

R^{3a} представляет собой

- C_3 - C_5 -циклоалкил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными,

- F,
- Cl,
- OH,
- $O(R^6)$,
- $-C(O)NH_2$,
- $-C(O)N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)(R^5)$,

- NH_2 ,
- $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,
- $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$,
- 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или

5 гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $\text{N}(\text{R}^7)$, O, S, SO и SO_2 , и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными,

R^{3b} представляет собой C_1 - C_3 -алкил, Cl или F;

10 R^{3c} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_5 -циклоалкил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$; и где указанные C_1 - C_4 -алкил и C_3 - C_5 -циклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{3d} представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

15 R^4 представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил;

R^5 представляет собой

- C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{5a} , которые являются одинаковыми или разными,

20

- C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{5b} , которые являются одинаковыми или разными,

- $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})_n$ -фенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными, или

25

- $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})_n$ -(5- или 6-членный гетероарил), где указанный 5-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из группы, состоящей из S, N, NH, $\text{N}(\text{R}^{5c})$ и O, и где указанный 6-членный гетероарил содержит 1 или 2 N, и где указанный $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил})_n$ -(5- или 6-членный гетероарил) необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R^{5d} , которые являются одинаковыми или разными;

30 или

R^4 и R^5 могут быть соединены с образованием вместе с азотом, к которому R^4 и R^5 присоединены,

- 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно содержащего 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая)

независимо выбран(-а) из NH, N(R¹⁴) и O, и где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по одному или нескольким атомам углерода 1 - 4 заместителями R¹³, которые являются одинаковыми или разными;

R^{5a} представляет собой OH, F, Cl, C₃-C₅-циклоалкил, OC₁-C₄-алкил, где
 5 указанные C₃-C₅-циклоалкил и OC₁-C₄-алкил необязательно замещены OH, 1 - 5 атомами фтора или фенилом, необязательно замещенным 1 - 3 заместителями R^{5d}, которые являются одинаковыми или разными;

R^{5b} представляет собой OH, F, Cl, C₁-C₄-алкил или OC₁-C₄-алкил;

R^{5c} представляет собой C₁-C₄-алкил;

10 R^{5d} представляет собой OH, F, Cl, C₁-C₄-алкил или OC₁-C₄-алкил;

R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, -(C₁-C₃-алкил)_n-(C₃-C₅-циклоалкил) или -(C₁-C₃-алкил)_n-фенил;

R⁷ представляет собой

- -C(O)R¹²,
- 15 • -C(O)OR¹²,
- C₁-C₆-алкил, или
- -(C₁-C₃-алкил)_n-(C₃-C₅-циклоалкил); и

где указанные C₁-C₆-алкил и -(C₁-C₃-алкил)_n-(C₃-C₅-циклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими атомами фтора;

20 R⁸ представляет собой C₁-C₃-алкил, необязательно замещенный по одному или нескольким атомам углерода 1 - 3 заместителями R¹³, которые являются одинаковыми или разными;

R⁹ представляет собой H или C₁-C₃-алкил;

или

25 R⁸ и R⁹ могут быть соединены с образованием вместе с азотом, к которому R⁸ и R⁹ присоединены, 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) выбран(-а) из NH, N(R¹⁴) или O;

30 R¹⁰ представляет собой F, Cl, C₁-C₃-алкил или OC₁-C₃-алкил;

R¹¹ представляет собой H или C₁-C₃-алкил;

R¹² представляет собой C₁-C₄-алкил;

или

R^{11} и R^{12} могут быть соединены с образованием вместе с азотом, к которому R^{11} и R^{12} присоединены, 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанный 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) выбран(-а) из NH, N(R^{14}) или O;

R^{13} представляет собой F, Cl или C_1 - C_3 -алкил;

R^{14} представляет собой C_1 - C_3 -алкил;

n представляет собой 0;

и его стереоизомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

3. Соединение по пункту 1 или 2, где:

R^1 представляет собой H, F, Cl, Br или метил;

R^2 представляет собой

- H,
- Br,
- -CN,
- -CO₂H,
- -C(O)OR⁵,
- -C(O)N(R^4)(R^5),
- NH₂,
- -N(R^4)(R^5),
- -N(R^4)C(O)R⁵,
- -N(R^4)-C(O)OR⁵,
- C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2a} ,

которые являются одинаковыми или разными,

- C_3 - C_6 -циклоалкил,
- 5-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 5-6-членный гетероциклоалкил содержит 1 гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) независимо выбран(-а) из NH, N(R^{2c}) или O,

• 5-6-членный гетероциклоалкенил, где указанный 5-6-членный гетероциклоалкенил содержит 1 гетероатомсодержащую группу N(R^{2c}),

• фенил, необязательно замещенный 1 - 3 заместителями R^{2d} , которые являются одинаковыми или разными, или

• 6-членный гетероарил, содержащий 1 N и необязательно замещенный 1 заместителем R^{2d} ;

R^{2a} представляет собой

- F,
- OH,
- $O(R^6)$,
- $N(R^4)(R^5)$,
- 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 атом O;

R^{2c} представляет собой метил, циклобутил, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$ или $-SO_2R^8$;

R^{2d} представляет собой метил;

R^3 представляет собой

- C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный 1 заместителем R^{3a} ,
- C_4 - C_5 -циклоалкил,
- 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный 4-6-членный

гетероциклоалкил присоединен через атом углерода и содержит 1 гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) выбран(-а) из NH, $N(R^{3c})$ или O,

R^{3a} представляет собой

- циклопропил,
- OH,
- $O(R^6)$,
- $-C(O)N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)(R^5)$,
- NH_2 ,
- $-N(R^4)-C(O)OR^5$,

• 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N, NH, $N(R^7)$ или O,

R^{3c} представляет собой метил, циклобутил, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^8$ или $-C(O)N(R^4)(R^5)$;

R^4 представляет собой H или метил;

R^5 представляет собой

• C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 2 заместителями R^{5a} , которые являются одинаковыми или разными,

- C_3 - C_5 -циклоалкил,

- фенил, необязательно замещенный 1 заместителем R^{5d} , или
- 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома или гетероатомсодержащие группы, которые независимо выбраны из N или NH;

или

5 R^4 и R^5 могут быть соединены с образованием вместе с азотом, к которому R^4 и R^5 присоединены,

- 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно содержащего 1 дополнительный(-ую) гетероатом или гетероатомсодержащую группу, который(-ая) независимо выбран(-а) из $N(R^{14})$ или O;

10 R^{5a} представляет собой OH, F, циклопропил или метокси, где указанный метокси необязательно замещен фенилом;

R^{5d} представляет собой F;

R^6 представляет собой метил или $-CH_2$ -фенил;

R^7 представляет собой

- 15
- $-C(O)R^{12}$,
 - $-C(O)OR^{12}$,
 - C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный 1 - 3 атомами F, или
 - C_3 - C_4 -циклоалкил;

R^8 представляет собой

- 20
- C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный по одному атому углерода 1 - 3 заместителями R^{13} ;

R^{12} представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^{13} представляет собой F;

R^{14} представляет собой метил;

25 n представляет собой 0;

и его стереоизомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

4. Соединение по пункту 1, 2 или 3, где:

R^1 представляет собой F, Cl или метил.

30

5. Соединение по пункту 1, 2, 3 или 4, которое выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

2-(2,6-диэтил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-(2-этил-6-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-
а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-{2-циано-6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-
пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

5 2-{6-[(4-фторфенил)метил]-5,8-диоксо-2-(пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-
4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-
ил)ацетамид

10 2-{5,8-диоксо-2-(пиридин-4-ил)-6-[(пиридин-2-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-
4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-
ил)ацетамид

2-{5,8-диоксо-2-(пиридин-4-ил)-6-[(пиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-
4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-
ил)ацетамид

15 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-5,8-диоксо-2-
(пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-
ил}ацетамид

2-{5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-[(пиридин-2-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-
4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-
ил)ацетамид

20 2-[2-*трет*-бутил-6-(2-гидроксиэтил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-
пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-[2-этил-6-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-
4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-
ил)ацетамид

25 2-{2-этил-6-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-
пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-{2-*трет*-бутил-6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-
4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-
ил)ацетамид

30 2-{2-*трет*-бутил-6-[2-(диметиламино)этил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-
пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-
ил]-N,N-диметил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-
d]пиримидин-2-карбоксамид

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-(гидроксиметил)-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид

5 *трет*-бутил 3-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилат

трет-бутил 4-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат

10 2-[2-(4,5-дигидрофуран-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

15 2-[2-(1,1-диоксидо-3,6-дигидро-2Н-тиопиран-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-[2-циано-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-{2-циано-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

20 2-[5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-(пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-[5,8-диоксо-2-фенил-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

25 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(6-метилпиридин-3-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(3-метилпиридин-4-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид

30 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(6-метилпиридин-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]ацетамид

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(4-метилпиридин-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]ацетамид

2-[2-(4,6-диметилпиридин-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-[2-(2,6-диметилпиридин-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-{2-(2,5-диметилпиридин-4-ил)-6-[(2*S*)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-[2-(2,5-диметилпиридин-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-(5-метилпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-6-[(3*R*)-оксолан-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}ацетамид

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-(5-метилпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-6-[(3*S*)-оксолан-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}ацетамид

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2*S*)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(5-метилпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}ацетамид

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(3-метилпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]ацетамид

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2*S*)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(3-метилпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}ацетамид

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(5-фторпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]ацетамид

2-[2-(3,5-диметилпиридин-2-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

- 2-[2-(циклопропиламино)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид
- 2-[2-(циклопентиламино)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид
- 5 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-[(2-метоксиэтил)амино]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетамид
- 2-{2-[(2,2-дифторэтил)амино]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид
- 10 2-[5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-(пропан-2-иламино)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид
- 2-[2-(диметиламино)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид
- 2-[2-(этиламино)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид
- 15 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(метиламино)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид
- 2-{2-[(циклопропилметил)амино]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид
- 20 2-[2-{2-[(бензилокси)этил]амино}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид
- 2-{2-(диметиламино)-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид
- 25 2-{2-(циклопентиламино)-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид
- 30 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(метиламино)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетамид

трет-бутил 3-[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-6(7Н)-ил]азетидин-1-карбоксилат

5 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(морфолин-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]ацетамид
N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]ацетамид

10 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-N,N-диметил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

2-[5,8-диоксо-2-(пиперидин-1-илкарбонил)-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

15 N-(2,2-дифторэтил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

20 N-циклопентил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

N-*трет*-бутил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

25 N-(циклопропилметил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил}ацетамид

30 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2*S*)-1-метоксипропан-2-ил]-N,N-диметил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

N-(циклопропилметил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид

5 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-2-(морфолин-4-илкарбонил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид

N-циклопропил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид

10 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-N-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид

15 2-{2-(азетидин-1-илкарбонил)-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

N-(циклопропилметил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-N-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид

20 N-циклопропил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-N-метил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид

N-(2,2-дифторэтил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид

25 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{6-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-2-(пиперидин-1-илкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид

30 N-(циклопропилметил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-метил-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид

N-(2-фторфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамид

4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-N-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

5 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-(2-метоксифенил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

N-(2-хлорфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

10 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-(2-метилфенил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

15 N-(2,6-дифторфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

N-(3-фторфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

20 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-N-(пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

N-(4-фторфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

25 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-(1,3-оксазол-2-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

30 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-N-(пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-(1,2-оксазол-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-N-(пиридазин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

5 N-(5-хлорпиридин-2-ил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2*S*)-1-метоксипропан-2-ил]-N-метил-5,8-диоксо-N-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

10 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2*S*)-1-метоксипропан-2-ил]-N-(1,2-оксазол-3-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

15 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2*S*)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-N-(пиридазин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2*S*)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-N-(пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

20 4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2*S*)-1-метоксипропан-2-ил]-N-метил-5,8-диоксо-N-[(пиридин-3-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

N-(2-фторфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-(оксан-4-ил)-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

25 N-(2-фторфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[2-(морфолин-4-ил)этил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

30 N-(2-фторфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-6-[(2*S*)-1-метоксипропан-2-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

N-(2-фторфенил)-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-[(пиридин-2-ил)метил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2-карбоксамид

2-[2-(азетидин-1-илкарбонил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-(3-гидроксипропил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-карбоксамид

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(морфолин-4-илкарбонил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]ацетамид

трет-бутил (3R)-3-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат

трет-бутил 4-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат

2-{5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-[2-(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

трет-бутил 3-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-2-ил]азетидин-1-карбоксилат

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-[(2R)-1-метил-5-оксопирролидин-2-ил]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}ацетамид

2-{5,8-диоксо-2-[(2-оксопирролидин-1-ил)метил]-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

гидрохлорид 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(2R)-пирролидин-2-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1)

- гидрохлорид 2-[5,8-диоксо-2-(пиперидин-4-ил)-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1)
- 5 гидрохлорид 2-{5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1)
- гидрохлорид 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(3S)-пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1)
- 10 гидрохлорид 2-[2-этил-5,8-диоксо-6-(пиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1)
- гидрохлорид 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(3S)-пирролидин-3-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1)
- 15 гидрохлорид 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(2R)-пирролидин-2-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1)
- гидрохлорид 2-[2-этил-5,8-диоксо-6-(пиперидин-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (1:1)
- 20 гидрохлорид 2-[2-амино-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид
- 2-6-[(азетидин-3-ил)метил]-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид -
- 25 хлороводород (1/1)
- 2-[2-(азетидин-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид -
- хлороводород (1/1)
- 30 2-[6-(2-аминоэтил)-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид
- 2-{2-этил-6-[(2S)-морфолин-2-илметил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-д]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-{2-этил-6-[(2R)-морфолин-2-илметил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-{2-этил-6-[(3R)-морфолин-3-илметил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

5 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид

10 2-{2-[(3R)-1-циклобутилпирролидин-3-ил]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(1-метилпиперидин-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]ацетамид

15 2-[2-(1-циклобутилпиперидин-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-{2-этил-6-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

20 2-{6-[(3S)-1-циклобутилпирролидин-3-ил]-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-(2-этил-6-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

25 2-(2-этил-5,8-диоксо-6-{[(2R)-4-(пропан-2-ил)морфолин-2-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

30 2-(6-{[(2R)-4-циклобутилморфолин-2-ил]метил}-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-(6-{[(2R)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-(2-этил-5,8-диоксо-6-{[(2R)-4-(3,3,3-трифторпропил)морфолин-2-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

5 2-(2-этил-5,8-диоксо-6-{[(3R)-4-(пропан-2-ил)морфолин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-(2-этил-5,8-диоксо-6-{[(3R)-4-(3,3,3-трифторпропил)морфолин-3-ил]метил}-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

10 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-[2-(1-метилазетидин-3-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]ацетамид

2-[2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

15 2-{2-[1-(дифторацетил)пиперидин-4-ил]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-{6-[(3S)-1-ацетилпирролидин-3-ил]-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

20 2-{6-[(3S)-1-(дифторацетил)пирролидин-3-ил]-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

25 2-(6-{[(2R)-4-ацетилморфолин-2-ил]метил}-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-{6-[(1-ацетилазетидин-3-ил)метил]-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

30 2-[6-(1-ацетилазетидин-3-ил)-2-этил-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-[(3R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид

2-[5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-{(3R)-1-[(2,2,2-трифторэтил)сульфонил]пирролидин-3-ил}-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

5 2-{2-этил-6-[(3S)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-{2-этил-6-[1-(метансульфонил)азетидин-3-ил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

10 (3S)-3-[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-ил]-N-(пропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид

N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-[(1S)-1-гидроксиэтил]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид

15 N-(5-фторпиридин-2-ил)-2-{2-[(2-гидроксиэтил)амино]-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}ацетамид

2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(3S)-пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

20 2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(3S)-пирролидин-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-{2-этил-5,8-диоксо-6-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

25 2-{5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-{5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

30 2-[2-(ацетиламино)-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2,2-дифтор-N-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил]ацетамид

5 N-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил]тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид

N-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-2-метоксиацетамид

10 N-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксамид

15 2-(бензилокси)-N-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил]ацетамид

N-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-N²,N²-диметилглицинамид

20 N-[4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-2-гидроксиацетамид

2-{5,8-диоксо-6-(пропан-2-ил)-2-[(пропан-2-илкарбамоил)амино]-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

25 2-{2-этил-6-[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтил]-5,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил}-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

30 2-(2-этил-5,8-диоксо-6-{2-оксо-2-[(пропан-2-ил)амино]этил}-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

N-(циклопропилметил)-2-[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-ил]-N-метилацетамид

N-циклопропил-2-[2-этил-4-{2-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-2-оксоэтил}-5,8-диоксо-5,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a]пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-ил]-N-метилацетамид,

или его стереоизомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или смеси таковых.

5

6. Соединение общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 5 для применения для лечения или профилактики заболевания.

10 7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 5 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

8. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 5 для лечения или профилактики заболевания.

15

9. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 5 для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания.

20 10. Применение по пункту 8 или 9, где заболевание представляет собой нейрогенное нарушение, такое как гинекологическое нарушение, болезненное состояние мочевыводящих путей, респираторное нарушение или ассоциированное с болью заболевание или нарушение.

25 11. Применение по пункту 10, где заболевание представляет собой эндометриоз, сверхактивный мочевого пузырь или хронический кашель.

30 12. Применение по пункту 10, где ассоциированное с болью заболевание или нарушение представляет собой невропатическую боль или ассоциированные с маточными фиброидами боль и дискомфорт.