

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038204

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.22

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(21) Номер заявки
201791507

(22) Дата подачи заявки
2015.12.29

(54) ПИРРОЛО- И ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
УБИКВИТИН-СПЕЦИФИЧНОЙ ПРОТЕАЗЫ 7

(31) 62/098,141

(32) 2014.12.30

(33) US

(43) 2018.01.31

(86) PCT/US2015/067831

(87) WO 2016/109515 2016.07.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФОРМА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

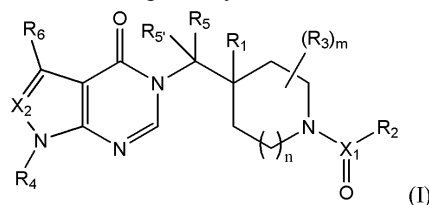
(72) Изобретатель:
Иоаннидис Стефанос, Тэлбот Адам
Чарльз, Фоллоуз Брюс, Бакмелтер
Александр Джозеф, Ван Минхуа,
Кэмпбелл Анн-Мари, Шмидт Дарби
Рай, Герин Дэвид Джозеф, Каравелла
Джастин А., Дайболд Р. Брюс,
Эрикссон Анна, Ланчия Мл. Дэвид Р.
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) EP-A1-2565186

BEHEDIKT M. KESSLER: "Selective and reversible inhibitors of ubiquitin-specific protease 7: a patent evaluation (WO 2013030218)", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 24, no. 5, 24 January 2014 (2014-01-24), pages 597-602, XP055257035, GB, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.2014.882320, the whole document
WOLFGANG SIPPL ET AL.: "Ubiquitin-specific proteases as cancer drug targets", FUTURE ONCOLOGY, FUTURE MEDICINE LTD., LONDON, GB, vol. 7, no. 5, 1 May 2001 (2001-05-01), pages 619-632, XP008148592, ISSN: 1479-6694, DOI: 10.2217/FON.11.39, the whole document

(57) Изобретение относится к ингибиторам USP7, подходящим для применения в лечении раковых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, иммунологических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, ишемических заболеваний, вирусных инфекций и заболеваний, а также бактериальных инфекций и заболеваний, причем указанные ингибиторы имеют формулу



где m, n, X₁, X₂, R₁-R₅, R₅' и R₆ описаны в документе.

038204 B1

038204 B1

Родственные заявки

Заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/098141, поданной 30 декабря 2014 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники

Изобретение относится к ингибиторам убиквитин-специфичной протеазы 7 (USP7), которые подходят для применения в лечении заболеваний или нарушений, связанных с ферментами USP7. В частности, изобретение касается соединений и композиций, ингибирующих USP7, способов лечения заболеваний или нарушений, связанных с USP7, а также способов синтеза таких соединений.

Уровень техники

Убиквитинирование является посттрансляционной модификацией, которую первоначально идентифицировали как важнейший компонент протеасомального разрушения в системе убиквитин-протеасома (ubiquitin proteasome system, (UPS)). Цепи убиквитина (Ub(s)), высококонсервативного белка с массой 8,5 кДа, ковалентно связаны с субстратами, которые будут подвергнуты разрушению в протеасоме (Finley D. "Recognition and processing of ubiquitin-protein conjugates by the proteasome". Annual review of biochemistry 78:477-513, (2009)). Молекулярные механизмы, согласно которым действует UPS, также являются различными, с различными связями цепи убиквитинирования, контролирующими белковый обмен, ферментную активность, субклеточную локализацию и белок-белковые взаимодействия белков субстрата. (Komander D. et. al. "The emerging complexity of protein ubiquitination", Biochem. Soc. Trans. 37 (Pt 5):937-53 (2009)).

Убиквитин-специфичная протеаза 7 (USP7) представляет собой деубиквитиназу (DUB) семейства убиквитин-специфичных протеаз (USP), которую исходно идентифицировали как фермент, взаимодействующий с вирус-кодируемыми белками вируса простого герпеса, а позже - вируса Эпштейна-Барр. (Everett R.D., Meredith M., Ott A., Cross A., Kathoria M., Parkinson J. "A novel ubiquitin-specific protease is dynamically associated with the PML nuclear domain and binds to a herpes virus regulatory protein", EMBO J. 16(7):1519-30 (1997); Holowaty M.N., Zeghouf M., Wu H., et al. "Protein profiling with Epstein-Barr nuclear antigen-1 reveals an interaction with the herpesvirus-associated ubiquitin-specific protease HAUSP/USP7", J. Biol. Chem. 278(32):29987-94 (2003)) Убиквитин-специфичные протеазы (USP) отщепляют исключительно изопептидную связь на карбокси-конце убиквитина. В отличие от других классов DUB, которые, как полагают, в целом регулируют гомеостаз убиквитина или участвуют в препроцессинге линейных цепей убиквитина, USP удаляют убиквитин с конкретных мишеней. С учетом субстратной специфичности в сочетании с многочисленными ролями, которые убиквитинирование выполняет в клетке, USP являются важными регуляторами во множестве сигнальных путей, начиная с предотвращения протеолиза убиквитинированных субстратов, и заканчивая контролем их локализации в ядре.

USP7 деубиквитинирует ряд клеточных мишеней, участвующих в различных процессах, относящихся к раку и метастазированию, нейродегенеративным заболеваниям, иммунологическим нарушениям, остеопорозу, артритным воспалительным заболеваниям, сердечно-сосудистым заболеваниями, ишемическим заболеваниями, вирусным инфекциям и заболеваниями, а также бактериальным инфекциям и заболеваниями.

Например, было показано, что USP7 стабилизирует DNMT1, ДНК-метилтрансферазу, которая поддерживает эпигенетический сайленсинг, для поддержания более высоких уровней устойчивого состояния класпина, белка, участвующего в синдроме атаксии-телеангиэктазии и Rad3-связанном (ATR) фосфорилировании Chk1, а также регулирует уровни белка Tip60, гистонной ацетилтрансферазы и транскрипционного сорегулятора, участвующего в адипогенезе (Zhanwen du, Song J., Wang Y. et al. "DNMT1 stability is regulated by proteins coordinating deubiquitination and acetylation-driven ubiquitination," Science Signaling 3(146) (2010); Faustrup H., Bekker-Jensen S., Bartek J., Lukas J., Mail N., Mailand N. "USP7 counteracts SCF-betaTrCP-but not APC/Cdh1-mediated proteolysis of Claspin", The Journal of cell biology 184(1):13-9 (2009); Gao Y., Koppen A., Rakhsh M., et al. "Early adipogenesis is regulated through USP7-mediated deubiquitination of the histone acetyltransferase TIP60", Nature Communications 4:2656 (2013).

Кроме регуляции стабильности белков поли-убиквитинированных мишеней, USP7 также контролирует субклеточную локализацию белков. Было показано, что моноубиквитинирование PTEN оказывает влияние на его разделение между цитоплазмой и ядром, причем ядерная локализация PTEN является важной для его опухолеподавляющего действия. (Trotman L.C., Wang X., Alimonti A., et al. "Ubiquitination regulates PTEN nuclear import and tumor suppression," Cell 128(1):141-56 (2007); Song M.S., Salmena L., Carracedo A., et al. "The deubiquitinylation and localization of PTEN are regulated by a HAUSP-PML network", Nature 455(7214):813-7 (2008)) Также было показано, что USP7 связывает и деубиквитинирует FOXO4, являющийся членом подсемейства FOXO транскрипционных факторов, участвующих в различных клеточных процессах, включая метаболизм, регуляцию клеточного цикла, апоптоз, а также реакцию на окислительный стресс, путем уменьшения его ядерной локализации и транскрипционной активности. (van der Horst A., van der Horst O., de Vries-Smits A.M.M., et al. "FOXO4 transcriptional activity is regulated by monoubiquitination and USP7/HAUSP", Nat. Cell Biol. 8(10):1064-73 (2006)).

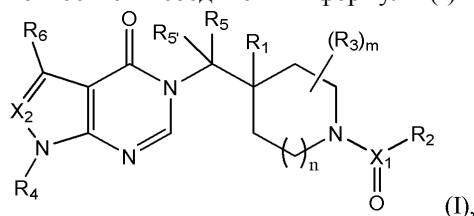
Клеточные мишени USP7 также включают онкосупрессор p53 и его основную лигазу E3, MDM2,

стабилизируя p53 посредством разрушения MDM2 (Li M., Chen D., Shiloh A. et al. "Deubiquitination of p53 by HAUSP is an important pathway for p53 stabilization", Nature 416(6881):648-53 (2002); Li M., Brooks C.L., Kon N., Gu W. "A dynamic role of HAUSP in the p53-Mdm2 pathway", Mol. Cell. 13(6):879-86 (2004)) Структурные исследования также показали, что белок EBNA1, кодируемый вирусом Эпштейна-Барр, взаимодействует на том же месте связывания на p53, что и USP7, предотвращая эндогенную клеточную активность USP7, осуществляя при этом рекрутинг USP7 и вирусных промоторов для активации латентной экспрессии вирусных генов (Saridakis V. et al. "Structure of the p53 binding domain of HAUSP/USP7 bound to Epstein-Barr nuclear antigen 1 implications for EBV-mediated immortalization", Mol. Cell. 18(1):25-36 (2005); Sarkari F., Sanchez-Alcaraz T., Wang S., Holowaty M.N., Sheng Y., Frappier L. "EBNA1-mediated recruitment of a histone H2B deubiquitylating complex to the Epstein-Barr virus latent origin of DNA replication", PLoS pathogens 5(10) (2009); Sheng Y. et al. "Molecular recognition of p53 and MDM2 by USP7/HAUSP", Nat. Struct. Mol. Biol. 13(3):285-91 (2006)) Сходным образом, генный продукт TSPYL5, гена, часто амплифицированного при раке молочной железы и связанного с неблагоприятным клиническим исходом, изменяет статус убиквитинирования p53 посредством его взаимодействия с USP7. (Epping M.T. et al. "TSPYL5 suppresses p53 levels and function by physical interaction with USP7," Nat. Cell Biol. 13(1):102-8 (2011)).

Ингибирование USP7 при помощи низкомолекулярных ингибиторов, следовательно, имеет потенциал как способ лечения раковых заболеваний и других нарушений. По этой причине сохраняется значительная потребность в новых и мощных низкомолекулярных ингибиторах USP7.

Краткое описание изобретения

Первый аспект изобретения относится к соединениям формулы (I)



и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам и таутомерам,

где X₁ представляет собой C, S или S(O);

X₂ представляет собой CR₇ или N;

R₁ представляет собой H, D, OH, SH, NH₂, NH(C₁-C₄)алкил, N((C₁-C₄)алкил)₂ или F;

R₂ представляет собой (C₁-C₈)алкил, арил, гетероарил, (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил, NR₁₀R₁₁ или OR₁₀, где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₈;

каждый R₃ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси или галоген; арила, гетероарила, (C₃-C₈)циклоалкила, гетероциклила, CN, OH, C(O)R₁₇, C(O)OR₁₇, OC(O)OR₁₇, OC(O)NR₁₇R₁₈, NR₁₇R₁₈, NR₁₇C(O)R₁₈, NR₁₇C(O)OR₁₈, C(O)NR₁₇R₁₈, NR₁₇C(O)NR₁₇R₁₈, S(O)_qNR₁₇R₁₈, S(O)_qR₁₇R₁₈, NR₁₇S(O)_qR₁₇R₁₈ или галогена, где алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из OH или NH₂;

или два R₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C₃-C₈)циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₁₉; или два R₃ совместно образуют (C₃-C₈)спироциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₁₉; или два R₃ совместно образуют спирогетероциклил, необязательно замещенный одним или более R₁₉; или два R₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₉; или два R₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₉;

R₄ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₀-C₃)алкиленарил, гетероарил, (C₃-C₈)циклоалкил, CD₃ или гетероциклил, где арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R₁₂;

R₅ и R_{5'} независимо представляют собой H, D, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси или галоген; или

R₅ и R_{5'} совместно образуют (C₃-C₆)циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, (C₁-C₆)алкила, OH, CH₂OH, (C₀-C₂)алкилен-O(C₁-C₆)алкила или (C₀-C₂)алкилен-NR₁₇R₁₈;

R₆ независимо представляет собой H, D, галоген, CN, NR₁₇R₁₈, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или OH, когда X₂ представляет собой N;

R₇ представляет собой H, D, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, галоген, арил, гетероарил, CN или NR₁₀R₁₁, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R₁₀;

каждый R₈ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галоген-

алкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₃)алкилен-O(C₁-C₆)алкила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкиленгетероарила, (C₃-C₁₀)циклоалкила, гетероциклила, (C₀-C₄)алкилен-O-арила, (C₀-C₄)алкилен-O-гетероарила, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S-гетероарила, галогена, CN, C(O)R₁₀, CO(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, (C₀-C₃)алкилен-NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₉;

или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉;

каждый R₉ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, C(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, оксо, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, SiMe₃, SF₅, O-арила, CN или O-гетероарила, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, арила, NR₁₄C(O)R₁₅, NR₁₄S(O)_qR₁₅, OH или CN;

или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C₃-C₁₀)циклоалкильное кольцо;

каждый R₁₀ и R₁₁ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₀-C₃)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, гетероциклила, арила, S(O)_q(C₁-C₃)алкила, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)R₁₅, галогена, OH или CN;

или R₁₀ и R₁₁ совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, C(O)(C₁-C₃) алкила или NR₁₄NR₁₅;

каждый R₁₂ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₃-C₈)циклоалкила, арила, гетероарила, O-арила, O-гетероарила, O-гетероциклила, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S(O)_qR₁₀, (CH₂)_pC(O)OR₁₀, C(O)NR₁₄R₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₀, NR₁₄SO_qR₁₀, NR₁₄COR₁₀, галогена, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R₁₃;

каждый R₁₃ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, галогена, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₆)гидроксильного алкила, гетероциклила, гетероарила, арила, OR₁₄, C(O)R₁₄, C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, S(O)_qR₁₄, NR₁₄S(O)_qR₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₅, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, NR₁₄C(O)R₁₅, OH, CN, C(O)R₁₄ или NR₁₄R₁₅;

или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклил, необязательно замещенный одним или более R₁₆;

каждый R₁₄ и R₁₅ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₄)алкилен(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R₁₆;

или R₁₄ и R₁₅ совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆;

каждый R₁₆ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, C(O)(C₁-C₃)алкила, NHC(O)(C₁-C₄)алкила, CN, CH₂CN, CR₁₀R₁₁NR₁₀R₁₁, оксо, NR₁₀R₁₁, S(O)_q(C₁-C₆)алкила, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁ или OH;

или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклильное кольцо;

каждый R₁₇ и R₁₈ независимо в каждом случае представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

R₁₉ независимо в каждом случае представляет собой H, D, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, галоген, CN или NR₁₇R₁₈;

m равен 0, 1 или 2;

n равен 0, 1, 2 или 3;
p равен 0, 1 или 2; и
каждый q равен 0, 1 или 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией USP7. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией USP7, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования USP7. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения ракового заболевания. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения нейродегенеративного заболевания. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения вирусной инфекции или заболевания. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения воспалительного заболевания или состояния. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу стимулирования остановки клеточного цикла, апоптоза в опухолевых клетках и/или усиления опухолеспецифического T-клеточного иммунитета. Указанный способ включает приведение клеток в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, а также фармацевтически приемлемый носитель. Указанный фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения для получения лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с ингибированием USP7.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера для лечения заболевания, связанного с ингибированием USP7.

В настоящем изобретении дополнительно предложены способы лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией USP7, включая рак и метастазирование, нейродегенеративные заболевания, иммунологические нарушения, диабет, заболевания костей и суставов, остеопороз, артритные воспалительные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, ишемические заболевания, вирусные инфекции и заболевания, инфекционность и/или латентность вируса, а также бактериальные инфекции и заболевания, причем указанные способы включают введение пациенту, страдающему по меньшей мере от одного из указанных заболеваний или нарушений, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

В настоящем изобретении предложены ингибиторы USP7, являющиеся терапевтическими агентами для лечения заболеваний, таких как рак и метастазирование, нейродегенеративные заболевания, иммунологические нарушения, диабет, заболевания костей и суставов, остеопороз, артритные воспалительные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, ишемические заболевания, вирусные инфекции и заболевания, инфекционность и/или латентность вируса, а также бактериальные инфекции и заболевания.

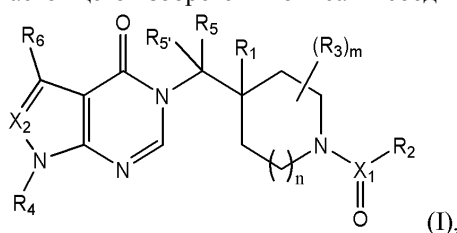
В настоящем изобретении дополнительно предложены соединения и композиции с улучшенной эффективностью и профилем безопасности по сравнению с известными ингибиторами USP7. В настоящем изобретении также предложены агенты с новыми механизмами действия в отношении ферментов USP7 для лечения различных типов заболеваний, включая рак и метастазирование, нейродегенеративные заболевания, иммунологические нарушения, диабет, заболевания костей и суставов, остеопороз, артрит-

ные воспалительные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, ишемические заболевания, вирусные инфекции и заболевания, инфекционность и/или латентность вируса, а также бактериальные инфекции и заболевания. По существу, для медицинского сообщества в настоящем изобретении предложена новая фармакологическая стратегия лечения заболеваний или нарушений, связанных с ферментами USP7.

Подробное описание изобретения

Изобретение относится к соединениям и композициям, которые способны ингибировать активность USP7. В настоящее изобретение включены способы лечения, предотвращения или облегчения заболевания или нарушения, при котором играет некоторую роль USP7, путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера. Способы согласно настоящему изобретению подходят для применения в лечении ряда USP7-зависимых заболеваний и нарушений путем ингибирования активности ферментов USP7. Ингибирование USP7 обеспечивает новый подход к лечению, предотвращению или облегчению заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, рак и метастазирование, нейродегенеративные заболевания, иммунологические нарушения, остеопороз, артритные воспалительные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, ишемические заболевания, вирусные инфекции и заболевания, а также бактериальные инфекции и заболевания.

Согласно первому аспекту настоящего изобретения описаны соединения формулы (I)



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, в которых m , n , X_1 , X_2 , R_1 - R_5 , R_5' и R_6 такие, как описано выше в настоящем документе.

Детали настоящего изобретения изложены ниже в прилагаемом описании. Несмотря на то что при осуществлении или тестировании настоящего изобретения могут быть использованы методы и материалы, сходные или эквивалентные описанным в настоящем документе, далее описаны методы и материалы, являющиеся иллюстративными. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из настоящего описания и формулы изобретения. В описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают множественное число, если из контекста явно не следует иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, как и обычно понимаемое специалистом с обычной квалификацией в области, к которой принадлежит настоящее изобретение. Все патенты и публикации, цитируемые в настоящем описании, включены в него посредством ссылки во всей полноте.

Определения.

Неопределенные формы единственного числа в настоящем изобретении использованы для указания на один или более чем один (т.е. по меньшей мере один) грамматический объект такой формы.

Например, "элемент" обозначает один элемент или более чем один элемент.

Термин "и/или" в настоящем изобретении использован для обозначения "и" или "или", если не указано иное.

Понимают, что термин "необязательно замещенный" обозначает, что данный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но необязательно) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная группа, являющаяся необязательно замещенной, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (т.е. чистый углеводород). В качестве альтернативы, та же необязательно замещенная алкильная группа может содержать заместители, не являющиеся водородом. Например, она может быть в любом месте по ходу цепи связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным в настоящем документе. Таким образом, термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент потенциально может содержать другие функциональные группы, но не обязательно содержит какие-либо дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, используемые для необязательного замещения описанных групп, включают, без ограничения, галоген, оксо, OH, CN, -COOH, -CH₂CN, -O-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-галогеналкокси, -O-(C₂-C₆)алкенил, -O-(C₂-C₆)алкинил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)(C₁-C₆)алкил, -OC(O)O(C₁-C₆)алкил, NH₂, NH((C₁-C₆)алкил), N((C₁-C₆)алкил)₂, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH(C₁-C₆)алкил, -S(O)₂(C₁-C₆)алкил, -S(O)NH(C₁-C₆)алкил и S(O)N((C₁-C₆)алкил)₂. Указанные заместители также могут быть в свою очередь необязательно замещены. "Необязательно замещенный" в контексте настоящего документа также относится к замещенному или незамещенному, значение которых описано ниже.

В контексте настоящего документа термин "замещенный" обозначает, что указанная группа или фрагмент содержит один или более подходящих заместителей, причем указанные заместители могут свя-

зваться с указанной группой или фрагментом по одному или более положениям. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может обозначать, что указанный циклоалкил связывается с одним атомом арила посредством химической связи или посредством конденсации с арилом и разделения двух или более общих атомов.

В контексте настоящего документа термин "незамещенный" обозначает, что указанная группа не содержит заместителей.

Если конкретно не указано иное, термин "арил" относится к циклическим, ароматическим углеводородным группам, которые содержат 1-3 ароматических кольца, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. В случае наличия двух ароматических колец (бициклических и т.д.), указанные ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одном положении (например, бифенил) или конденсированы (например, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, например 1-5 заместителями, в любом месте присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваются ими, -H, -галоген, -O-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, -O-(C₂-C₆) алкенил, -O-(C₂-C₆)алкинил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆) алкил, -C(O)(C₁-C₆) алкил, -OC(O)O(C₁-C₆)алкил, NH₂, NH((C₁-C₆)алкил), N((C₁-C₆)алкил)₂, -S(O)₂-(C₁-C₆)алкил, -S(O)NH(C₁-C₆)алкил и S(O)N((C₁-C₆)алкил)₂. Указанные заместители также могут быть в свою очередь необязательно замещены. Более того, при наличии двух конденсированных колец арильные группы, определенные в настоящем документе, могут содержать ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Примеры систем колец таких арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталенил, тетрагидробензоаннуленил и подобные.

Если конкретно не указано иное, "гетероарил" обозначает моновалентный моноциклический ароматический радикал, содержащий 5-24 атомов в кольце, или полициклический ароматический радикал, содержащий один или более гетероатомов в кольце, выбранных из N, O или S, при этом остальные атомы кольца представляют собой C. Гетероарил, определенный в настоящем документе, также обозначает бициклическую гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из N, O или S. Ароматический радикал необязательно независимо замещен одним или более заместителями, описанными в настоящем документе. Примеры включают, но не ограничиваются ими, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиазол, пиримидинил, имидазол, изоксазол, оксазол, оксадиазол, пиазинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиридил, изотиазол, тиазол, тиадиазол, индазол, бензимидазол, тиено[3,2-b]тиофен, триазол, триазинил, имидазо[1,2-b]пиазол, фуро[2,3-c]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазол, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, пиазоло[3,4-c]пиридинил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазол, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксианил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[де]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиазинил, хиназолинил, тетразола[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-a]пиримидинил, 3,4-дигидро-2H-1λ²-пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b,d] тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-c]пиридинил, фуро[2,3-c]пиридинил, 1H-пиридо [3,4-b][1,4]тиазинил, бензооксазол, бензоизоксазол, фуро[2,3-b]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, бензо[1,2,3]триазол, имидазо[1,2-a]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиазинил, бензо[с][1,2,5]тиадиазол, бензо[с][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2H-пиазоло [1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-a]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазол, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол, тиено[2,3-b]пирролил, 3H-индолил и их производные. Более того, при наличии двух конденсированных колец, гетероарильные группы, определенные в настоящем документе, могут содержать ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Примеры систем колец таких гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1H-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и дигидробензоксианил.

Галоген относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Алкил относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1-12 атомов углерода. Примеры (C₁-C₆)алкильной группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

"Алкокси" относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1-12 атомов углерода и конечный "O" в цепи, т.е. -O(алкил). Примеры алкоксигрупп включают, без ограничения, группы метокси, этокси, пропокси, бутокси, трет-бутокси или пентокси.

"Алкенил" относится к ненасыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 2-12 атомов углерода. "Алкенильная" группа содержит в цепи по меньшей мере одну двойную

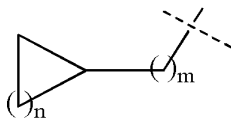
связь. Двойная связь алкенильной группы может быть неконъюгированной или конъюгированной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, пентенил или гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. Алкенил, определенный в настоящем документе, может иметь прямую или разветвленную цепь.

"Алкинил" относится к ненасыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 2-12 атомов углерода. "Алкинильная" группа содержит в цепи по меньшей мере одну тройную связь. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропаргил, н-бутинил, изо-бутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

Термин "алкилен" или "алкиленил" относится к бивалентному алкильному радикалу. Любая из вышеупомянутых моновалентных алкильных групп может стать алкиленом посредством отщепления второго атома водорода от алкила. Согласно определению, данному в настоящем документе, алкилен также может представлять собой C₁-C₆-алкилен. Алкилен дополнительно может представлять собой C₁-C₄-алкилен. Типичные алкиленовые группы включают, но не ограничиваются ими, CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- и им подобные.

"Циклоалкил" обозначает моноциклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогептан, циклооктан, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил.

"Циклоалкилалкил" обозначает моноциклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-24 атомов углерода, дополнительно замещенных (C₁-C₆)алкильными группами. В целом, циклоалкилалкильные группы, описанные в настоящем документе, отображают следующую формулу



где m является целым числом от 1 до 6 и n является целым числом от 1 до 16. Циклоалкильное кольцо или карбоцикл могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, например 1-5 заместителями, в любом месте присоединения. Указанные заместители также могут быть в свою очередь необязательно замещены. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогептан, циклооктан, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[2.2.2]октенил, декагидронафтalenил, октагидро-1H-инденил, циклопентенил, циклогексенил, циклогекса-1,4-диенил, циклогекса-1,3-диенил, 1,2,3,4-тетрагидронафтalenил, октагидропенталенил, 3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инденил, 1,2,3,3a-тетрагидропенталенил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[2.1.0]пентанил, спиро[3.3]гептанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил, бицикло[2.2.2]октанил, 6-метилбицикло[3.1.1]гептанил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептанил и их производные.

"Гетероцикл" или "гетероциклоалкил" обозначает моноциклические кольца, содержащие атомы углерода и гетероатомы, выбранные из кислорода, азота или серы, в которых нет делокализованных π-электронов (ароматичности), которые делят между собой атомы углерода кольца или гетероатомы. Структура гетероциклоалкильного кольца может быть замещена одним или более заместителями. Указанные заместители также могут быть в свою очередь необязательно замещены. Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, оксетанил, азетадинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил S-оксид, тиоморфолинил S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил и гомотропанил.

Термин "гидроксиалкил" обозначает алкильную группу, определенную выше, где указанная алкильная группа замещена одной или более OH-группами. Примеры гидроксиалкильных групп включают HO-CH₂-, HO-CH₂-CH₂- и CH₃-CH(OH)-.

Термин "галогеналкил", используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, определенной в настоящем документе, которая замещена одним или более атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил и т.д.

Термин "галогеналкокси", используемый в настоящем документе, относится к алкоксигруппе, определенной в настоящем документе, которая замещена одним или более атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, дифторметокси, пентафторэтоксид, трихлорметокси и т.д.

Термин "циано", используемый в настоящем документе, обозначает заместитель, содержащий атом углерода, соединенный с атомом азота посредством тройной связи, т.е. C≡N.

Термин "амин", используемый в настоящем документе, относится к первичному (R-NH₂, R≠H), вто-

ричному ($R_2\text{-NH}$, $R_2 \neq H$) и третичному ($R_3\text{-N}$, $R \neq H$) аминам. Предполагается, что замещенный амин обозначает амин, в котором по меньшей мере один из атомов водорода был замещен заместителем.

Термин "амино", используемый в настоящем документе, обозначает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота. В частности, заместители NH_2 , -NH(алкил) или алкиламино, -N(алкил)_2 или диалкиламино, амид-, карбамид-, мочевины и сульфамид включены в термин "амино".

Термин "диалкиламино" в контексте настоящего документа относится к амино или NH_2 -группе, где оба атома водорода были замещены алкильными группами, определенными выше в настоящем документе, т.е. -N(алкил)_2 . Алкильные группы на аминогруппе могут представлять собой одинаковые или различные алкильные группы. Примеры алкиламиногрупп включают, но не ограничиваются ими, диметиламино (т.е. $\text{N(CH}_3)_2$), диэтиламино, дипропиламино, диизопропиламино, ди-н-бутиламино, ди-второбутиламино, метил(этил)амино, метил(бутиламино) и т.д.

"Спироциклоалкил" или "спироциклил" обозначает карбогенные бициклические системы колец, в которых оба кольца соединены через единичный атом. Кольцо может быть различного размера и природы, или идентичного размера или природы. Примеры включают спиропентан, спирогептан, спирооктан, спирононан или спиродекан. Одно или оба кольца в спироцикле могут быть конденсированы с другим кольцом карбоциклического, гетероциклического, ароматического или гетероароматического кольца. Один или более атомов углерода в спироцикле могут быть замещены гетероатомом (например, O, N, S, или P). ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$)спироциклоалкил представляет собой спироцикл, содержащий от 3 до 12 атомов углерода. Один или более атомов углерода могут быть замещены гетероатомом.

Понимают, что термин "спирогетероциклоалкил" или "спирогетероциклил" обозначает спироцикл, в котором по меньшей мере одно из колец представляет собой гетероцикл (например, по меньшей мере одно из колец представляет собой фуранил, морфолинил или пиперадинил).

Термин "сольват" относится к комплексу с переменной стехиометрией, образованному растворимым веществом и растворителем. Такие растворители для целей настоящего изобретения не могут оказывать влияния на биологическую активность растворимого вещества. Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются ими, воду, MeOH, EtOH и AcOH. Сольваты, в которых молекула растворителя представлена водой, обычно называют гидратами. Гидраты включают композиции, содержащие стехиометрические количества воды, а также композиции, содержащие переменные количества воды.

Термин "изомер" относится к соединениям, которые имеют одинаковую композиционную и молекулярную массу, но отличаются по физическим и/или химическим свойствам. Структурные различия могут заключаться в составе (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Что касается стереоизомеров, соединения формулы (I) могут содержать один или более асимметричных атомов углерода и могут встречаться в виде рацематов, рацемических смесей, а также в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров.

В настоящее изобретение также включены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество раскрываемого соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Типичные "фармацевтически приемлемые соли" включают, например, водорастворимые и нерастворимые в воде соли, такие как ацетат, аммонат (4,4-диаминостилбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальция, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуларият, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумерат, фиунарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроскинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, магния, малат, малеат, манделат, месилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюканамина аммонийная соль, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, p-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат.

"Пациент" или "субъект" представляет собой млекопитающее, например человека, мышшь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, не являющегося человеком, например обезьяну, шимпанзе, бабуина или макаку-резус.

"Эффективное количество" при использовании в отношении соединения представляет собой количество, эффективное для лечения или предотвращения заболевания у субъекта, как описано в настоящем документе.

Термин "носитель" в контексте настоящего документа охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители и обозначает вещество, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал для инкапсулирования, вовлеченный в доставку или транспортировку фармацевтического агента от одного органа или части тела к другому органу или части тела субъекта.

Термин "лечение" в отношении субъекта относится к улучшению по меньшей мере одного симптома заболевания этого субъекта. Лечение включает излечение, улучшение или, по меньшей мере, частичное облегчение заболевания.

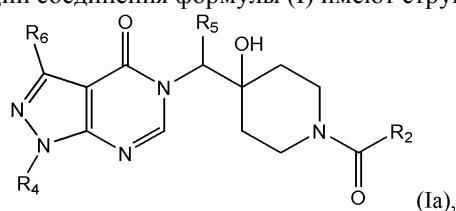
Термин "заболевание" в настоящем документе используют для обозначения и взаимозаменяемого использования с терминами нарушение, патологическое состояние или болезнь, если не указано иное.

Термин "вводить" или "введение" в контексте настоящего документа относится либо к непосредственному введению раскрываемого соединения или фармацевтически приемлемой соли раскрываемого соединения или композиции субъекту, либо к введению пролекарственного производного или аналога указанного соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или композиции субъекту, которые могут образовать эквивалентное количество активного соединения в теле субъекта.

Термин "пролекарство" в контексте настоящего документа обозначает соединение, которое *in vivo* в ходе метаболизма (например, путем гидролиза) может превратиться в раскрываемое соединение.

Настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, способным ингибировать USP7, которые подходят для применения для лечения заболеваний и нарушений, связанных с модуляцией фермента USP7. Настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, которые подходят для ингибирования USP7.

В одном варианте реализации соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ia)



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры,

где R_2 представляет собой (C_1-C_3) алкил, арил, гетероарил, (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклил, $NR_{10}R_{11}$ или OR_{10} , где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_8 ;

R_4 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_0-C_3) алкиленарил, гетероарил, (C_3-C_8) циклоалкил, CD_3 или гетероциклил, где арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R_{12} ;

R_5 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси или галоген; или

R_6 независимо представляет собой H, D, галоген, CN, $NR_{17}R_{18}$, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси или OH;

каждый R_8 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_3) алкилен- $O(C_1-C_6)$ алкила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкиленгетероарила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, гетероциклила, (C_0-C_4) алкилен- O -арила, (C_0-C_4) алкилен- O -гетероарила, $O-(C_3-C_8)$ циклоалкила, S -гетероарила, галогена, CN, $C(O)R_{10}$, $CO(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, (C_0-C_3) алкилен- $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_9 ;

или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ;

каждый R_9 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, $C(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, оксо, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $SiMe_3$, SF_5 , O -арила, CN или O -гетероарила, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, арила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, OH или CN;

или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C_3-C_{10}) циклоалкильное кольцо;

каждый R_{10} и R_{11} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_0-C_3) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен- (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_8) циклоал-

кила, гетероциклила, арила, $S(O)_q(C_1-C_3)$ алкила, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)R_{15}$, галогена, OH или CN;

или R_{10} и R_{11} совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, $C(O)(C_1-C_3)$ алкила или $NR_{14}NR_{15}$;

каждый R_{12} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_3-C_8) циклоалкила, арила, гетероарила, O-арила, O-гетероарила, O-гетероциклила, O- (C_3-C_8) циклоалкила, $S(O)_qR_{10}$, $(CH_2)_pC(O)OR_{10}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{10}$, $NR_{14}SO_qR_{10}$, $NR_{14}COR_{10}$, галогена, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R_{13} ;

каждый R_{13} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, галогена, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкила, гетероциклила, гетероарила, арила, OR_{14} , $C(O)R_{14}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qR_{14}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{15}$, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, OH, CN, $C(O)R_{14}$ или $NR_{14}R_{15}$;

каждый R_{14} и R_{15} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_4) алкилен- (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R_{16} ;

или R_{14} и R_{15} совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ;

каждый R_{16} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, $C(O)(C_1-C_3)$ алкила, $NHC(O)(C_1-C_4)$ алкила, CN, CH_2CN , $CR_{10}R_{11}NR_{10}R_{11}$, оксо, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_q(C_1-C_6)$ алкила, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$ или OH;

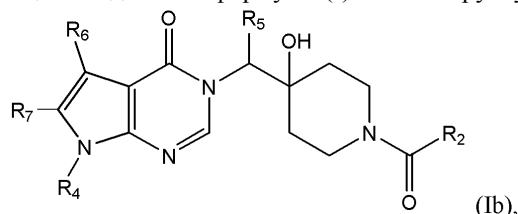
или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклильное кольцо;

каждый R_{17} и R_{18} независимо в каждом случае представляет собой H или (C_1-C_6) алкил,

р равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2.

В другом варианте реализации соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ib)



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры,

где R_2 представляет собой (C_1-C_8) алкил, арил, гетероарил, (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклил, $NR_{10}R_{11}$ или OR_{10} , где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_8 ;

R_4 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_0-C_3) алкиленарил, гетероарил, (C_3-C_8) циклоалкил, CD_3 или гетероциклил, где арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R_{12} ;

R_5 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси или галоген; или

R_6 независимо представляет собой H, D, галоген, CN, $NR_{17}R_{18}$, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси или OH, когда X_2 представляет собой N;

R_7 представляет собой H, D, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, арил, гетероарил, CN или $NR_{10}R_{11}$, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R_{10} ;

каждый R_8 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_3) алкилен- $O(C_1-C_6)$ алкила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкиленгетероарила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, гетероциклила, (C_0-C_4) алкилен- O -арила, (C_0-C_4) алкилен- O -гетероарила, O- (C_3-C_8) циклоалкила, S-гетероарила, галогена, CN, $C(O)R_{10}$, $CO(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, (C_0-C_3) алкилен- $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_9 ;

или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо,

необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ;

каждый R_9 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, $C(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, оксо, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $SiMe_3$, SF_5 , O-арила, CN или O-гетероарила, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, арила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, OH или CN;

или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C_3-C_{10}) циклоалкильное кольцо;

каждый R_{10} и R_{11} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_0-C_3) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен- (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, гетероциклила, арила, $S(O)_q(C_1-C_3)алкила$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)R_{15}$, галогена, OH или CN;

или R_{10} и R_{11} совместно образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, $C(O)(C_1-C_3)алкила$ или $NR_{14}NR_{15}$;

каждый R_{12} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_3-C_8) циклоалкила, арила, гетероарила, O-арила, O-гетероарила, O-гетероциклила, O- (C_3-C_8) циклоалкила, $S(O)_qR_{10}$, $(CH_2)_pC(O)OR_{10}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{10}$, $NR_{14}SO_qR_{10}$, $NR_{14}COR_{10}$, галогена, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R_{13} ;

каждый R_{13} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, галогена, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкила, гетероциклила, гетероарила, арила, OR_{14} , $C(O)R_{14}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qR_{14}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{15}$, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, OH, CN, $C(O)R_{14}$ или $NR_{14}R_{15}$;

или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ; или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ; или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклил, необязательно замещенный одним или более R_{16} ;

каждый R_{14} и R_{15} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_4) алкилен- (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R_{16} ;

или R_{14} и R_{15} совместно образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ;

каждый R_{16} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, $C(O)(C_1-C_3)алкила$, $NHC(O)(C_1-C_4)алкила$, CN, CH_2CN , $CR_{10}R_{11}NR_{10}R_{11}$, оксо, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_q(C_1-C_6)алкила$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$ или OH;

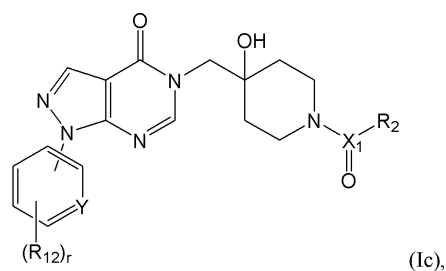
или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклическое кольцо;

каждый R_{17} и R_{18} независимо в каждом случае представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

p равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2.

В другом варианте реализации соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ic)



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры,

где X_1 представляет собой C, S или S(O);

Y представляет собой CH или N;

R_2 представляет собой (C₁-C₈)алкил, арил, гетероарил, (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил, NR₁₀R₁₁ или OR₁₀, где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₈;

каждый R₈ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₃)алкилен-O(C₁-C₆) алкила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкиленгетероарила, (C₃-C₁₀)циклоалкила, гетероциклила, (C₀-C₄)алкилен-O-арила, (C₀-C₄)алкилен-O-гетероарила, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S-гетероарила, галогена, CN, C(O)R₁₀, CO(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, (C₀-C₃)алкилен-NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₉;

или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉;

каждый R₉ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, C(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, оксо, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, SiMe₃, SF₅, O-арила, CN или O-гетероарила, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, арила, NR₁₄C(O)R₁₅, NR₁₄S(O)_qR₁₅, OH или CN;

или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C₃-C₁₀)циклоалкильное кольцо;

каждый R₁₀ и R₁₁ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₀-C₃)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен-(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, гетероциклила, арила, S(O)_q(C₁-C₃)алкила, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)R₁₅, галогена, OH или CN;

или R₁₀ и R₁₁ совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, C(O)(C₁-C₃)алкила или NR₁₄NR₁₅;

каждый R₁₂ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₃-C₈)циклоалкила, арила, гетероарила, O-арила, O-гетероарила, O-гетероциклила, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S(O)_qR₁₀, (CH₂)_pC(O)OR₁₀, C(O)NR₁₄R₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₀, NR₁₄SO_qR₁₀, NR₁₄COR₁₀, галогена, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R₁₃;

каждый R₁₃ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, галогена, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₆)гидроксиалкила, гетероциклила, гетероарила, арила, OR₁₄, C(O)R₁₄, C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, S(O)_qR₁₄, NR₁₄S(O)_qR₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₅, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, NR₁₄C(O)R₁₅, OH, CN, C(O)R₁₄ или NR₁₄R₁₅;

или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклил, необязательно замещенный одним или более R₁₆;

каждый R_{14} и R_{15} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_4) алкилен (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R_{16} ;

или R_{14} и R_{15} совместно образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ;

каждый R_{16} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, $C(O)(C_1-C_3)$ алкила, $NHC(O)(C_1-C_4)$ алкила, CN, CH_2CN , $CR_{10}R_{11}NR_{10}R_{11}$, оксо, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_q(C_1-C_6)$ алкила, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$ или OH;

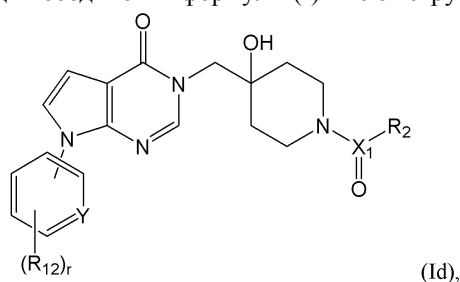
или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклическое кольцо;

r равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2; и

g равен 1, 2, 3, 4 или 5.

В другом варианте реализации соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Id)



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры,

где X_1 представляет собой C, S или S(O);

Y представляет собой CH или N;

R_2 представляет собой (C_1-C_8) алкил, арил, гетероарил, (C_3-C_8) циклоалкил, гетероцикл, $NR_{10}R_{11}$ или OR_{10} , где алкил, арил, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R_8 ;

каждый R_8 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_3) алкилен- $O(C_1-C_6)$ алкила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкиленгетероарила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, гетероциклила, (C_0-C_4) алкилен- O -арила, (C_0-C_4) алкилен- O -гетероарила, $O(C_3-C_8)$ циклоалкила, S -гетероарила, галогена, CN, $C(O)R_{10}$, $CO(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, (C_0-C_3) алкилен- $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-P(O)((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $P(O)$ (арил) $_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R_9 ;

или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ;

каждый R_9 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, $C(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, оксо, $-P(O)((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-P(O)$ (арил) $_2$, $SiMe_3$, SF_5 , O -арила, CN или O -гетероарила, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, арила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, OH или CN;

или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C_3-C_{10}) циклоалкильное кольцо;

каждый R_{10} и R_{11} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_0-C_3) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, гетероциклила, арила, $S(O)_q(C_1-C_3)$ алкила, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)R_{15}$, галогена, OH или CN;

или R_{10} и R_{11} совместно образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или

более заместителями, выбранными из оксо, C(O) (C₁-C₃)алкила или NR₁₄NR₁₅;

каждый R₁₂ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₃-C₈)циклоалкила, арила, гетероарила, O-арила, O-гетероарила, O-гетероциклила, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S(O)_qR₁₀, (CH₂)_pC(O)OR₁₀, C(O)NR₁₄R₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₀, NR₁₄SO_qR₁₀, NR₁₄COR₁₀, галогена, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R₁₃;

каждый R₁₃ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, галогена, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкила, гетероциклила, гетероарила, арила, OR₁₄, C(O)R₁₄, C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, S(O)_qR₁₄, NR₁₄S(O)_qR₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₅, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, NR₁₄C(O)R₁₅, OH, CN, C(O)R₁₄ или NR₁₄R₁₅;

или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆, или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклил, необязательно замещенный одним или более R₁₆;

каждый R₁₄ и R₁₅ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R₁₆;

или R₁₄ и R₁₅ совместно образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆;

каждый R₁₆ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, C(O)(C₁-C₃)алкила, NHC(O)(C₁-C₄)алкила, CN, CH₂CN, CR₁₀R₁₁NR₁₀R₁₁, оксо, NR₁₀R₁₁, S(O)_q(C₁-C₆)алкила, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁ или OH;

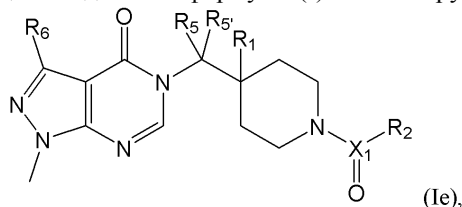
или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклическое кольцо;

р равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2; и

г равен 1, 2, 3, 4 или 5.

В другом варианте реализации соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ie)



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры,

где X₁ представляет собой C, S или S(O);

R₁ представляет собой H, D, OH, SH, NH₂, NH(C₁-C₄)алкил, N((C₁-C₄)алкил)₂ или F;

R₂ представляет собой (C₁-C₈)алкил, арил, гетероарил, (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил, NR₁₀R₁₁ или OR₁₀, где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₈;

R₅ и R_{5'} независимо представляют собой H, D, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси или галоген; или

R₅ и R_{5'} совместно образуют (C₃-C₆)циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, (C₁-C₆)алкила, OH, CH₂OH, (C₀-C₂)алкилен-O(C₁-C₆)алкила или (C₀-C₂)алкилен-NR₁₇R₁₈;

R₆ независимо представляет собой H, D, галоген, CN, NR₁₇R₁₈, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или OH, когда X₂ представляет собой N;

каждый R₈ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₃)алкилен-O(C₁-C₆) алкила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкиленгетероарила, (C₃-C₁₀)циклоалкила, гетероциклила, (C₀-C₄)алкилен-O-арила, (C₀-C₄)алкилен-O-гетероарила, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S-гетероарила, галогена, CN, C(O)R₁₀, CO(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, (C₀-C₃)алкилен-NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₉;

или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо,

необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ;

каждый R_9 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, $C(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, оксо, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $SiMe_3$, SF_5 , O-арила, CN или O-гетероарила, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, арила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, OH или CN;

или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C_3-C_{10}) циклоалкильное кольцо;

каждый R_{10} и R_{11} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_0-C_3) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен- (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклического, (C_0-C_4) алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклический, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, гетероциклического, арила, $S(O)_q(C_1-C_3)$ алкила, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)R_{15}$, галогена, OH или CN;

или R_{10} и R_{11} совместно образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, $C(O)(C_1-C_3)$ алкила или $NR_{14}NR_{15}$;

каждый R_{14} и R_{15} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_4) алкилен- (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклического, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклический, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R_{16} ;

или R_{14} и R_{15} совместно образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ;

каждый R_{16} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, $C(O)(C_1-C_3)$ алкила, $NHC(O)(C_1-C_4)$ алкила, CN, CH_2CN , $CR_{10}R_{11}NR_{10}R_{11}$, оксо, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_q(C_1-C_6)$ алкила, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$ или OH;

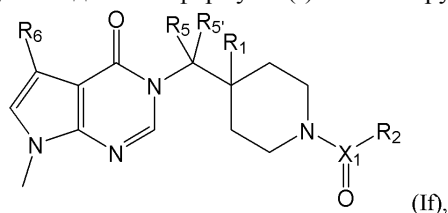
или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклическое кольцо;

каждый R_{17} и R_{18} независимо в каждом случае представляет собой H или (C_1-C_6) алкил,

r равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2.

В другом варианте реализации соединения формулы (I) имеют структуру формулы (If)



(If),

и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где

X_1 представляет собой C, S или $S(O)$;

R_1 представляет собой H, D, OH, SH, NH_2 , $NH(C_1-C_4)$ алкил, $N((C_1-C_4)алкил)_2$ или F;

R_2 представляет собой (C_1-C_8) алкил, арил, гетероарил, (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклический, $NR_{10}R_{11}$ или OR_{10} , где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклический необязательно замещены одним или более R_8 ;

R_5 и $R_{5'}$ независимо представляют собой H, D, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси или галоген; или

R_5 и $R_{5'}$ совместно образуют (C_3-C_6) циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, (C_1-C_6) алкила, OH, CH_2OH , (C_0-C_2) алкилен- $O(C_1-C_6)$ алкила или (C_0-C_2) алкилен- $NR_{17}R_{18}$;

R_6 независимо представляет собой H, D, галоген, CN, $NR_{17}R_{18}$, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси или OH, когда X_2 представляет собой N;

каждый R_8 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_3) алкилен- $O(C_1-C_6)$ алкила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен-

гетероарила, (C₃-C₁₀)циклоалкила, гетероциклила, (C₀-C₄)алкилен-О-арила, (C₀-C₄)алкилен-О-гетероарила, О-(C₃-C₈)циклоалкила, S-гетероарила, галогена, CN, C(O)R₁₀, CO(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, (C₀-C₃)алкилен-NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₉;

или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉, или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉;

каждый R₉ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, C(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR, оксо, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, SiMe₃, SF₅, О-арила, CN или О-гетероарила, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, арила, NR₁₄C(O)R₁₅, NR₁₄S(O)_qR₁₅, OH или CN;

или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C₃-C₁₀)циклоалкильное кольцо;

каждый R₁₀ и R₁₁ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₀-C₃)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен-(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, гетероциклила, арила, S(O)_q(C₁-C₃)алкила, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)R₁₅, галогена, OH или CN;

или R₁₀ и R₁₁ совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, C(O)(C₁-C₃)алкила или NR₁₄NR₁₅;

каждый R₁₄ и R₁₅ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₄)алкилен(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R₁₆;

или R₁₄ и R₁₅ совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆;

каждый R₁₆ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, C(O)(C₁-C₃)алкила, NHC(O)(C₁-C₄)алкила, CN, CH₂CN, CR₁₀R₁₁NR₁₀R₁₁, оксо, NR₁₀R₁₁, S(O)_q(C₁-C₆)алкила, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁ или OH;

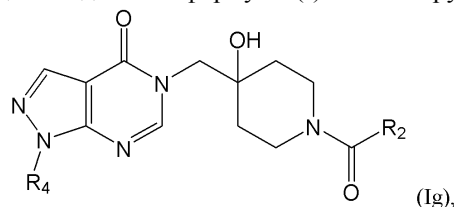
или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклильное кольцо;

каждый R₁₇ и R₁₈ независимо в каждом случае представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

p равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2.

В другом варианте реализации соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ig)



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры,

где R₂ представляет собой (C₁-C₈)алкил, арил, гетероарил, (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил, NR₁₀R₁₁ или OR₁₀, где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₈;

R₄ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₀-C₃)алкиленарил, гетероарил, (C₃-C₈)циклоалкил, CD₃ или гетероциклил, где арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R₁₂;

каждый R₈ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галоген-

алкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₃)алкилен-O(C₁-C₆)алкила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкиленгетероарила, (C₃-C₁₀)циклоалкила, гетероциклила, (C₀-C₄)алкилен-O-арила, (C₀-C₄)алкилен-O-гетероарила, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S-гетероарила, галогена, CN, C(O)R₁₀, CO(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, (C₀-C₃)алкилен-NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₉;

или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉;

каждый R₉ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, C(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, оксо, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, SiMe₃, SF₅, O-арила, CN или O-гетероарила, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, арила, NR₁₄C(O)R₁₅, NR₁₄S(O)_qR₁₅, OH или CN;

или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C₃-C₁₀)циклоалкильное кольцо;

каждый R₁₀ и R₁₁ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₀-C₃)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен-(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, гетероциклила, арила, S(O)_q(C₁-C₃)алкила, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)R₁₅, галогена, OH или CN;

или R₁₀ и R₁₁ совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, C(O)(C₁-C₃)алкила или NR₁₄NR₁₅;

каждый R₁₂ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₃-C₈)циклоалкила, арила, гетероарила, O-арила, O-гетероарила, O-гетероциклила, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S(O)_qR₁₀, (CH₂)_pC(O)OR₁₀, C(O)NR₁₄R₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₀, NR₁₄SO_qR₁₀, NR₁₄COR₁₀, галогена, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R₁₃;

каждый R₁₃ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, галогена, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксильного алкила, гетероциклила, гетероарила, арила, OR₁₄, C(O)R₁₄, C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, S(O)_qR₁₄, NR₁₄S(O)_qR₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₅, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, NR₁₄C(O)R₁₅, OH, CN, C(O)R₁₄ или NR₁₄R₁₅;

или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклил, необязательно замещенный одним или более R₁₆;

каждый R₁₄ и R₁₅ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R₁₆;

или R₁₄ и R₁₅ совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆;

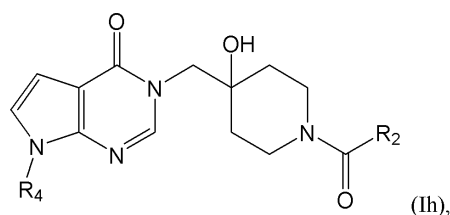
каждый R₁₆ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, C(O)(C₁-C₃)алкила, NHC(O)(C₁-C₄)алкила, CN, CH₂CN, CR₁₀R₁₁NR₁₀R₁₁, оксо, NR₁₀R₁₁, S(O)_q(C₁-C₆)алкила, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁ или OH;

или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклильное кольцо;

p равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2.

В другом варианте реализации соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ih)



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры,

где

R_2 представляет собой (C_1 - C_8)алкил, арил, гетероарил, (C_3 - C_8)циклоалкил, гетероциклил, $NR_{10}R_{11}$ или OR_{10} , где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_8 ;

R_4 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, (C_0 - C_3)алкиленарил, гетероарил, (C_3 - C_8)циклоалкил, CD_3 или гетероциклил, где арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R_{12} ;

каждый R_8 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)галогеналкила, (C_1 - C_6)галогеналкокси, (C_1 - C_3)алкилен- O (C_1 - C_6)алкила, (C_0 - C_4)алкиленарила, (C_0 - C_4)алкиленгетероарила, (C_3 - C_{10})циклоалкила, гетероциклила, (C_0 - C_4)алкилен- O -арила, (C_0 - C_4)алкилен- O -гетероарила, O -(C_3 - C_8)циклоалкила, S-гетероарила, галогена, CN, $C(O)R_{10}$, $CO(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, (C_0 - C_3)алкилен- $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_9 ;

или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ;

каждый R_9 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)алкокси, (C_3 - C_8)циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, $C(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, оксо, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $SiMe_3$, SF_5 , O -арила, CN или O -гетероарила, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)галогеналкила, галогена, арила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, OH или CN;

или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C_3 - C_{10})циклоалкильное кольцо;

каждый R_{10} и R_{11} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1 - C_6)алкила, (C_2 - C_6)алкенила, (C_2 - C_6)алкинила, (C_0 - C_3)алкиленарила, (C_0 - C_4)алкилен-(C_3 - C_8)циклоалкила, (C_0 - C_4)алкиленгетероциклила, (C_0 - C_4)алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)галогеналкила, (C_1 - C_6)галогеналкокси, (C_3 - C_8)циклоалкила, гетероциклила, арила, $S(O)_q(C_1-C_3)алкила$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)R_{15}$, галогена, OH или CN;

или R_{10} и R_{11} совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, $C(O)(C_1-C_3)алкила$ или $NR_{14}NR_{15}$;

каждый R_{12} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)галогеналкила, (C_3 - C_8)циклоалкила, арила, гетероарила, O -арила, O -гетероарила, O -гетероциклила, O -(C_3 - C_8)циклоалкила, $S(O)_qR_{10}$, $(CH_2)_pC(O)OR_{10}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{10}$, $NR_{14}SO_qR_{10}$, $NR_{14}COR_{10}$, галогена, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R_{13} ;

каждый R_{13} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)галогеналкила, (C_1 - C_6)алкокси, галогена, (C_1 - C_6)галогеналкокси, (C_1 - C_6)гидроксиалкила, гетероциклила, гетероарила, арила, OR_{14} , $C(O)R_{14}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qR_{14}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{15}$, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1 - C_6)алкила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, OH, CN, $C(O)R_{14}$ или $NR_{14}R_{15}$;

или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ; или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ; или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклил,

необязательно замещенный одним или более R_{16} ;

каждый R_{14} и R_{15} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_4) алкилен- (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R_{16} ;

или R_{14} и R_{15} совместно образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ;

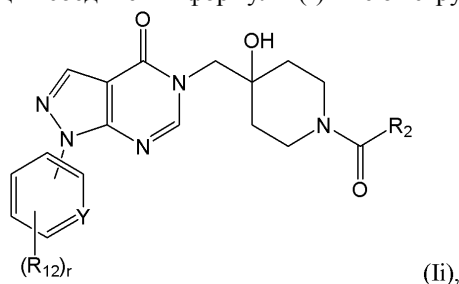
каждый R_{16} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, $C(O)(C_1-C_3)$ алкила, $NHC(O)(C_1-C_4)$ алкила, CN, CH_2CN , $CR_{10}R_{11}NR_{10}R_{11}$, оксо, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_q(C_1-C_6)$ алкила, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$ или OH;

или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклическое кольцо;

r равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2.

В другом варианте реализации соединения формулы (I) имеют структуру формулы (II)



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры,

где Y представляет собой CH или N;

R_2 представляет собой (C_1-C_8) алкил, арил, гетероарил, (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклил, $NR_{10}R_{11}$ или OR_{10} , где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_8 ;

каждый R_8 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_3) алкилен- $O(C_1-C_6)$ алкила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкиленгетероарила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, гетероциклила, (C_0-C_4) алкилен-О-арила, (C_0-C_4) алкилен-О-гетероарила, О- (C_3-C_8) циклоалкила, S-гетероарила, галогена, CN, $C(O)R_{10}$, CO $(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, (C_0-C_3) алкилен- $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-P(O)((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $P(O)$ (арил) $_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_9 ;

или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ;

каждый R_9 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, $C(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, оксо, $-P(O)((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-P(O)$ (арил) $_2$, $SiMe_3$, SF_5 , О-арила, CN или О-гетероарила, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, арила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, OH или CN;

или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C_3-C_{10}) циклоалкильное кольцо;

каждый R_{10} и R_{11} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_0-C_3) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен- (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, гетероциклила, арила, $S(O)_q(C_1-C_3)$ алкила, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)R_{15}$, галогена, OH или CN;

или R_{10} и R_{11} совместно образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или

более заместителями, выбранными из оксо, C(O)(C₁-C₃)алкила или NR₁₄NR₁₅;

каждый R₁₂ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₃-C₈)циклоалкила, арила, гетероарила, O-арила, O-гетероарила, O-гетероциклила, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S(O)_qR₁₀, (CH₂)_pC(O)OR₁₀, C(O)NR₁₄R₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₀, NR₁₄SO_qR₁₀, NR₁₄COR₁₀, галогена, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R₁₃;

каждый R₁₃ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, галогена, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксиалкила, гетероциклила, гетероарила, арила, OR₁₄, C(O)R₁₄, C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, S(O)_qR₁₄, NR₁₄S(O)_qR₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₅, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, NR₁₄C(O)R₁₅, OH, CN, C(O)R₁₄ или NR₁₄R₁₅;

или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклил, необязательно замещенный одним или более R₁₆;

каждый R₁₄ и R₁₅ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₄)алкилен-(C₃-C₈)циклоалкила,

(C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R₁₆;

или R₁₄ и R₁₅ совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆;

каждый R₁₆ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, C(O)(C₁-C₃)алкила, NHC(O)(C₁-C₄)алкила, CN, CH₂CN, CR₁₀R₁₁NR₁₀R₁₁, оксо, NR₁₀R₁₁, S(O)_q(C₁-C₆)алкила, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁ или OH;

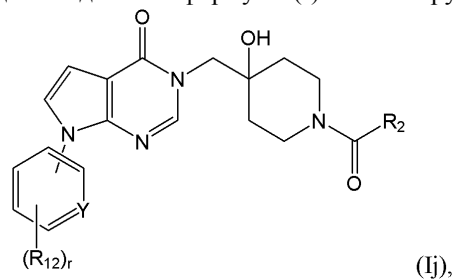
или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклильное кольцо;

p равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2; и

г равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

В другом варианте реализации соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ij)



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где

Y представляет собой CH или N;

R₂ представляет собой (C₁-C₈)алкил, арил, гетероарил, (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил, NR₁₀R₁₁ или OR₁₀, где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₈;

каждый R₈ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₃)алкилен-O(C₁-C₆)алкила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкиленгетероарила, (C₃-C₁₀)циклоалкила, гетероциклила, (C₀-C₄)алкилен-O-арила, (C₀-C₄)алкилен-O-гетероарила, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S-гетероарила, галогена, CN, C(O)R₁₀, CO(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, (C₀-C₃)алкилен-NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₉;

или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉;

каждый R_9 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, $C(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, оксо, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $SiMe_3$, SF_5 , O-арила, CN или O-гетероарила, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, арила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, OH или CN;

или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C_3-C_{10}) циклоалкильное кольцо;

каждый R_{10} и R_{11} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_0-C_3) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен- (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, гетероциклила, арила, $S(O)_q(C_1-C_3)алкила$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)R_{15}$, галогена, OH или CN;

или R_{10} и R_{11} совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, $C(O)(C_1-C_3)алкила$ или $NR_{14}NR_{15}$;

каждый R_{12} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_3-C_8) циклоалкила, арила, гетероарила, O-арила, O-гетероарила, O-гетероциклила, O- (C_3-C_8) циклоалкила, $S(O)_qR_{10}$, $(CH_2)_pC(O)OR_{10}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{10}$, $NR_{14}SO_qR_{10}$, $NR_{14}COR_{10}$, галогена, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R_{13} ;

каждый R_{13} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, галогена, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкила, гетероциклила, гетероарила, арила, OR_{14} , $C(O)R_{14}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qR_{14}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{15}$, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, OH, CN, $C(O)R_{14}$ или $NR_{14}R_{15}$;

или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ; или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ; или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклил, необязательно замещенный одним или более R_{16} ;

каждый R_{14} и R_{15} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_4) алкилен- (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкиленгетероарила или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R_{16} ;

или R_{14} и R_{15} совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ;

каждый R_{16} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, $C(O)(C_1-C_3)алкила$, $NHC(O)(C_1-C_4)алкила$, CN, CH_2CN , $CR_{10}R_{11}NR_{10}R_{11}$, оксо, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_q(C_1-C_6)алкила$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$ или OH;

или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют спирогетероциклильное кольцо;

p равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2; и

r равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, X_1 представляет собой C, S или S(O). В другом варианте реализации X_1 представляет собой C. В еще одном варианте реализации X_1 представляет собой S. В другом варианте реализации X_1 представляет собой S(O).

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, X_2 представляет собой N. В другом варианте реализации X_2 представляет собой CR₇.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, R_1 представляет собой H, D, OH, SH, NH₂, NH(C₁-C₄)алкил, N((C₁-C₄)алкил)₂ или F. В другом варианте реализации R_1 представляет собой OH, SH, NH₂, NH(C₁-C₂)алкил, N((C₁-C₂)алкил)₂ или F. В другом варианте реализации R_1 представляет собой OH, SH, NH₂, NHCH₃, NHCH₂CH₃, N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂ или F. В другом варианте реализации R_1 представляет собой OH, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ или F. В другом варианте реализации R_1 представляет со-

бой OH, NH₂ или F.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, R₂ представляет собой (C₁-C₈)алкил, арил, гетероарил, (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил, -NR₁₀R₁₁ или OR₁₀. В данном варианте реализации алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₈.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, R₃ представляет собой D, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, арил, гетероарил, (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил, CN, OH, C(O)R₁₇, C(O)OR₁₇, OC(O)OR₁₇, OC(O)NR₁₇R₁₈, NR₁₇R₁₈, NR₁₇C(O)R₁₈, NR₁₇C(O)OR₁₈, C(O)NR₁₇R₁₈, NR₁₇C(O)NR₁₇R₁₈, S(O)_qNR₁₇R₁₈, S(O)_qR₁₇R₁₈, NR₁₇S(O)_qR₁₇R₁₈ или галоген. В другом варианте реализации R₃ выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, арила, гетероарила, (C₃-C₈)циклоалкила, гетероциклила или OH. В еще одном варианте реализации R₃ выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси или OH. В еще одном варианте реализации R₃ выбран из (C₁-C₃)алкила, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₃)галогеналкокси или OH. В еще одном варианте реализации R₃ выбран из метила, этила, пропила, изопронила, метокси, этокси, изопрокси или OH.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, два R₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, могут образовывать (C₃-C₈)циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₁₉. В другом варианте реализации два R₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, могут образовывать (C₃-C₈)спироциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₁₉. В другом варианте реализации два R₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, могут образовывать спирогетероциклил, необязательно замещенный одним или более R₁₉. В другом варианте реализации два R₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, могут образовывать арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₉. В другом варианте реализации два R₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, могут образовывать гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₉.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, R₄ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₀-C₃)алкиленарил, гетероарил, (C₃-C₈)циклоалкил, CD₃ или гетероциклил, где арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R₁₂.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, R₅ представляет собой H, D, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси или галоген. В другом варианте реализации R₅ представляет собой H, D, (C₁-C₃)алкил, (C₂-C₃)алкенил, (C₂-C₃)алкинил, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)галогеналкил, (C₁-C₃)галогеналкокси или галоген. В еще одном варианте реализации R₅ выбран из H, (C₁-C₃)алкила, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)галогеналкила или галогена. В еще одном варианте реализации R₅ выбран из H или (C₁-C₃)алкила. В еще одном варианте реализации R₅ выбран из H, метила, этила, пропила или изопронила.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, R₅ представляет собой H, D, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси или галоген. В другом варианте реализации R₅ представляет собой H, D, (C₁-C₃)алкил, (C₂-C₃)алкенил, (C₂-C₃)алкинил, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)галогеналкил, (C₁-C₃)галогеналкокси или галоген. В еще одном варианте реализации R₅ выбран из H, D, (C₁-C₃)алкила, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)галогеналкила или галогена. В другом варианте реализации R₅ представляет собой H или (C₁-C₃)алкил. В еще одном варианте реализации R₅ выбран из H, метила, этила, пропила или изопронила.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, R₅ и R₅ совместно могут образовывать (C₃-C₆)циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, которое необязательно замещено. Возможными заместителями могут быть галоген, CN, (C₁-C₆)алкил, OH, CH₂OH, (C₀-C₂)алкилен-O(C₁-C₆)алкил или (C₀-C₂)алкилен-NR₁₇R₁₈.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, R₆ представляет собой H, D, галоген, CN, NR₁₇R₁₈, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или OH. В другом варианте реализации R₆ представляет собой H, D, галоген, CN, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или OH. В еще одном варианте реализации R₆ представляет собой H, галоген или (C₁-C₃)алкил. В еще одном варианте реализации R₆ выбран из H, F, Cl, метила, этила, пропила или изопронила.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, R₇ представляет собой H, D, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, галоген, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, CN или -NR₁₀R₁₁. В другом варианте реализации R₇ представляет собой H, D, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси или галоген. В еще одном варианте реализации R₇ выбран из H, D, (C₁-C₃)алкила, (C₂-C₃)алкенила, (C₂-C₃)алкинила, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₃)галогеналкокси или галогена. В другом варианте реализации R₇ представляет собой H, D, (C₁-C₃)алкил, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)галогеналкил, (C₁-C₃)галогеналкокси или галоген. В еще одном варианте реализации R₇ выбран из H, D, (C₁-C₃)алкил, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)галогеналкил или галоген. В другом варианте реализации R₇ представляет собой H, (C₁-C₃)алкил или галоген. В еще

одном варианте реализации R_7 представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропила, F или Cl. В другом варианте реализации R_7 представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, R_8 представляет собой D, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_3) алкилен- $O(C_1-C_6)$ алкил, (C_0-C_4) алкиленарил, (C_0-C_4) алкиленгетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкил, гетероциклил, (C_0-C_4) алкилен- O -арил, (C_0-C_4) алкилен- O -гетероарил, $O-(C_3-C_8)$ циклоалкил, S-гетероарил, галоген, CN, $C(O)R_{10}$, $CO(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, (C_0-C_3) алкилен- $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или OH. В данном варианте реализации алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил могут быть необязательно замещены одним или более R_9 .

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, могут образовывать арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 . В еще одном варианте реализации два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, могут образовывать гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 . В другом варианте реализации два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, могут образовывать гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 .

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, R_9 представляет собой D, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_8) циклоалкил, галоген, арил, OH, CN, $C(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, оксо, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 , O-арил или O-гетероарил. Алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, арила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, OH или CN.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, могут образовывать арильное кольцо. В другом варианте реализации два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, могут образовывать гетероарильное кольцо. В другом варианте реализации два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, могут образовывать (C_3-C_{10}) циклоалкильное кольцо.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, R_{10} представляет собой H, D, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_0-C_3) алкиленарил, (C_0-C_4) алкилен (C_3-C_8) циклоалкил, (C_0-C_4) алкиленгетероциклил, (C_0-C_4) алкиленгетероарил или CN. Алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, гетероциклила, арила, $S(O)_q(C_1-C_3)алкила$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)R_{15}$, галогена, OH или CN.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, R_{11} представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_0-C_3) алкиленарил, (C_0-C_4) алкилен (C_3-C_8) циклоалкил, (C_0-C_4) алкиленгетероциклил, (C_0-C_4) алкиленгетероарил или CN. Алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, гетероциклила, арила, $S(O)_q(C_1-C_3)алкила$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)R_{15}$, галогена, OH или CN.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, R_{10} и R_{11} совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, $C(O)(C_1-C_3)алкила$ или $NR_{14}NR_{15}$.

В некоторых вариантах реализации формул, приведенных выше, R_{12} выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_3-C_8) циклоалкила, арила, гетероарила, O-арила, O-гетероарила, O-гетероциклила, O- (C_3-C_8) циклоалкила, $S(O)_qR_{10}$, $(CH_2)_pC(O)OR_{10}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{10}$, $NR_{14}SO_qR_{10}$, $NR_{14}COR_{10}$, галогена, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R_{13} .

В одном варианте реализации R_{13} выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, галогена, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкила, гетероциклила, гетероарила, арила, OR_{14} , $C(O)R_{14}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qR_{14}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{15}$, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, OH, CN, $C(O)R_{14}$ или $NR_{14}R_{15}$.

В другом варианте реализации два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} . В еще одном варианте реализации два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} . В другом варианте реализации два R_{13} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать спирогетероциклил, необязательно замещенный одним или более R_{16} .

циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₈, R₅ представляет собой H, R₅ представляет собой H, R₆ представляет собой H, R₄ представляет собой (C₁-C₆)алкил, арил или гетероарил, необязательно замещенный одним или более R₁₂, R₁₂ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, галоген, О-арил или О-гетероарил, необязательно замещенный одним или более R₁₃, и R₁₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)алкокси, галоген, (C₁-C₆)галогеналкокси, гетероциклил, гетероарил, арил, OR₁₄, C(O)R₁₄, C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, S(O)_qR₁₄, NR₁₄S(O)_qR₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, NR₁₄C(O)R₁₅, OH, CN, C(O)R₁₄ или NR₁₄R₁₅. В еще одном варианте реализации X₁ представляет собой C, X₂ представляет собой N, R₁ представляет собой OH, R₂ представляет собой (C₁-C₈)алкил, арил, гетероарил, (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил, NR₁₀R₁₁ или OR₁₀, где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₈, R₅ представляет собой H, R₅ представляет собой H, R₆ представляет собой H, R₄ представляет собой (C₁-C₆)алкил, арил или гетероарил, необязательно замещенный одним или более R₁₂, R₁₂ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, галоген, О-арил или О-гетероарил, необязательно замещенный одним или более R₁₃, и два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆, два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆, или два R₁₃ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать спирогетероциклил, необязательно замещенный одним или более R₁₆.

Неограничивающие примеры соединений согласно изобретению включают

- 5-{[4-гидрокси-1-(3-фенилбутаноил)пиперидин-4-ил]метил}-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1);
- 4-({4-[4-гидрокси-4-({1-метил-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбонил]фенил}метокси)бензонитрил (I-10);
- 1-(4-фторфенил)-5-((4-гидрокси-1-(4-(5-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиазол-1(4Н)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-1000);
- 1-(4-фторфенил)-5-{{4-гидрокси-1-(4-{5-метил-2Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиазол-2-ил}бензоил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1001);
- 2-(4-(4-(4-((1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-5(4Н)-ил)метил)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбонил)фенил)-1Н-пиазол-1-ил)ацетамид (I-1002);
- 5-((1-((2R,4S)-1-акрилоил-4-метилазетидин-2-карбонил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1-(4-фторфенил)-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-1003);
- 5-{{[1-(4-{2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}бензоил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил]метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-она трифторацетат (I-1005);
- 1-(4-фторфенил)-5-((4-гидрокси-1-{4-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиазол-4-ил]бензоил}пиперидин-4-ил)метил)-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1006);
- 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(2-(1-метилпиперидин-2-ил)этил)фенил)-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-1007);
- 1-(3-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-1008);
- 3-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-7-(3-(пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7Н)-он (I-1009);
- 3-[[1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил]метил]-7-[4-фтор-3-(пиперидин-1-ил)метил]фенил]-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1010);
- (S)-5-(1-(1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)этил)-1-(4-фторфенил)-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-1013);
- 6-{{[1(г,4г)-4-(4-{{1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил}-4-гидрокси-пиперидин-1-карбонил)циклогексил]окси}пиридин-3-карбонитрил (I-1014);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1г,4г)-4-[(6-метилпиазин-2-ил)окси]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1015);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1г,4г)-4-[(2-метилпиримидин-4-ил)окси]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1016);
- 5-({4-гидрокси-1-[(1г,4г)-4-[(2-фторпиримидин-3-ил)окси]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1017);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1г,4г)-4-[[6-(азетидин-1-ил)пиримидин-2-ил]окси]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1018);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1г,4г)-4-[[5-метокси-пиримидин-2-ил]окси]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1019);
- 5-({4-гидрокси-1-[(1г,4г)-4-[[5-метокси-пиримидин-2-ил]окси]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1020);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1s,4s)-4-(пиазин-2-илокси)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1021);

1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1r,4r)-4-[(2-метилпиримидин-5-ил)окси]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1022);

1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1s,4s)-4-[(6-фторпиридин-2-ил)амино]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1023);

1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1r,4r)-4-[(6-фторпиридин-2-ил)амино]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1024);

1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[1-метил-3-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1025);

5-({1-[(3R)-3-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-1-(4-фторфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1028);

5-({1-[(3S)-3-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-1-(4-фторфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1029);

5-({4-гидрокси-1-[2-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)ацетил]пиперидин-4-ил} метил)-1-метил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-103);

1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1s,3s)-3-[(пиридин-3-ил)амино]циклобутанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1030);

1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1r,3r)-3-[(пиридин-3-ил)амино]циклобутанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1031);

1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1s,3s)-3-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]циклобутанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1032);

1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1r,3r)-3-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]циклобутанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1033);

1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1s,3s)-3-[(пиридин-2-ил)амино]циклобутанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1034);

1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1r,3r)-3-[(пиридин-2-ил)амино]циклобутанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1035);

5-({1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-1-[4-(трифторметил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1036);

5-({1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-1-[4-(трифторметил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1037);

7-(4-фторфенил)-3-({4-гидрокси-1-[(1s,4s)-4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1038);

син-5-(1-(4-((2-фторпиридин-3-ил)амино)циклогексан-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, изомер А (I-1039a);

анти-5-(1-(4-((2-фторпиридин-3-ил)амино)циклогексан-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, изомер В (I-1039b);

5-({4-гидрокси-1-[4-(феноксиметил)бензоил]пиперидин-4-ил} метил)-1-метил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-104);

7-(4-фторфенил)-3-({4-гидрокси-1-[(1s,4s)-4-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1040);

7-(4-фторфенил)-3-({4-гидрокси-1-[(1r,4r)-4-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1041);

1-[3-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)фенил]-5- {4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил} метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1042);

5- {4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил} метил)-1-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1043);

1-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)фенил]-5- {4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил} метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1045);

1-(3-((3,3-дифторциклобутил)метокси)фенил)-5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1046);

1-{3-[(4,4-дифторциклогексил)окси]фенил}-5- {4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил} метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1047);

5-({4-гидрокси-1-[3-(1H-пиррол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил} метил)-1-метил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-105);

5-({4-гидрокси-1-[(3S)-3-(1H-пиразол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил} метил)-1-{4-[(3R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1052);

5-({1-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-1-(4-метилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1058);

5-[(4-гидрокси-1-{4-[(1-метилпирролидин-3-ил)окси]бензоил} пиперидин-4-ил)метил]-1-(4-метилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1059);

4-[4-гидрокси-4-({1-метил-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил} метил)пиперидин-1-карбонил]-N-фенилбензол-1-сульфонамид (I-106);

- 5-({1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(1H-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-метилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1060);
- 5-({1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(1H-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-метилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1061);
- 5-[(4-гидрокси-1-{4-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]бензоил}пиперидин-4-ил)метил]-1-(4-метилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1062);
- 5-({4-гидрокси-1-[4-(пиримидин-2-илокси)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-метилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1063);
- 5-({4-гидрокси-1-[(1s,3s)-3-(пиридин-2-илокси)циклобутанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-метилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1064);
- 1-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-3-циклопропилмочевина (I-1065);
- 4-[(1-{5-[(циклопропилметил)амино]пиридин-3-ил}-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1066);
- 7-(4-фторфенил)-3-({4-гидрокси-1-[(1r,4r)-4-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)окси]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1067);
- N-[(1r,4r)-4-[(4-[[1-(4-фторфенил)-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил]циклогексил]ацетамид (I-1068);
- 5-((4-гидрокси-1-((1r,4r)-4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(гидроксиметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-1069);
- 4-[4-гидрокси-4-({1-метил-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбонил]-N-метил-N-фенилбензол-1-сульфонамид (I-107);
- 1-(4-бромфенил)-5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1070);
- 5-{{4-гидрокси-1-(6-метоксипиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-[4-(трифторметил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1071);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1s,4s)-4-(циклопропиламино)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1072);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1r,4r)-4-[(циклопропилметил)амино]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1073);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1s,4s)-4-[(циклопропилметил)амино]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1074);
- N-[(1r,4r)-4-(4-{{1-(4-фторфенил)-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)циклогексил]циклопропанкарбоксамид (I-1075);
- N-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)пиридин-3-карбоксамид (I-1076);
- 7-(4-фторфенил)-3-{{4-гидрокси-1-(2-метил-1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1077);
- 7-(4-фторфенил)-3-{{4-гидрокси-1-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1078);
- 3-{{1-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-7-(4-фторфенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1079);
- 4-[4-гидрокси-4-({1-метил-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбонил]-N-метил-N-фенилбензамид (I-108);
- 1-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1080);
- 4-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-1,6,4-гиоморфолин-1,1-дион (I-1081);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1082);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1083);
- 2-[1-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)пиперидин-3-ил]ацетонитрил (I-1084);
- 1-(4-хлорфенил)-5-({4-гидрокси-1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3-оксазол-5-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1085);
- 1-(4-хлорфенил)-5-({4-гидрокси-1-[2-(пиридин-2-илокси)-1,3-оксазол-5-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1086);
- 1-(4-хлорфенил)-5-({4-гидрокси-1-[4-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1087);
- 1-(4-хлорфенил)-5-({4-гидрокси-1-[4-(1H-имидазол-1-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1088);

1-(4-хлорфенил)-5-(4-гидрокси-1-[4-(5-метил-1Н-1,2,3,4-тетразол-1-ил)бензоил]пиперидин-4-ил)метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1089);
4-[4-гидрокси-4-(1-метил-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-N-фенилбензамид (I-109);
1-(4-хлорфенил)-5-(4-гидрокси-1-[4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бензоил]пиперидин-4-ил)метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1090);
1-(4-хлорфенил)-5-[[1-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1091);
1-(4-хлорфенил)-5-[[1-(1-циклопропил-1Н-имидазол-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1092);
1-(4-хлорфенил)-5-[[1-(1-циклопропил-1Н-пиразол-3-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1093);
1-(4-хлорфенил)-5-[[1-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1095);
1-(4-хлорфенил)-5-[[4-гидрокси-1-[4-(1-метилпиперидин-4-ил)окси]бензоил]пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1096);
1-(4-хлорфенил)-5-[[1-[[3-[2-(диметиламино)этоксифенил]карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1097);
1-(4-хлорфенил)-5-[[1-[[3-(диметиламино)пропокси]бензоил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1098);
1-(4-хлорфенил)-5-[[1-[[4-(1,5-диметил-1Н-имидазол-2-ил)фенил]карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1099);
2-(3-{5-[[1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил}фенил)уксусная кислота (I-11);
N-[4-[4-гидрокси-4-(1-метил-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]фенил}бензамид (I-110);
N-(3-{5-[[1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил}фенил)-5-метилпирозин-2-карбоксамид (I-1100);
1-(4-хлорфенил)-5-(1-[4-(1,2-диметил-1Н-имидазол-5-ил)бензоил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1101);
5-{[1-(4,4-дифтор-3-фенилбутаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1102);
5-({1-[(3S)-4,4-дифтор-3-фенилбутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1103);
5-({1-[(3R)-4,4-дифтор-3-фенилбутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1104);
5-[[1-(4-бензил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1108);
N-[4-[4-гидрокси-4-(1-метил-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]фенил}бензолсульфонамид (I-111);
5-[[1-(3-бензил-5-метил-1,2-тиазол-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1110);
1-(4-фторфенил)-5-(4-гидрокси-1-[(1г,4г)-4-(дифторметокси)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил)метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1112);
1-(4-фторфенил)-5-(4-гидрокси-1-[(1г,4г)-4-(пирозин-2-илокси)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил)метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1113);
1-(4-фторфенил)-5-(4-гидрокси-1-[(1г,4г)-4-[(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)окси]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил)метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1114);
1-(4-фторфенил)-5-(4-гидрокси-1-[(1s,4s)-4-метоксициклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил)метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1115);
син-5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(4-((4-метоксициклогексил)окси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он, изомер А (I-1116a);
анти-5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(4-((4-метоксициклогексил)окси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он, изомер b (I-1116b);
1-{4-[(4,4-дифторциклогексил)окси]фенил}-5-[[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1117);
5-[[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1-{4-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1118);
1-{4-[(1-фторциклобутил)метокси]фенил}-5-[[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1119);
5-((4-гидрокси-1-[3-(1,3-тиазол-2-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-112);

N-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-4-метилбензамид (I-1120);
 N-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-3-метоксибензамид (I-1121);
 N-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-3-фторбензамид (I-1122);
 N-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-2-фторбензамид (I-1123);
 7-(4-фторфенил)-3-(4-гидрокси-1-[(1r,4r)-4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил)метил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1124);
 3-(1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-7-(4-фторфенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1125);
 3-(1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-7-(4-фторфенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1126);
 1-(4-хлорфенил)-5-(4-гидрокси-1-[3-(пирролидин-1-илметил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1127);
 1-(4-хлорфенил)-5-(4-гидрокси-1-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1128);
 1-(4-хлорфенил)-5-(4-гидрокси-1-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1129);
 5-{[1-(2-хлор-4-феноксibenзоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-метил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-113);
 1-(4-хлорфенил)-5-{[1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1130);
 1-(4-хлорфенил)-5-(1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(1H-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1131);
 1-(4-хлорфенил)-5-(1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(1H-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1132);
 1-{4-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]фенил}-5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1133);
 1-{4-[(4,4-дифторциклогексил)окси]фенил}-5-{[4-гидрокси-1-(2-метил-1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1134);
 1-{4-[(1-фторциклобутил)метокси]фенил}-5-{[4-гидрокси-1-(2-метил-1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1135);
 5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклобутанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-{4-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1136);
 1-{4-[(1-фторциклобутил)метокси]фенил}-5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклобутанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1137);
 4-гидрокси-4-[(1-{4-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]фенил}-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1138);
 5-(4-гидрокси-1-[(3S)-3-фенилбутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-метилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1139);
 5-{[1-(2-амино-4-хлорбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-метилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1140);
 5-((4-гидрокси-1-(4-(4-гидроксициклогексилокси)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1-п-толил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-1141);
 5-((4-гидрокси-1-(4-(1-метилазетидин-3-илокси)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1-п-толил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-1142);
 5-((4-гидрокси-1-(4-(оксетан-3-илокси)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1-п-толил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-1143);
 5-(4-гидрокси-1-[4-(оксан-4-илокси)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-метилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1144);
 5-((4-гидрокси-1-(4-(пиперидин-4-илокси)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1-п-толил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-1145);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{[2-(пиперидин-1-ил)этил]амино}фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1146);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{[2-(морфолин-4-ил)этил]амино}фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1147);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[(2-этилбутил)амино]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1148);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{[2-(пропан-2-илокси)этил]амино}фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1149);

5-{{4-гидрокси-1-(2-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-115);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[(циклопропилметил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1150);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{{(1-метилпиперидин-3-ил)метил}амино}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1151);

N-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил}фенил)-4-метоксибензол-1-сульфонамид (I-1152);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(циклопропиламино)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1153);

1-[3-(циклогексиламино)фенил]-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1154);

1-[3-(бензиламино)фенил]-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1155);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[(2-фенилэтил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1156);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[(2,2-диметилпропил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1157);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[(пиридин-3-илметил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1158);

5-({1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1159);

5-[(1-{3-[бензил(метил)амино]бензоил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-116);

5-{{4-гидрокси-1-(4-{{5-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил}окси}бензоил)пиперидин-4-ил}метил}-1-(4-метилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1160);

5-{{1-(3-бензил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1161);

1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидрокси-1-{1-метил-3-[(1R)-1-фенилэтил]-1Н-пиразол-4-карбонил}пиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1162);

1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидрокси-1-{1-метил-3-[(1S)-1-фенилэтил]-1Н-пиразол-4-карбонил}пиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1163);

5-{{1-(3-бензил-5-метил-1,2-оксазол-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1164);

5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-{4-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1165);

1-(4-хлорфенил)-5-({1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1166);

1-(4-хлорфенил)-5-({1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1167);

5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-[4-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1168);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-8-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1169);

5-{{4-гидрокси-1-[3-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил}-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-117);

5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-8-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1170);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1171);

5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-[4-(1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1172);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-4-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1173);

5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-{4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-4-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1174);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{2-метил-5Н,6Н,7Н,8Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-7-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1175);

5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-{2-метил-5Н,6Н,7Н,8Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-7-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1176);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{5Н,6Н,7Н,8Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-7-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1177);

5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-{5Н,6Н,7Н,8Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1178);

5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-[4-(4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1179);

5-{{1-(1-ацетилпиперидин-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1180);

5-{{1-(1-бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1181);

1-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1182);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-[4-(морфолин-4-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1183);

1-(4-фторфенил)-5-{{4-гидрокси-1-(5-метоксипиридин-2-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1184);

5-{{1-(1-3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1185);

1-[4-(циклогексиламино)фенил]-5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1186);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{4-[(2-фенилэтил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1187);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{4-[(2,2-диметилпропил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1188);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{4-[(пиридин-3-илметил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1189);

5-{{1-(1-4-бензил(метил)амино)бензоил}-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-119);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{4-[(1Н-пиразол-3-ил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1190);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{4-[(6-метоксипиридин-3-ил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1191);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{4-[(2-метоксипиридин-3-ил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1192);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{4-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1193);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(3-{{2-(морфолин-4-ил)этил}амино}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1194);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{3-[(2-этилбутил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1195);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(3-{{2-(пропан-2-илокси)этил}амино}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1196);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(3-{{1-(1-метилпиперидин-3-ил)метил}амино}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1197);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{3-[(оксан-4-илметил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1198);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-[4-(пирролидин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1199);

5-{{4-гидрокси-1-[4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил}-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-12);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-[3-(пирролидин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1200);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-[4-(пиперидин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1201);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-[3-(пиперидин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1202);

1-(3-{{5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил}фенил)пиперидин-4-карбонитрил (I-1203);

1-{{4-бензил(метил)амино}фенил}-5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1204);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-[3-(4-фенилпиперидин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1205);

5-{{1-(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{4-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1206);

- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1207);
- N-[1-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)пиперидин-4-ил]ацетамид (I-1208);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1209);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1210);
- 1-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1211);
- 1-(4-фторфенил)-5-(4-гидрокси-1-[(1г,4г)-4-(пиридазин-3-илокси)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1212);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(2,4-дихлорфенил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1213);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(пиридин-2-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1214);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(1Н-индазол-4-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1215);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1216);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(3-{8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1217);
- 5-{[1-(1-циклопропилпиперидин-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1218);
- 1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидрокси-1-{3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил}пиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1219);
- 5-[(1-(4-{(4aR,8aS)-декагидроизохинолин-2-ил}бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-122);
- 1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидрокси-1-{пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонил}пиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1221);
- 5-({1-[5-(диформетокси)пиридин-2-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1223);
- 5-[(1-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1224);
- 1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидрокси-1-{2Н,3Н-пиразоло[3,2-b][1,3]оксазол-6-карбонил}пиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1225);
- 1-(4-фторфенил)-5-(4-гидрокси-1-[(3S)-пиперидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил)метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1226);
- 1-(4-фторфенил)-5-(4-гидрокси-1-[(3S)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил)метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1227);
- 1-(4-фторфенил)-5-(4-гидрокси-1-[(3R)-пиперидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил)метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1228);
- 1-(4-фторфенил)-5-(4-гидрокси-1-[(3R)-пирролидин-3-карбонил]пиперидин-4-ил)метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1229);
- 5-(4-гидрокси-1-[4-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил)бензоил]пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-123);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(фениламино)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1230);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(фениламино)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1231);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[(пиридин-4-ил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1232);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[(пиридин-2-ил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1233);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{[4-(морфолин-4-ил)фенил]амино}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1234);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{[1-(пиридин-3-ил)метил]-1Н-пиразол-3-ил}амино}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1235);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{[1-(пиридин-2-ил)метил]-1Н-пиразол-3-ил}амино}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1236);
- 1-{4-[(2,1,3-бензоксадиазол-4-ил)амино]фенил}-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1237);

- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1238);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[(3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1239);
- 5-{[4-гидрокси-1-(4-{метил[(2-метилфенил)метил]амино}бензоил)пиперидин-4-ил]метил}-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-124);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1240);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1241);
- 1-{4-[(4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-ил)амино]фенил}-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1242);
- 1-{4-[(1,3-бензотиазол-6-ил)амино]фенил}-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1243);
- 1-{4-[(5-трет-бутил-1Н-пиразол-3-ил)амино]фенил}-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1244);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{[1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-3-ил]амино}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1245);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[(пиридин-2-ил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1246);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(3-{[4-(морфолин-4-ил)фенил]амино}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1247);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[(1Н-пиразол-3-ил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1248);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[(6-метоксипиридин-3-ил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1249);
- 5-(4-гидрокси-1-[4-(тиоморфолин-4-ил)бензоил]пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-125);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[(2-метоксипиридин-3-ил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1250);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1251);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(3-{[3-(морфолин-4-ил)фенил]амино}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1252);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(3-{[2-(морфолин-4-ил)фенил]амино}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1253);
- 6-[(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)амино]пиридин-3-карбонитрил (I-1254);
- 4-(1-[4-(цианометокси)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1255);
- 4-гидрокси-4-(1-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1256);
- 1-{3-[(1,3-бензотиазол-6-ил)амино]фенил}-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1257);
- 1-{3-[(5-трет-бутил-1Н-пиразол-3-ил)амино]фенил}-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1258);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(3-{[1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-3-ил]амино}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1259);
- 5-(4-гидрокси-1-[4-(1-феноксипропил)бензоил]пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-126);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1260);
- 4-(1-[5-(циклопентиламино)пиридин-3-ил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1261);
- 4-гидрокси-N,N-диметил-4-[(4-оксо-1-{5-[(2-фенилэтил)амино]пиридин-3-ил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбоксамид (I-1262);
- 4-гидрокси-N,N-диметил-4-{1-(5-{[2-(морфолин-4-ил)этил]амино}пиридин-3-ил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил}пиперидин-1-карбоксамид (I-1263);
- 4-гидрокси-N,N-диметил-4-(1-[5-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил}пиперидин-1-карбоксамид (I-1264);
- 4-(1-[5-(4-цианопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1265);

4-гидрокси-N,N-диметил-4-[(1-{5-[4-(морфолин-4-ил)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбоксамид (I-1266);

4-({1-[5-(1,1-диоксо-1,6,4-тиоморфолин-4-ил)пиридин-3-ил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1267);

4-гидрокси-N,N-диметил-4-[(1-(5-{8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}пиридин-3-ил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбоксамид (I-1268);

4-гидрокси-N,N-диметил-4-({4-оксо-1-[5-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-1269);

5-[(1-{4-[1-(4-фторфенокси)этил]бензоил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-127);

4-({1-[5-(3-фторфенил)пиридин-3-ил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1270);

4-({1-[5-(4-фторфенил)пиридин-3-ил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1271);

4-[(1-{5-[4-(диметилкарбамоил)фенил]пиридин-3-ил}-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1272);

4-гидрокси-N,N-диметил-4-[(4-оксо-1-{5-[4-(пирролидин-1-карбонил)фенил]пиридин-3-ил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбоксамид (I-1273);

4-({1-[5-(3,4-диметоксифенил)пиридин-3-ил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1274);

4-гидрокси-N,N-диметил-4-({4-оксо-1-[5-(пиридин-3-ил)пиридин-3-ил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-1275);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{[3-(морфолин-4-ил)фенил]амино; фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1276);

6-[(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)амино]пиридин-3-карбонитрил (I-1277);

5-[(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)амино]пиридин-2-карбонитрил (I-1278);

6-({4-[4-гидрокси-4-({1-метил-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбонил]фенил}метокси)пиридин-2-карбонитрил (I-128);

4-[(1-{5-[3-(диметилкарбамоил)фенил]пиридин-3-ил}-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1280);

4-гидрокси-N,N-диметил-4-[(1-{5-[3-(метилкарбамоил)фенил]пиридин-3-ил}-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбоксамид (I-1281);

4-гидрокси-4-({1-(5-{3-[(2-гидроксиэтил)карбамоил]фенил}пиридин-3-ил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1282);

4-гидрокси-N,N-диметил-4-({1-[5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)пиридин-3-ил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-1283);

1-[4-(бензилокси)фенил]-5-({1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1284);

1-[3-(бензилокси)фенил]-5-({1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1285);

4-({1-[4-(циклопентилокси)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1286);

1-[4-(циклопентилокси)фенил]-5-({1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1287);

1-[3-(циклопентилокси)фенил]-5-({1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1288);

4-({1-[4-(циклопропилметокси)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1289);

6-({4-[4-гидрокси-4-({1-метил-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбонил]фенил}метокси)пиперазин-2-карбонитрил (I-129);

1-[4-(циклопропилметокси)фенил]-5-({1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1290);

1-[3-(циклопропилметокси)фенил]-5-({1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1291);

4-({1-[4-фтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1292);

4-гидрокси-4-[(1-{4-[2-(1Н-имидазол-1-ил)этокси]фенил}-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1293);

4-({1-[4-(карбамоилметокси)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1294);

4-(1-[4-(циклобутилметокси)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1295);

4-гидрокси-N,N-диметил-4-(1-[4-(3-метилбутоксифенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-1296);

4-гидрокси-N,N-диметил-4-(4-оксо-1-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-1297);

4-гидрокси-N,N-диметил-4-(1-[4-(1-метилпиперидин-2-ил)метокси]фенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-1298);

4-[(1-[4-(4-цианофенил)метокси]фенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1299);

5-(4-гидрокси-1-[4-(фениламино)бензоил]пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-13);

4-[(1-[4-(3-цианофенил)метокси]фенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1300);

4-гидрокси-N,N-диметил-4-(4-оксо-1-[4-(пиридин-3-илметокси)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-1301);

4-гидрокси-N,N-диметил-4-(4-оксо-1-[4-(пиридин-2-илметокси)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-1302);

4-гидрокси-N,N-диметил-4-(1-[4-(оксан-4-илметокси)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-1303);

4-гидрокси-N,N-диметил-4-[(1-[4-[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтоксифенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбоксамид (I-1304);

5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-[2-(1Н-имидазол-1-ил)этоксифенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1305);

5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил}-1-[3-[2-(1Н-имидазол-1-ил)этоксифенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1306);

2-[4-(5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)феноксид]ацетамид (I-1307);

2-[3-(5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)феноксид]ацетамид (I-1308);

1-[4-(циклобутилметокси)фенил]-5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1309);

5-[(1-[4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]бензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил)метил]-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-131);

1-[3-(циклобутилметокси)фенил]-5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1310);

5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил}-1-[3-(3-метилбутоксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1311);

1-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1312);

5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-[(1-метилпиперидин-2-ил)метокси]фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1313);

5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил}-1-[3-[(1-метилпиперидин-2-ил)метокси]фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1314);

4-[4-(5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)феноксид]метил]бензонитрил (I-1315);

4-[3-(5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)феноксид]метил]бензонитрил (I-1316);

1-[3-[(4-хлорфенил)метокси]фенил]-5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1317);

3-[4-(5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)феноксид]метил]бензонитрил (I-1318);

3-[3-(5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)феноксид]метил]бензонитрил (I-1319);

2-[4-(5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)феноксид]ацетонитрил (I-1320);

2-[3-(5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)феноксид]ацетонитрил (I-1321);

4-гидрокси-N,N-диметил-4-[(1-[5-[4-(метилкарбамоил)фенил]пиридин-3-ил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбоксамид (I-1322);

5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(оксан-4-илметокси)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1324);

ло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-3-(4-метилфенил)мочевина (I-1442);
 1-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-3-(3-метоксипропил)мочевина (I-1443);
 1-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-3-(3-метоксипропил)мочевина (I-1444);
 1-[4-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил]-5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1445);
 1-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-3-циклопропилмочевина (I-1446);
 3-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-1-(пиридин-3-ил)мочевина (I-1447);
 3-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-1-(пиридин-3-ил)мочевина (I-1448);
 1-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-3-(тиофен-3-ил)мочевина (I-1449);
 5-(4-гидрокси-1-[(3S)-4,4,4-трифтор-3-фенилбутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-метилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-145);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1450);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1451);
 3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-метилбензамид (I-1452);
 N-бензил-3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}бензамид (I-1453);
 N-циклобутил-3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}бензамид (I-1454);
 3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-[(4-фторфенил)метил]бензамид (I-1455);
 3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-[2-(диметиламино)этил]бензамид (I-1456);
 3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]бензамид (I-1457);
 4-({1-[4-фтор-3-(3-фторазетидин-1-ил)фенил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1458);
 4-({1-[4-фтор-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)фенил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1459);
 1-(4-фторфенил)-5-{[4-гидрокси-1-(1-метил-1H-индазол-6-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1460);
 4-({1-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)фенил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1461);
 4-гидрокси-N,N-диметил-4-{[4-оксо-1-(4-{[2-(пропан-2-илокси)этил]амино}фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}пиперидин-1-карбоксамид (I-1462);
 3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-(4-фторфенил)бензамид (I-1463);
 3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-(1,3-тиазол-2-ил)бензамид (I-1464);
 3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бензамид (I-1465);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(пирролидин-1-карбонил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1466);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(морфолин-4-карбонил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1467);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1468);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1469);
 5-({1-[4,4-дифтор-3-фенилбутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-метил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-147);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(3-фторазетидин-1-карбонил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1470);
 1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидрокси-1-{имидазо[1,2-a]пиазин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)метил]-

1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1471);
 1-(4-фторфенил)-5-{[4-гидрокси-1-(1H-индол-5-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1472);
 1-(4-фторфенил)-5-{[4-гидрокси-1-(1H-индол-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1473);
 1-(4-фторфенил)-5-{[4-гидрокси-1-(4,4,4-трифторбутаноил)пиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1474);
 5-{[1-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-фторфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1475);
 5-{[1-(1H-1,2,3-бензотриазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-фторфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1476);
 1-(4-фторфенил)-5-{[4-гидрокси-1-(1H-индол-6-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1477);
 5-{[1-(1,3-бензотиазол-6-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-фторфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1478);
 N-трет-бутил-4-{[1-(4-фторфенил)-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамид (I-1479);
 3-циклопентил-1-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)мочевина (I-1480);
 1-циклогексил-3-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)мочевина (I-1481);
 1-циклогексил-3-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)мочевина (I-1482);
 1-бензил-3-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)мочевина (I-1483);
 1-бензил-3-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)мочевина (I-1484);
 4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-метилбензамид (I-1485);
 4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-[(4-фторфенил)метил]бензамид (I-1486);
 4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-[2-(диметиламино)этил]бензамид (I-1487);
 4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-[3-(метилоксетан-3-ил)метил]бензамид (I-1488);
 4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-(оксетан-3-ил)бензамид (I-1489);
 4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-фенилбензамид (I-1490);
 4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-(пиридин-3-ил)бензамид (I-1491);
 4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-(4-фторфенил)бензамид (I-1492);
 4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-(1,3-тиазол-2-ил)бензамид (I-1493);
 4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бензамид (I-1494);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(морфолин-4-карбонил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1495);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1496);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1497);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1498);
 N-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)пирролидин-1-карбоксамид (I-1499);
 5-{[1-(1-бензил-1H-пиррол-2-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-фенил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1500);
 3-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)-1-(оксан-4-ил)мочевина (I-1500);
 1-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)-1-(оксан-4-ил)мочевина (I-1500);

ло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)-3,3-диметилмочевина (I-1501);
пропан-2-ил-N-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)карбамат (I-1502);
4-[(1-{4-[(8aS)-октагидропирроло[1,2-a]пиперазин-2-ил]фенил}-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1503);
4-гидрокси-4-({1-[4-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил} метил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1504);
5-{{1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1505);
1-(4-фторфенил)-5-{{4-гидрокси-1-(5-метокси-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонил)пиперидин-4-ил} метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1506);
5-{{1-(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1507);
5-{{1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил}-1-{{4-[(1-метилциклобутил)метокси]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1508);
4-гидрокси-4-[(1-{4-[(3S)-3-метоксипирролидин-1-ил]фенил}-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1509);
5-{{1-(4-фтор-3-фенилбутаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил}-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-151);
5-{{4-гидрокси-1-[4-(пиридин-2-илокси)бензоил]пиперидин-4-ил} метил}-1-(4-метилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1510);
5-{{4-гидрокси-1-(4,4,4-трифторбутаноил)пиперидин-4-ил} метил}-1-(4-метилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1511);
5-{{1-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил}-1-(4-метилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1512);
5-{{4-гидрокси-1-(1,2,3-тиадиазол-4-карбонил)пиперидин-4-ил} метил}-1-(4-метилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1513);
5-{{4-гидрокси-1-(2-метил-1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил} метил}-1-(4-метилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1514);
5-{{4-гидрокси-1-{{5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,2-b][1,3]оксазин-2-карбонил} пиперидин-4-ил} метил}-1-(4-метилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1516);
5-{{4-гидрокси-1-{{2Н,3Н-пиразоло[3,2-b][1,3]оксазол-6-карбонил} пиперидин-4-ил} метил}-1-(4-метилфенил)-1Н,4Н,3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1517);
5-{{4-гидрокси-1-(5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбонил)пиперидин-4-ил} метил}-1-(4-метилфенил)-1Н,4Н,3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1518);
1-(4-хлорфенил)-5-{{4-гидрокси-1-[4-(пиридин-2-илокси)бензоил]пиперидин-4-ил} метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1519);
1-циклопропил-5-{{4-гидрокси-1-(4-феноксibenзоил)пиперидин-4-ил} метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-152);
1-(4-хлорфенил)-5-{{4-гидрокси-1-(4,4,4-трифторбутаноил)пиперидин-4-ил} метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1520);
1-(4-хлорфенил)-5-{{1-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1521);
1-(4-хлорфенил)-5-{{4-гидрокси-1-(1,2,3-тиадиазол-4-карбонил)пиперидин-4-ил} метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1522);
1-(4-хлорфенил)-5-{{1-(3-фтор-4-метилбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1523);
1-(4-хлорфенил)-5-{{4-гидрокси-1-(2-метил-1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил} метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1524);
4-[(1-{4-[(9aS)-октагидро-1Н-пиридо[1,2-a]пиперазин-2-ил]фенил}-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1525);
4-гидрокси-N,N-диметил-4-[(4-оксо-1-{{4-[(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбоксамид (I-1526);
1-(4-хлорфенил)-5-{{4-гидрокси-1-{{2Н,3Н-пиразоло[3,2-b][1,3]оксазол-6-карбонил} пиперидин-4-ил} метил}-1Н,4Н,3Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1527);
1-(4-хлорфенил)-5-{{4-гидрокси-1-[4-(пиридин-2-илокси)бензоил]пиперидин-4-ил} метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1528);
1-(4-хлорфенил)-5-{{4-гидрокси-1-(5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбонил)пиперидин-4-ил} метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1529);
5-[(1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-153);
1-(4-фторфенил)-5-{{4-гидрокси-1-(1,2,3-тиадиазол-4-карбонил)пиперидин-4-ил} метил}-1Н,4Н,5Н-

пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1530);
 5-{[1-(3-фтор-4-метилбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1531);
 1-(4-фторфенил)-5-{[4-гидрокси-1-(4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1532);
 5-{[1-(4,4-дифторбутаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1533);
 2-[4-(4-{[1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)фенил]-1,6,2-тиазолидин-1,1-дион (I-1534);
 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[4-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1535);
 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1536);
 5-({1-[2-(дифторметокси)ацетил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1537);
 4-гидрокси-N,N-диметил-4-({4-оксо-1-[4-(1Н-пиазол-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-1538);
 4-гидрокси-N,N-диметил-4-({1-[4-(4-метил-1Н-пиазол-1-ил)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-1539);
 5-({1-ацетил-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-154);
 5-({1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-[3-(4-метил-1Н-пиазол-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1540);
 4-({1-[4-(9aR)-октагидро-1Н-пиазо[1,2-a]пиперазин-2-ил]фенил}-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1541);
 5-({1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-метилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1542);
 4-гидрокси-N,N-диметил-4-({4-оксо-1-(4-{[2-(пиперидин-1-ил)этил]амино}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-1543);
 4-({1-[4-({3,3-диметилциклобутил)амино}фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1544);
 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1545);
 4-({1-[4-(8aR)-октагидропирроло[1,2-a]пиперазин-2-ил]фенил}-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1546);
 5-({4-гидрокси-1-(пиазидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1547);
 4-гидрокси-N,N-диметил-4-({4-оксо-1-[4-(1Н-пиазол-1-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-1548);
 5-({1-ацетил-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-[4-(трифторметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1549);
 5-({4-гидрокси-1-(1-метил-1Н-имидазол-4-карбонил)пиперидин-4-ил}метил)-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-155);
 5-({1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-[4-(трифторметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1550);
 5-({4-гидрокси-1-(4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил}метил)-1-[4-(трифторметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1551);
 5-({[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(трифторметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1552);
 5-({4-гидрокси-1-(пиазидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил}метил)-1-[4-(трифторметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1553);
 5-({4-гидрокси-1-[2-(оксан-4-ил)ацетил]пиперидин-4-ил}метил)-1-[4-(трифторметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1554);
 5-({4-гидрокси-1-[4-(пиазидин-2-илокси)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1-[4-(трифторметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1555);
 5-({[1-(3-этоксипропаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(трифторметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1556);
 5-({1-циклобутанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-[4-(трифторметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1557);
 5-({[1-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(трифторметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1558);
 5-({4-гидрокси-1-(пиазидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил}метил)-1-[4-(трифторметил)фенил]-

- 1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1559);
- 5-{[1-(4-циклопропилбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-фенил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-156);
- 5-{[1-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(трифторметил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1560);
- 1-[3-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил]-5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1561);
- 5-{[1-(2-аминобензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(трифторметил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1562);
- 5-{[4-гидрокси-1-(5-метил-1,2-оксазол-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(трифторметил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1563);
- 5-{[4-гидрокси-1-(1H-индол-6-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(трифторметил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1564);
- 5-{[4-гидрокси-1-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(трифторметил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1565);
- 5-{[4-гидрокси-1-(оксан-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(трифторметил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1566);
- 5-{[1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(трифторметил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1567);
- 5-{[1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(трифторметил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1568);
- 1-(4-хлорфенил)-5-{(4-гидрокси-1-{5H,6H,7H-пиразоло[3,2-b][1,3]оксазин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1569);
- 5-{[4-гидрокси-1-(4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил]метил}-1-фенил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-157);
- 5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-{4-[3-(оксан-4-ил)азетидин-1-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1570);
- 5-{(4-гидрокси-1-{5H,6H,7H-пиразоло[3,2-b][1,3]оксазин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(трифторметил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1572);
- 5-{(4-гидрокси-1-{имидазо[1,5-a]пиридин-6-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(трифторметил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1573);
- 5-{(4-гидрокси-1-{2H,3H-пиразоло[3,2-b][1,3]оксазол-6-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(трифторметил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1574);
- 5-{(4-гидрокси-1-[4-(пиримидин-2-илокси)бензоил]пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(трифторметил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1575);
- 1-[4-(5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил]-3,3-диметилмочевина (I-1576);
- 5-{(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-{3-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1577);
- 5-{(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-{4-[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1578);
- 5-{(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1579);
- 5-{(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-фенил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-158);
- 5-{(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-{[4-(трифторметил)пиримидин-2-ил]окси}фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1580);
- 5-{(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-{4-[4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1581);
- 5-{(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-{4-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1582);
- 4-гидрокси-N,N-диметил-4-{(4-оксо-1-{4-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-1583);
- 1-{4-[4-(9aR)-октагидро-1H-пиродо[1,2-a]пиперазин-2-ил]фенил}-5-{(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1584);
- 1-(4-фторфенил)-5-{(4-гидрокси-1-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбонил]пиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1585);
- 1-[3-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)фенил]-5-{(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1587);
- 1-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)фенил]-5-{(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1588);
- 5-{(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(оксетан-3-илокси)фенил]-

1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1589);
 5-{[4-гидрокси-1-(3-гидроксибензоил)пиперидин-4-ил]метил}-1-фенил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-159);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(оксан-4-илметокси)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1590);
 5-[(1-ацетил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-фенилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1591);
 1-(4-хлорфенил)-5-{[4-гидрокси-1-(1H-индол-6-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1593);
 1-(4-хлорфенил)-5-({4-гидрокси-1-[3-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)пропаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1594);
 1-(4-хлорфенил)-5-{[4-гидрокси-1-(оксан-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1595);
 1-(4-хлорфенил)-5-[4-гидрокси-1-{пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбонил}пиперидин-4-ил]метил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1596);
 1-(4-хлорфенил)-5-{{1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1597);
 1-(4-хлорфенил)-5-{{4-гидрокси-1-(3-метилоксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1598);
 1-(4-хлорфенил)-5-{{1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1599);
 5-[4-гидрокси-4-({4-оксо-1-фенил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбонил]-1,2-дигидропиримидин-2-он (I-160);
 1-(4-хлорфенил)-5-{{4-гидрокси-1-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперидин-4-ил}метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1600);
 1-(4-хлорфенил)-5-{{4-гидрокси-1-(4-метил-1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1601);
 5-{{1-(3-этоксипропаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фенилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1602);
 5-[(1-циклобутанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-фенилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1603);
 5-{{1-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фенилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1604);
 5-{{4-гидрокси-1-(пиримидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фенилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1605);
 5-{{1-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фенилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1606);
 5-{{1-(диметил-1,3-тиазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фенилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1607);
 5-{{1-(2-аминобензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фенилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1608);
 5-{{4-гидрокси-1-(1H-индол-6-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фенилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1609);
 5-{{4-гидрокси-1-(1H-индазол-3-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-161);
 5-{{4-гидрокси-1-(оксан-4-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фенилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1610);
 5-{{1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фенилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1611);
 5-{{1-(2-амино-4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фенилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1612);
 5-{{4-гидрокси-1-(2-метил-1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фенилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1613);
 5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{4-[1-(оксан-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1614);
 5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{4-[1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1615);
 5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{4-[1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1616);
 5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{4-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1617);
 1-(4-{{7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}фенил}-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-

ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1618);
 1-(4-{3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил}фенил)-5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1619);
 5-[[1-(3-аминобензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-162);
 1-(4-{3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил}фенил)-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1620);
 5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-{9-метил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1621);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{9-метил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1622);
 5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-[4-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1623);
 5-[[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-{4-[4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1624);
 5-[(1-ацетил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-хлорфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1625);
 1-(4-хлорфенил)-5-[[4-гидрокси-1-(1Н-пиразол-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1626);
 1-(4-хлорфенил)-5-[[1-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1628);
 1-(4-хлорфенил)-5-[[4-гидрокси-1-(3-метил-1,2-оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1629);
 1-(4-хлорфенил)-5-[[4-гидрокси-1-{имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбонил}пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1630);
 1-(4-хлорфенил)-5-[(1-циклобутанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1631);
 1-(4-хлорфенил)-5-[[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1632);
 1-(4-хлорфенил)-5-[[4-гидрокси-1-(5-метил-1,2-оксазол-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1633);
 1-(4-хлорфенил)-5-[[4-гидрокси-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1634);
 1-(4-хлорфенил)-5-[[1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1635);
 5-[[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1-{4-[3-(морфолин-4-ил)азетидин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1636);
 5-[[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1-{3-[3-(морфолин-4-ил)азетидин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1637);
 rel-5-[[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1-{4-[(3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1638);
 1-{4-[(3S)-3,4-диметилпиперазин-1-ил]фенил}-5-[[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1639);
 N-{4-[4-гидрокси-4-(4-оксо-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбонил}фенил}метансульфонамид (I-164);
 1-{4-[(3R)-3,4-диметилпиперазин-1-ил]фенил}-5-[[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1640);
 5-[[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1641);
 5-[[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1-{4-[4-(оксетан-3-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1642);
 5-[[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1-(4-{6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1643);
 5-[[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1-(3-{8-метил-3,8-диазабиицикло[3.2.1]октан-3-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1644);
 5-[[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1-[3-(3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1645);
 1-{3-[(3S)-3,4-диметилпиперазин-1-ил]фенил}-5-[[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1646);
 1-(4-хлорфенил)-5-[[4-гидрокси-1-(6-метоксипиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1647);
 1-(4-хлорфенил)-5-[[1-(6-фторпиридин-3-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-

пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1648);

1-(4-хлорфенил)-5-[(4-гидрокси-1-{имидазо[1,5-a]пиридин-6-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1649);

1-(4-хлорфенил)-5-{4-гидрокси-1-[4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1650);

1-(4-хлорфенил)-5-{[4-гидрокси-1-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1651);

5-{[1-(2-амино-4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-хлорфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1652);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-a]пиримидин-4-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1653);

5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-{4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-a]пиримидин-4-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1654);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1655);

1-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-3-(пропан-2-ил)мочевина (I-1656);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1657);

5-{[4-гидрокси-1-(4-метил-1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1658);

5-{[1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1659);

5-{[4-гидрокси-1-[3-(гидроксиметил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-166);

5-{[4-гидрокси-1-(5-метоксипиридин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1660);

5-{[4-гидрокси-1-(6-метоксипиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1661);

5-{[1-(6-фторпиридин-3-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1662);

5-[(4-гидрокси-1-{5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,2-b][1,3]оксазин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1663);

5-[(4-гидрокси-1-{имидазо[1,5-a]пиридин-6-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1664);

5-(4-гидрокси-1-[4-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1665);

4-{[1-[3-(4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-1666);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(оксан-4-илокси)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1667);

5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1668);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[3-(трифторметил)-5Н,6Н,7Н,8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиримидин-8-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1669);

5-{[4-гидрокси-1-(2-гидроксибензоил)пиперидин-4-ил]метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-167);

5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(пиридин-3-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1670);

5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(пиримидин-5-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1671);

5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1672);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{4Н,6Н,7Н-пиразоло[3,2-c][1,4]оксазин-3-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1673);

5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-{4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1674);

1-[3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)фенил]-5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1675);

5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-{3-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1676);

5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-[4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1677);

5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-[3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1678);

1-[4-(3-фторазетидин-1-ил)фенил]-5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1679);

5-{{4-гидрокси-1-(1Н-пиразол-3-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-168);

1-[3-(3-фторазетидин-1-ил)фенил]-5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1680);

1-(4-фторфенил)-5-{{4-гидрокси-1-(4-{3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил}бензоил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1681);

5-{{1-[4-(1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил}бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1682);

5-{{1-[4-(9aS)-октагидро-1Н-пирроло[1,2-a][1,4]дизаепин-2-ил]бензоил}-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1683);

5-{{1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{4-[4-(гидрокси-симетил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1684);

5-{{1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{4-[4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1685);

1-[4-(4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-5-{{1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1686);

5-{{4-гидрокси-1-(2-метил-1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-{4-[4-(гидрокси-симетил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1687);

5-{{4-гидрокси-1-(2-метил-1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-{4-[4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1688);

1-{3-[(3R)-3,4-диметилпиперазин-1-ил]фенил}-5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1689);

5-{{4-гидрокси-1-(1Н-индазол-6-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-169);

5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1690);

5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-{3-[4-(оксетан-3-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1691);

5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-(3-{6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1692);

1-{4-[3-(дифторметил)-4-метилпиперазин-1-ил]фенил}-5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1693);

1-{3-[3-(дифторметил)-4-метилпиперазин-1-ил]фенил}-5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1694);

rel-3-({1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-7-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1695);

rel-3-({1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-7-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1696);

rel-5-({1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1697);

rel-5-({1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1698);

1-{3-[4-(2,2-дифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил}-5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1699);

5-{{1-(2-аминобензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-17);

N-[(2R)-2-бензил-3-[4-гидрокси-4-(1-метил-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-ил]-3-оксопропил]этен-1-сульфонамид (I-170);

5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-{3-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1700);

5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-{4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1701);

1-{3-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]фенил}-5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1702);

4-{{1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил}-N-[(4-фторфенил)метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамид (I-1703);

4-{[1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидрокси-N-фенилпиперидин-1-карбоксамид (I-1704);

N-(4-фторфенил)-4-{[1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамид (I-1705);

4-{[1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидрокси-N-(3-метоксипропил)пиперидин-1-карбоксамид (I-1706);

N-циклопропил-4-{[1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамид (I-1707);

4-{[1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидрокси-N-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (I-1708);

5-{[1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1709);

N-[(1г,3г)-3-[4-гидрокси-4-(4-оксо-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]циклобутан-1-сульфонамид (I-171);

5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1710);

5-{[4-гидрокси-1-(3-метилоксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1711);

1-{4-[4-(2,2-дифторэтил)пиперазин-1-ил]фенил}-5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1712);

5-{[4-гидрокси-1-(3-метилоксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1713);

5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-(4-{3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1714);

5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-(4-{1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1715);

5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-(4-{2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1716);

5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклобутанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-{4-[4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1717);

1-(4-{2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}фенил)-5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклобутанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1718);

5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклобутанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-{4-[1-(оксан-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1719);

3-[4-гидрокси-4-(4-оксо-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]бензамид (I-172);

1-[4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклобутанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1720);

1-{4-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклобутанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1721);

5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-{4-[1-(оксан-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1722);

1-[4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1723);

1-(4-фторфенил)-5-{[4-гидрокси-1-(4-{1-метил-октагидро-1Н-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил}бензоил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1724);

5-{[1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(4-метилпиридин-2-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1725);

5-{[1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(5-метилпиридин-2-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1726);

5-{[1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1727);

1-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)фенил]-5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1728);

5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1729);

N-{4-[4-гидрокси-4-(4-оксо-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]фенил}этен-1-сульфонамид (I-173);

5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1730);

5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-{3-[3-(оксан-4-ил)азетидин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1732);

- 1-[4-(4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-5-{{4-гидрокси-1-(2-метил-1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1733);
- 5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{4-[4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1734);
- 5-{{1-(4-{{(8aS)-октагидропирроло[1,2-а]пиперазин-2-ил}бензоил}-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1735);
- 5-{{1-(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил}-1-(4-{{пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил}фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1736);
- 5-{{1-(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил}-1-{{4-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1737);
- 1-[4-(1,2-бензоксазол-4-ил)фенил]-5-{{1-(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1738);
- 5-{{1-(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил}-1-(4-{{2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1739);
- 5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{4-[2-(гидроксиметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1740);
- 5-{{1-(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил}-1-{{4-[2-(гидроксиметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1741);
- 5-{{1-(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил}-1-(4-{{2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1742);
- 1-{{4-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1743);
- 4-{{4-[4-(5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил}фенил]-1Н-пиразол-1-ил}-1,6-гиан-1,1-дион (I-1744);
- 3-{{4-[4-(5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил}фенил]-1Н-пиразол-1-ил}-1,6-тиэтан-1,1-дион (I-1745);
- 1-[4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1746);
- 1-{{4-[[1S,4S]-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]фенил}-5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1747);
- 1-{{3-[[1R,4R]-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]фенил}-5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1748);
- 1-{{4-[[1R,4R]-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]фенил}-5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1749);
- 5-{{4-гидрокси-1-[[3R]-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-175);
- 5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-{{3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1750);
- 1-{{3-(5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил}фенил]пиперидин-4-карбонитрил (I-1751);
- 1-{{4-(5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил}фенил]пиперидин-4-карбонитрил (I-1752);
- 5-{{1-[4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1753);
- 1-{{4-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)фенил}-5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1754);
- 1-(4-{{6-азаспиро[2.5]октан-6-ил}фенил}-5-{{1-(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1755);
- 5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-{{4-[[3-метилоксетан-3-ил]метокси]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1756);
- 2-{{2-(диметиламино)этокси}этил 4-{{1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил}метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (I-1757);
- 2-(1Н-имидазол-1-ил)этил 4-{{1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил}метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (I-1759);
- 5-{{4-гидрокси-1-[[3S]-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-176);
- 1-метилпиперидин-4-ил 4-{{1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил}метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (I-1762);
- 5-{{1-(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил}-1-{{4-(3-метил-1,2-бензоксазол-5-ил)фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1763);
- 5-{{1-(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил}-1-{{4-(1-метил-1Н-индазол-6-ил)фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-1764);

- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(3-метил-1Н-индазол-7-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1765);
- 1-[4-(1,2-бензоксазол-5-ил)фенил]-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1766);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{5Н,6Н,7Н,8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1767);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1768);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1769);
- (S)-3-((1-(4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-(4-фторфенил)-6-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1770);
- (R)-3-((1-(4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-(4-фторфенил)-6-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1771);
- 7-(4-фторфенил)-3-((4-гидрокси-1-((1г,4г)-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси)циклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-6-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1772);
- 7-(4-фторфенил)-3-((4-гидрокси-1-((1s,4s)-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси)циклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-6-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1773);
- (S)-3-((1-(4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-(4-морфолинофенил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1774);
- (S)-3-((1-(4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-(3-морфолинофенил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1775);
- (R)-3-((1-(4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-(4-морфолинофенил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1776);
- (R)-3-((1-(4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-(3-морфолинофенил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-1777);
- 1-(4-((3,3-дифтор-1-метилциклобутил)метокси)фенил)-5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1778);
- (S)-N-(2-бензил-3-(4-гидрокси-4-((4-оксо-1-фенил-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)этенсульфонамид (I-1779);
- 1-(4-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1800);
- 1-(4-(3,3-дифторциклобутоксифенил)-5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1801);
- 5-(4-гидрокси-1-[(3R)-3-(1Н-пиррол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-177);
- 5-({4-гидрокси-1-[(3S)-3-(1Н-пиррол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-178);
- 4-[4-гидрокси-4-({4-оксо-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбонил]бензамид (I-179);
- 5-[(1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(2-гидроксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-18);
- 5-({4-гидрокси-1-[4-(метоксиметил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-180);
- N-{3-[4-гидрокси-4-({4-оксо-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбонил]фенил}ацетамид (I-181);
- 4-[4-гидрокси-4-({4-оксо-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбонил]-N-метилбензол-1-сульфонамид (I-182);
- 4-[4-гидрокси-4-({4-оксо-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбонил]-N-метилбензамид (I-184);
- 5-[(1-циклогексанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-189);
- 5-[(1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(3-гидроксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-19);
- 5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-190);
- 5-{{4-гидрокси-1-(пиридин-4-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-191);
- 5-{{4-гидрокси-1-(4,4,4-трифторбутаноил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-192);
- 5-{{1-(3-этоксипропаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-193);

- 5-{{1-(2,4-диметоксибензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-222);
- 5-{{1-(2,5-дихлорбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-223);
- 5-{{1-(2,4-дихлорбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-224);
- 5-{{4-гидрокси-1-(пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-225);
- 5-{{1-(4-хлор-3-метоксибензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-226);
- 5-{{4-гидрокси-1-(5-метилпиразин-2-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-227);
- 5-{{4-гидрокси-1-(пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-228);
- 5-{{1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-229);
- 5-{{1-[4-(циклопропиламино)бензоил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-23);
- 5-{{1-(диметил-1,3-тиазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-230);
- 5-{{4-гидрокси-1-(1,2,3-тиадиазол-4-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-231);
- 5-{{1-(2-амино-4-хлорбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-232);
- 5-{{1-(2-амино-5-хлорбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-233);
- 5-{{1-(2-амино-3-метилбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-234);
- 5-{{4-гидрокси-1-(5-метил-1,2-оксазол-3-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-235);
- 5-{{4-гидрокси-1-(5-метил-1Н-пиразол-3-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-236);
- 5-{{4-гидрокси-1-(4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-237);
- 5-{{4-гидрокси-1-(6-метилпиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-238);
- 5-{{4-гидрокси-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-карбонил]пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-239);
- 5-{{1-(5-фторпиридин-2-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-240);
- 5-{{1-(5-этил-1,3-оксазол-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-241);
- 5-{{1-(3-фтор-4-метилбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-242);
- 5-{{1-(3-фтор-2-метилбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-243);
- 5-{{1-(5-фтор-2-метилбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-244);
- 5-{{1-(диметил-1,2-оксазол-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-245);
- 5-{{1-(2,3-дифторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-246);
- 5-{{4-гидрокси-1-(1Н-индол-4-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-247);
- 5-{{1-(4,4-диметилпентаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-248);
- 5-{{4-гидрокси-1-(оксан-4-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-249);
- 1-(4-трет-бутилфенил)-5-[[1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-25);
- 5-{{4-гидрокси-1-(1-метил-1Н-пиррол-2-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-250);

- 5-{{1-(3,3-дифторциклобутанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-251);
- 5-{{4-гидрокси-1-(2-фенил-1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-252);
- N-[(1г,3г)-3-[4-гидрокси-4-(4-оксо-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]циклобутилпроп-2-инамид (I-259);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(2,4,6-триметилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-26);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(2,4-дихлорфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-264);
- 5-[(1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-266);
- 1-(4-фторфенил)-5-{{4-гидрокси-1-(4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-267);
- 5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-268);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(пропан-2-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-27);
- 5-{{4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-271);
- 4-[4-гидрокси-4-(4-оксо-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]бензойная кислота (I-272);
- 5-{{4-гидрокси-1-[4-(трифторметокси)бензоил]пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-273);
- 5-{{1-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-274);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-276);
- 5-{{4-гидрокси-1-[1-(трифторметил)циклопропанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-277);
- 4-{{1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил}-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-279);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(трифторметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-28);
- 5-{{1-(4-хлорбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-280);
- 5-[(1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(гидроксиметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-281);
- 5-{{1-(4-хлорхинолин-7-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-282);
- 5-{{1-(4-циклопропоксибензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-283);
- 4-{{1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил}-4-гидрокси-N-метилпиперидин-1-карбоксамид (I-284);
- 5-{{1-(2-хлорпиридин-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-287);
- 5-{{1-(2,5-дихлорпиридин-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-288);
- 5-[(1-{бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-289);
- 1-циклогексил-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-29);
- 5-{{4-гидрокси-1-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил]пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-290);
- 5-{{4-гидрокси-1-[4-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-291);
- 2-циано-N-[(1г,3г)-3-[4-гидрокси-4-(4-оксо-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]циклобутил]ацетамид (I-292);
- 5-{{1-[4-(1,1-дифторэтил)бензоил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-294);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-феноксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-296);

5-(4-гидрокси-1-[4-(4-метилфенокси)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-3);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(пиридин-3-ил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-30);

5-[(1-(2-бензилазетидин-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он, энантиомер А (I-301a);

5-[(1-(2-бензилазетидин-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он, энантиомер В (I-301b);

5-[[1-(4-хлорбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-302);

5-[[1-(3-хлорбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-303);

5-[[1-(4-циклопропилбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-304);

5-[[1-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-305);

5-[[1-(4-(диформетокси)бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-306);

1-(4-фторфенил)-5-[[4-гидрокси-1-(4-метилбензоил)пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-307);

5-[[1-(3-фтор-4-метоксибензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-308);

5-[[1-(3,4-дифторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-309);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-метансульфонилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-31);

5-[[1-(2,4-дифторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-310);

5-[[1-(3-хлор-4-метоксибензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-311);

1-(4-фторфенил)-5-[[4-гидрокси-1-(4-метил-1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-312);

5-[[1-(диметил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-313);

5-[[1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-314);

5-[[1-(2-диметиламино)-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-315);

5-[(1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-феноксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-316);

5-[[1-(2,4-дихлорбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-317);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(пиридин-4-ил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-32);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(3,4-дихлорфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-33);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(3-фторфенил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-330);

4-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-N,N-диметилбензамид (I-332);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[4-(пирролидин-1-карбонил)фенил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-333);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(3,4-диметоксифенил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-334);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(2,4-дифторфенил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-335);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(3,5-дифторфенил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-337);

3-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)бензонитрил (I-339);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-34);

- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-377);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(пиридин-3-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-378);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(пиридин-5-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-379);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-38);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-380);
- 4-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)-N-метилбензамид (I-381);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[5-гидрокси-2-(трифторметокси)фенил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-382);
- N-[2-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)фенил]метансульфонамид (I-383);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(2-метансульфонилфенил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-384);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(3-гидроксифенил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-385);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[6-(диметиламино)пиридин-3-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-386);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-387);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[3-(морфолин-4-карбонил)фенил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-388);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-389);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-390);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(3-фтор-5-метоксифенил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-391);
- 3-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)-N,N-диметилбензол-1-сульфонамид (I-392);
- 3-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)-N,N-диметилбензамид (I-394);
- 3-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)-N-(2-гидроксиэтил)бензамид (I-395);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-396);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[3-(циклопропилметокси)фенил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-397);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[3-(пирролидин-1-ил)фенил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-399);
- 4-гидрокси-N-метил-4-(1-метил-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-N-(4-фенилфенил)пиперидин-1-карбоксамид (I-4);
- N-[(1г,3г)-3-[4-гидрокси-4-(4-оксо-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]циклобутилэтан-1-сульфонамид (I-40);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[2-(диметиламино)пиримидин-5-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-400);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-401);
- 1-[3-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-401);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[3-(морфолин-4-карбонил)фенил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-402);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-403);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(3-фтор-5-метоксифенил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-404);
- 3-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)-N,N-диметилбензол-1-сульфонамид (I-405);

- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(1Н-индол-4-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-406);
- 3-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-N,N-диметилбензамид (I-407);
- 3-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-N-метилбензамид (I-408);
- 3-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-N-(2-гидроксиэтил)бензамид (I-409);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-410);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[3-(циклопропилметокси)фенил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-411);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[3-(пирролидин-1-ил)фенил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-413);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(морфолин-4-илметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-415);
- 1-(4-{[циклогексил(этил)амино]метил}фенил)-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-416);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(морфолин-4-илметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-417);
- 1-(4-фторфенил)-5-{[4-гидрокси-1-(пиридин-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-418);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-419);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-420);
- 1-(4-фторфенил)-5-{[4-гидрокси-1-(пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-421);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-422);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-423);
- 4-гидрокси-N-метил-4-{[4-оксо-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}пиперидин-1-карбоксамид (I-425);
- 5-{[(3S,4S)-1-бензоил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-426);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-({[2-(диметиламино)этил](метил)амино]метил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-427);
- N-{1-[(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)метил]пиперидин-4-ил}ацетамид (I-428);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(пирролидин-1-илметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-430);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(пиперидин-1-илметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-431);
- 1-[4-({5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)метил]пиперидин-4-карбонитрил (I-432);
- 1-(4-{[бензил(метил)амино]метил}фенил)-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-433);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{[(2-метоксиэтил)(метил)амино]метил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-434);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]метил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-435);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{[метил(2-метилпропил)амино]метил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-436);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-437);
- 1-{4-[(4-ацетилпиперазин-1-ил)метил]фенил}-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-438);
- 4-[(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)метил]-1λ⁶,4-тиоморфолин-1,1-дион (I-439);
- 5-[(1R)-1-[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]этил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-44);

- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-({[(6-этилпиридин-3-ил)метил](метил)амино}метил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-440);
- 2-{1-[4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)метил]пиперидин-3-ил}ацетонитрил (I-441);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{[циклопропил(оксан-4-ил)амино]метил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-442);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-илметил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-443);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(пирролидин-1-илметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-444);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(пиперидин-1-илметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-445);
- 1-[3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)метил]пиперидин-4-карбонитрил (I-446);
- 1-(3-{бензил(метил)амино}метил}фенил)-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-447);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-({[2-(диметиламино)этил](метил)амино}метил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-448);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(3-{{[2-метоксиэтил](метил)амино]метил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-449);
- N-(2-{4-[4-гидрокси-4-(1-метил-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбонил]фенил}фенил)этен-1-сульфонамид (I-45);
- N-{1-[3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)метил]пиперидин-4-ил}ацетамид (I-450);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(3-{{[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]метил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-451);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(3-{{метил(2-метилпропил)амино}метил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-452);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-453);
- 1-{3-[(4-ацетилпиперазин-1-ил)метил]фенил}-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-454);
- 4-[(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)метил]-1λ⁶, 4-тиоморфолин-1,1-дион (I-455);
- 2-{1-[3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)метил]пиперидин-3-ил}ацетонитрил (I-456);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(3-{8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-илметил}фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-457);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[2-(оксан-4-ил)ацетил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-458);
- 1-(4-фторфенил)-5-{{4-гидрокси-1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-459);
- N-[(2R)-1-[4-гидрокси-4-(1-метил-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-ил]-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]этен-1-сульфонамид (I-46);
- 3-[1-(4-{{[1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидроксипиперидин-1-ил}-1-оксопропан-2-ил)-1,3-оксазолидин-2-он (I-461);
- 5-{{[1-(4,4-дифторциклогексанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-462);
- 5-{{[1-(2-циклопропилацетил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-463);
- 1-(4-фторфенил)-5-{{[4-гидрокси-1-(1-метилциклобутанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-464);
- 1-(4-фторфенил)-5-{{[4-гидрокси-1-(6-метоксипиридин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-465);
- 1-(4-фторфенил)-5-{{[1-(6-фторпиридин-3-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-466);
- 5-{{4-гидрокси-1-[4-(1-гидроксициклопропил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-467);
- 1-(4-фторфенил)-5-{{4-гидрокси-1-[4-(1-гидроксициклопропил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-468);
- 5-{{(3R,4S)-1-бензоил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-469);

5- {[1-(3-хлор-1Н-пиразол-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-47);

4-гидрокси-N-метил-4- {[4-оксо-1-(6-фенилпиридин-3-ил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил} пиперидин-1-карбоксамид (I-470);

1-[3-(циклопентиламино)фенил]-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-471);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(морфолин-4-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-472);

1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидрокси-1-{8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-473);

4-([1-[4-(бензилокси)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-474);

4-((1-(4',6-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-475);

N-(3-(5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)ацетамид (I-476);

N-(3-(5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)-3,5-диметилизоксазол-4-сульфонамид (I-477);

1-(3-(5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)-3-изопропилмочевина (I-478);

5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)фенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-479);

3-[(1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-7-(4-фторфенил)-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-48);

1-(4-фторфенил)-5-((4-гидрокси-1-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-480);

4- {[1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидрокси-N-(пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид (I-481);

N-(3,3-диметилциклобутил)-4-((1-(4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамид (I-482);

1-(4-хлорфенил)-5- {[4-гидрокси-1-(1Н-индол-2-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-483);

(R)-5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(октагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пиразин-2-ил)фенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-484);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил} фенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-485);

3-(пирролидин-1-ил)пропил 4-((1-(4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (I-486);

5-[(1-(4-{(8aR)-октагидропирроло[1,2-а]пиперазин-2-ил}бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-487);

5- {[4-гидрокси-1-(2-метил-1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-488);

1-{4-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}-5- {[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-489);

3-[(1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-7-(4-фторфенил)-6-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-49);

1-(4-{2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил} фенил)-5- {[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-490);

1-{4-[(5-хлорпиридин-2-ил)окси]фенил}-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-491);

1-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)-3,3-диметилмочевина (I-492);

пропан-2-ил N-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)карбамат (I-493);

3-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)-1-(оксан-4-ил)мочевина (I-494);

1-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил} фенил)-3-(оксетан-3-ил)мочевина (I-495);

4-([1-[4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-496);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-497);

- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(пиперазин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-498);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(пиперазин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-499);
- 1-(3-{[циклогексил(этил)амино]метил}фенил)-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-5);
- 4-гидрокси-N,N-диметил-4-{[4-оксо-1-(4-феноксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}пиперидин-1-карбоксамид (I-500);
- 4-{[1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидрокси-N-(оксан-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид (I-501);
- (4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)мочевина (I-502);
- (3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)мочевина (I-503);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[(метилсульфамоил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-504);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[(диметилсульфамоил)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-505);
- 1-(4-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-3-метилмочевина (I-506);
- 1-(3-{5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}фенил)-3-метилмочевина (I-507);
- 4-{[1-(4-{3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}фенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-508);
- 1-(4-Фторфенил)-5-[(4-гидрокси-1-{4-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]бензоил}пиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-509);
- 7-[3-(аминометил)фенил]-3-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-51);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[3-(пирролидин-1-илметил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-510);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-513);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(3S)-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-514);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(3R)-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-515);
- 5-({1-[3-(дифторметокси)циклобутанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-516);
- 5-({1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-517);
- 5-({1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-518);
- 5-({1-[(3S)-3-{2Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[с]пиразол-2-ил}бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-519);
- 3-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-7-(5-фторпиридин-2-ил)-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-52);
- 5-({1-[(3R)-3-{2Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[с]пиразол-2-ил}бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-520);
- 5-({1-[(3S)-3-{1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[с]пиразол-1-ил}бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-521);
- 5-({1-[(3R)-3-{1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[с]пиразол-1-ил}бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-522);
- 1-(4-фторфенил)-5-{[4-гидрокси-1-(3-{октагидроциклопента[с]пиррол-2-ил}бутаноил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-523);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(3S)-3-{октагидроциклопента[с]пиррол-2-ил}бутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-524);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(3R)-3-{октагидроциклопента[с]пиррол-2-ил}бутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-525);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[4-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-526);
- 1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидрокси-1-{4-[(2R)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил]бензоил}пиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-527);

- 1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидрокси-1-[4-(2S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил]бензоил]пиперидин-4-ил]метил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-528);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[4-(пирролидин-1-илметил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-529);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[4-(морфолин-4-илметил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-530);
- 1-(4-фторфенил)-5-([4-гидрокси-1-(2-метил-1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил]метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-531);
- 1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидрокси-1-{5H,6H,7H-пиразоло[3,2-b][1,3]оксазин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-532);
- 1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидрокси-1-[4-(1-метилпиперидин-4-ил)окси]бензоил} пиперидин-4-ил)метил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-533);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[5-(пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-534);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[4-(1H-пиразол-1-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-535);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[2-(пиперидин-1-ил)-1,3-оксазол-5-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-536);
- 5-({1-[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]-4-гидрокси пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-537);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[4-(пиридин-2-илокси)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-538);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[4-(пиримидин-2-илокси)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-539);
- 4-{3-хлор-4-[4-гидрокси-4-({1-метил-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбонил]фенил}-N,N-диметилбензамид (I-54);
- 5-{{1-(1-бензил-1H-индол-2-карбонил)-4-гидрокси пиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фторфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-540);
- 5-{{1-(1-бензил-1H-пиразол-5-карбонил)-4-гидрокси пиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фторфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-541);
- 5-({1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидрокси пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-542);
- 5-({1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидрокси пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-543);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-544);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1s,4s)-4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-545);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1r,4r)-4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-546);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[5-(пиридин-2-илокси)пиридин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-547);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1r,4r)-4-(1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-548);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1s,4s)-4-(1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-549);
- 5-[[1-(2-хлор-4-[4-(пиперидин-1-карбонил)фенил]бензоил]-4-гидрокси пиперидин-4-ил)метил]-1-метил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-55);
- 1-(4-фторфенил)-5-([4-гидрокси-1-(4-{2H,3H-пиразоло[3,2-b][1,3]оксазол-7-ил}бензоил)пиперидин-4-ил]метил)-1H,4H,3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-550);
- 1-(4-фторфенил)-5-([4-гидрокси-1-(4-{5H,6H,7H-пиразоло[3,2-b][1,3]оксазин-3-ил}бензоил)пиперидин-4-ил]метил)-1H,4H,3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-551);
- 1-(4-фторфенил)-5-([4-гидрокси-1-(4-{4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил}бензоил)пиперидин-4-ил]метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-552);
- 1-(4-фторфенил)-5-([4-гидрокси-1-(4-{4-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил}бензоил)пиперидин-4-ил]метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-553);
- 5-{{1-(2-амино-4-хлорбензоил)-4-гидрокси пиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фторфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-554);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[2-(морфолин-4-ил)-1,3-оксазол-5-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-555);
- 5-{{1-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-карбонил)-4-гидрокси пиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фторфенил)-1H,4H,3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-556);

5-{{1-(5-бензил-1,3-оксазол-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-557);

1-(4-фторфенил)-5-{{1-{{1-{{(4-фторфенил)метил}-1Н-пиррол-2-карбонил}}-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-558);

5-{{1-{{1-{{(2,6-дифторфенил)метил}-1Н-пиррол-2-карбонил}}-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-559);

5-{{4-гидрокси-1-(4-феноксibenзоил)пиперидин-4-ил}метил}-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-56);

1-(4-фторфенил)-5-{{1-{{1-{{(3-фторфенил)метил}-1Н-пиррол-2-карбонил}}-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-560);

1-(4-фторфенил)-5-{{1-{{1-{{(2-фторфенил)метил}-1Н-пиррол-2-карбонил}}-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-561);

1-(4-фторфенил)-5-{{(4-гидрокси-1-{{4-{{(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)окси}бензоил}пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-562);

1-(4-фторфенил)-5-{{(4-гидрокси-1-{{4-{{(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)окси}бензоил}пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-563);

1-{{4-{{(4-фторфенил)фенил}}-5-{{4-гидрокси-1-(пиперазин-1-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-564);

N-{{(1s,3s)-3-(4-{{1-{{(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил}метил}}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)циклобутил}проп-2-енамид (I-568);

N-{{(1S,3R)-3-(4-{{1-{{(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил}метил}}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)циклопентил}проп-2-енамид (I-569);

5-{{(4-гидрокси-1-{{(3R)-3-фенилбутаноил}пиперидин-4-ил}метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-57);

N-{{(1R,3S)-3-(4-{{1-{{(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил}метил}}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)циклопентил}проп-2-енамид (I-570);

1-(4-фторфенил)-5-{{(4-гидрокси-1-{{(2R)-1-(проп-2-еноил)азетидин-2-карбонил}пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-574);

N-{{(1r,4r)-4-(4-{{1-{{(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил}метил}}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)циклогексил}проп-2-енамид (I-575);

N-{{(1s,4s)-4-(4-{{1-{{(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил}метил}}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)циклогексил}проп-2-енамид (I-576);

N-{{(1s,3s)-3-[2-(4-{{1-{{(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил}метил}}-4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]циклобутил}проп-2-инамид (I-578);

1-(4-фторфенил)-5-{{(4-гидрокси-1-{{(2S)-2-метил-1-(проп-2-еноил)азетидин-2-карбонил}пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-579);

1-бензил-5-{{(4-гидрокси-1-{{(3R)-3-фенилбутаноил}пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-58);

1-(4-фторфенил)-5-{{(4-гидрокси-1-{{(2R)-2-метил-1-(проп-2-еноил)азетидин-2-карбонил}пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-580);

N-{{(1r,3r)-3-(4-{{1-{{(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил}метил}}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)циклобутил}ацетамид (I-582);

5-{{(1-(3-(аминометил)бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил}-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (I-585);

5-{{(1-(4-(1-(аминометил)циклопропил)бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил}-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-она гидрохлорид (I-586);

N-{{(1-(4-(4-{{(1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5(4Н)-ил}метил}}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)фенил)циклопропил}метил}ацетамид (I-587);

N-метил-N-{{(1r,3r)-3-(4-{{1-{{(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил}метил}}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)циклобутил}проп-2-инамид (I-589);

1-трет-бутил-5-{{(4-гидрокси-1-{{(3R)-3-фенилбутаноил}пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-59);

1-трет-бутил-5-{{4-гидрокси-1-(4-феноксibenзоил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-60);

N-метил-N-{{(1s,3s)-3-(4-{{1-{{(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил}метил}}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)циклобутил}проп-2-инамид (I-600);

1-(4-фторфенил)-5-{{(4-гидрокси-1-(3-{{(3-гидрокси-3-метил-пирролидин-1-ил)метил}бензоил}пиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (I-601);

1-(4-фторфенил)-5-{{(4-гидрокси-1-{{3-{{1-{{(пирролидин-1-ил)этил}бензоил}пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-602);

5-{{1-{{(5-бензил-1Н-пиразол-4-ил)карбонил}}-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-603);

- 1-(4-фторфенил)-5-{{4-гидрокси-1-(4-{5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}бензоил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-604);
- 1-(4-фторфенил)-5-((4-гидрокси-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-605);
- 1-(4-фторфенил)-5-[[4-гидрокси-1-[[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]карбонил]пиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-606);
- 1-(4-фторфенил)-5-{{4-гидрокси-1-(4-{октагидро-1Н-пиридо[1,2-а]пиперазин-2-ил}бензоил)пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-607);
- 5-[[1-(4-{(9aR)-октагидро-1Н-пиридо[1,2-а]пиперазин-2-ил}бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-608);
- 5-[[1-(4-{(9aS)-октагидро-1Н-пиридо[1,2-а]пиперазин-2-ил}бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-609);
- 5-{{4-гидрокси-1-[(3R)-3-фенилбутаноил]пиперидин-4-ил}метил}-1-(пропан-2-ил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-61);
- 1-(4-фторфенил)-5-[[4-гидрокси-1-[[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]карбонил]пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-610);
- 5-((1-(4-(5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-1(4Н)-ил)бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-611);
- 1-(4-фторфенил)-5-[[4-гидрокси-1-{4-[4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензоил}пиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-612);
- 5-((1-(4-(4-(аминометил)-1Н-пиразол-1-ил)бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-613);
- 1-(4-фторфенил)-5-(1-[4-гидрокси-1-[[4-(метоксифенил)карбонил]пиперидин-4-ил]этил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-614);
- 1-(4-фторфенил)-5-(1-[4-гидрокси-1-[[4-(метоксифенил)карбонил]пиперидин-4-ил]этил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-615);
- 5-(1-(1-(3-(аминометил)бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)этил)-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-она гидрохлорид (I-616);
- 5-[[4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-(4-метоксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-617);
- 4-гидрокси-4-[[1-(4-метоксифенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил]-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-618);
- 4-гидрокси-4-[[1-(4-гидроксифенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил]-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-619);
- 5-{{4-гидрокси-1-(4-феноксibenзоил)пиперидин-4-ил}метил}-1-(пропан-2-ил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-62);
- 5-{{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-метоксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-620);
- 5-{{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(3-метоксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-621);
- 5-{{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-гидроксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-622);
- 5-{{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(3-гидроксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-623);
- 5-(1-(1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)этил)-1-(4-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-624);
- 5-{{1-[4-гидрокси-1-(4-метоксibenзоил)пиперидин-4-ил]этил}-1-(4-метоксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-625);
- 1-(3-бром-4-фторфенил)-5-{{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-626);
- 1-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-{{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-627);
- 5-{{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(6-фторпиридин-3-ил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-628);
- 5-{{[1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-(4-циклопропилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-629);
- 5-{{4-гидрокси-1-[(3R)-3-фенилбутаноил]пиперидин-4-ил}метил}-3-метил-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-63);
- 1-(4-бромфенил)-5-[[1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-630);
- 1-(3-бром-4-хлорфенил)-5-[[1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-631);

1-(4-фтор-3-гидроксифенил)-5-([1-[(4-фторфенил)карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-632);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-фтор-3-(3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-633);

5-((1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-фтор-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (I-634);

1-(3-амино-4-фторфенил)-5-([1-[(4-фторфенил)карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-635);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-636);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-фтор-3-[(3S)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-637);

5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-фтор-3-[(3R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-638);

1-[4-фтор-3-(морфолин-4-ил)фенил]-5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-639);

5-{[4-гидрокси-1-(4-феноксибензоил)пиперидин-4-ил]метил}-3-метил-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-64);

1-(4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил)-5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (I-640);

5-({1-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-[4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-641);

1-[4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил]-5-({4-гидрокси-1-[4-(пиридин-2-илокси)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-642);

1-(бифенил-4-ил)-5-((4-гидрокси-1-(2-морфолинооксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (I-643);

5-({1-[4,4-дифтор-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-644);

5-({1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-645);

5-({1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-646);

5-({4-гидрокси-1-[3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-648);

5-({4-гидрокси-1-[(3S)-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-649);

1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(3R)-3-фенилбутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-65);

5-({4-гидрокси-1-[(3R)-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-650);

1-[4-(4-фторфенил)фенил]-5-({4-гидрокси-1-[3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-652);

1-[4-(4-фторфенил)фенил]-5-({4-гидрокси-1-[(3R)-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-653);

1-[4-(4-фторфенил)фенил]-5-({4-гидрокси-1-[(3S)-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-654);

4-([1-[4-(4-фторфенил)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил]метил)-4-гидрокси-N-метилпиперидин-1-карбоксамид (I-655);

5-((1-(1-акрилоилазетидин-2-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(бифенил-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (I-657);

N-[(1r,3r)-3-(4-гидрокси-4-{4-оксо-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбонил]циклобутил]проп-2-инамид (I-658);

5-({4-гидрокси-1-[(2S)-2-метил-1-(проп-2-еноил)азетидин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-659);

1-(4-фторфенил)-5-{[4-гидрокси-1-(4-феноксибензоил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-66);

5-({4-гидрокси-1-[(2R)-2-метил-1-(проп-2-еноил)азетидин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-660);

пирролидин-3-илметил 4-гидрокси-4-{[4-оксо-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил]метил}пиперидин-1-карбоксилат (I-661);

N-(4-фторпирролидин-3-ил)-4-гидрокси-4-{[4-оксо-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил]метил}пиперидин-1-карбоксамид (I-662);

N-[(3R)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-гидрокси-4-{{4-оксо-1-(4-фенилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил}пиперидин-1-карбоксамид (I-663);
 N-[(3S)-4-фторпирролидин-3-ил]-4-гидрокси-4-{{4-оксо-1-(4-фенилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил}пиперидин-1-карбоксамид (I-664);
 5-((1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(2-(гидроксиметил)бифенил-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-665);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(гидроксиметил)-4-фенилфенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-666);
 5-([4-гидрокси-1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-ил]метил)-1-[3-(гидроксиметил)-4-фенилфенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-667);
 1-[3-(аминометил)-4-фенилфенил]-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-668);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{3-[(диметиламино)метил]-4-фенилфенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-669);
 5-({4-гидрокси-1-[(3R)-3-фенилбутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-67);
 5-([1-[(4-фторфенил)карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)-1-(4-[[2-(пропан-2-илокси)этил]амино]фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-670);
 5-[(1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{{2-(пропан-2-илокси)этил}амино}фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-671);
 5-([4-гидрокси-1-[(4-метилфенил)карбонил]пиперидин-4-ил]метил)-1-[4-[4-(2-гидроксиэтокси)-1H-пиразол-1-ил]фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-672);
 5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1-[4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-673);
 5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(2'-(2-(диметиламино)этиламино)бифенил-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-674);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-[4-(пирролидин-3-илокси)фенил]фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-675);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{{4-[2-(диметиламино)этокси]-3-фторфенил}фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-676);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{{2-[2-(диметиламино)этокси]фенил}фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-677);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-[4-[(1-метилпирролидин-3-ил)окси]фенил]фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-678);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(4-{{(3R)-1-метилпирролидин-3-ил}окси}фенил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-679);
 5-({4-гидрокси-1-[(3R)-3-фенилбутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-метилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-68);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(4-{{(3S)-1-метилпирролидин-3-ил}окси}фенил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-680);
 5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-681);
 4-гидрокси-N,N-диметил-4-({1-[4-(оксан-4-ил)фенил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-682);
 4-[(1-{{4-[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]фенил}-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-683);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{{6-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-684);
 5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(6-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-685);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{{6-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-686);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{{6-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-687);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{{4-[3-(метиламино)пирролидин-1-ил]фенил}фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-688);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{{4-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]фенил}фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-689);
 5-{{4-гидрокси-1-(4-феноксibenзоил)пиперидин-4-ил}метил}-1-(4-метилфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-69);
 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-{{4-[(3R)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]фенил}фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-690);

- 1-[4-[3-(3-аминооксетан-3-ил)фенил]фенил]-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-691);
- 5-([1-[(4-фторфенил)карбонил]-4-гидроксиперидин-4-ил]метил)-1-[4-[(1-метилазетидин-3-ил)окси]фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-692);
- 5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксиперидин-4-ил]метил}-1-{4-[(4-фтороксан-4-ил)метокси]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-693);
- 1-{4-[(4,4-дифторциклогексил)окси]фенил}-5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-694);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[(4,4-дифторциклогексил)окси]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-695);
- 5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксиперидин-4-ил]метил}-1-{4-[(1-фторциклобутил)метокси]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-696);
- 1-(4-(4,4-дифторциклогексилокси)фенил)-5-(4-гидрокси-1-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-697);
- 5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-1-(2-(пиперазин-1-ил)бифенил-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-698);
- 5-{[1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-699);
- 5-(4-гидрокси-1-[(3R)-3-фенилбутаноил]пиперидин-4-ил)метил)-1-(пиридин-2-ил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-70);
- 1-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)фенил]-5-{[4-гидрокси-1-(4-метилбензоил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-700);
- 1-[3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-701);
- 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-[3-(морфолин-4-ил)-4-фенилфенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-702);
- 5-([1-[(4-фторфенил)карбонил]-4-гидроксиперидин-4-ил]метил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-703);
- 5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксиперидин-4-ил]метил}-1-(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-704);
- 1-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-5-({1-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-гидроксиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-705);
- 4-((7-(4-фторфенил)-4-оксо-6-фенил-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-3(7Н)-ил)метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-706);
- 1-[4-(диметиламино)фенил]-5-([1-[(4-фторфенил)карбонил]-4-гидроксиперидин-4-ил]метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-707);
- 5-{[4-гидрокси-1-(4-феноксибензоил)пиперидин-4-ил]метил}-1-(пиридин-2-ил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-71);
- 1-(4-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-711);
- 5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидроксиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-712);
- 5-([1-[(4-фторфенил)карбонил]-4-гидроксиперидин-4-ил]метил)-1-[4-(1-гидроксициклопропил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-713);
- 5-{[(3R,4R)-1-бензоил-3-фтор-4-гидроксиперидин-4-ил]метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-716);
- 5-{[(3S,4R)-1-бензоил-3-фтор-4-гидроксиперидин-4-ил]метил}-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-717);
- 1-(4-фторфенил)-5-((4-гидрокси-1-(4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-719);
- 5-(4-гидрокси-1-[(3R)-3-фенилбутаноил]пиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-72);
- 5-(1-(1-(4-фторбензоил)-4-гидроксиперидин-4-ил)-2-гидроксиэтил)-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-720);
- 8-((1-(4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-8-гидрокси-октагидро-4Н-хинолизин-4-он (I-721);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1г,4г)-4-метоксициклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-722);
- 4-(4-{[1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидроксиперидин-1-карбонил)-1,6-тиан-1,1-дион (I-723);
- 1-(4-фторфенил)-5-{[4-гидрокси-1-(4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-6-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-724);

- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1s,4s)-4-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)окси]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-755);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1r,4r)-4-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)окси]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-756);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1s,4s)-4-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)окси]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-757);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1r,4r)-4-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)окси]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-758);
- 5-((1-(2-бензилазетидин-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-759);
- 5-{[1-(2-бензилбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-76);
- 5-({1-[(2R)-2-бензилазетидин-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-760);
- 1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидрокси-1-{1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-761);
- 1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидрокси-1-{1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-762);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1s,4s)-4-[(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-763);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1r,4r)-4-[(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-764);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1s,4s)-4-[(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-765);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1r,4r)-4-[(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-766);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1s,4s)-4-(фениламино)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-767);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1r,4r)-4-(фениламино)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-768);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1r,4r)-4-(циклопропиламино)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-769);
- 5-({1-[3-(3-фторфенил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-77);
- 5-{[1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-{4-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-770);
- 1-(4-хлорфенил)-5-[(1-[[2-(циклопропиламино)-1,3-оксазол-5-ил]карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-771);
- 1-(4-хлорфенил)-5-{[4-гидрокси-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-772);
- 5-((1-(3-(3-аминопропокси)бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-хлорфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-774);
- 5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-775);
- 5-([1-[(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-ил)карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)-1-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-776);
- (S)-1-(4-(гексагидро-1Н-пиридо[1,2-а]пиазин-2(6Н)-ил)фенил)-5-(4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-777);
- (R)-1-(4-(гексагидро-1Н-пиридо[1,2-а]пиазин-2(6Н)-ил)фенил)-5-(4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-778);
- 5-([1-[(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-ил)карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)-1-[4-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-779);
- 5-({1-[3-(4-фторфенил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-78);
- 5-{[1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-780);
- 5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-781);
- 5-{[4-гидрокси-1-(1-метилциклобутанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-1-[4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-782);
- (R)-5-((1-(циклогексанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (I-783);

1-(4-{3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил}фенил)-5-({1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-784);

1-(4-{3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил}фенил)-5-({1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-785);

1-(4-(4,4-дифторциклогексиламино)фенил)-5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (I-786);

N-(4'-(4-((1-(4-этинилфенил)-4-оксо-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5(4Н)-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)бифенил-2-ил)этенсульфонамид (I-787);

5-([1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)-1-[3-(морфолин-4-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-788);

5-([1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)-1-[3-(морфолин-4-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-789);

5-{[4-гидрокси-1-(2-метил-4-фенилбутаноил)пиперидин-4-ил]метил}-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-79);

1-(3-{3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил}фенил)-5-({1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-790);

1-(3-{3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил}фенил)-5-({1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-791);

(R)-3-((1-(4,4-дифтор-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-3Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4(7Н)-он (I-792);

(S)-3-((1-(4,4-дифтор-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-3Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4(7Н)-он (I-793);

7-(4-фторфенил)-3-((4-гидрокси-1-(транс-4-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)окси)циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-3Н-пирроло [2,3-д]пиримидин-4(7Н)-он (I-794);

1-(4-этилфенил)-5-((4-гидрокси-1-(4-(1-метилпиперидин-4-илокси)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (I-795);

(R)-5-((1-(4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-птолил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (I-796);

(S)-5-((1-(4,4-дифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-птолил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (I-797);

5-([1-[(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)-1-(4-циклопропилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-798);

1-(4-циклопропилфенил)-5-((4-гидрокси-1-(2-метилоксазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (I-799);

5-{[1-(2-бензилциклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-80);

1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(2S)-1-(проп-2-иноил)азетидин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-803);

1-(4-фторфенил)-5-((4-гидрокси-1-(транс-4-(5-метилизоксазол-3-иламино)циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (I-806);

1-(4-фторфенил)-5-((4-гидрокси-1-(цис-4-(5-метилизоксазол-3-иламино)циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (I-807);

5-{[4-гидрокси-1-(2-метокси-3-фенилпропаноил)пиперидин-4-ил]метил}-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-81);

4-{[1-(3-бром-4-фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-810);

4-{[1-(3-бромфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-811);

4-(5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)бензойная кислота (I-812);

N-[(2R)-1-[4-гидрокси-4-({4-оксо-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-ил]-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]этен-1-сульфонамид (I-814);

анти-5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(4-((4-метоксициклогексил)окси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он, изомер А (I-815a);

син-5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(4-((4-метоксициклогексил)окси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он, изомер В (I-815b);

5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-((3-гидрокси-1-метилазетидин-3-ил)метокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (I-816);

5-{[1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-1-{4-[(4,4-дифторциклогексил)окси]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-817);

5-[(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)-1-{4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-818);

- 1-(4-циклобутилфенил)-5-{{1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-847);
- 3-{{1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-7-(4-фторфенил)-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-849);
- 5-({1-[4-(4-хлорфенокси)бензоил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-85);
- 3-{{1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-7-(4-фторфенил)-6-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-850);
- 5-({1-[4-(диформетокси)бензоил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-851);
- 5-({4-гидрокси-1-[(1г,4г)-4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-852);
- 5-({4-гидрокси-1-[(1s,4s)-4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-853);
- 1-[4-(азетидин-1-илметил)фенил]-5-({1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-854);
- 1-[4-(азетидин-1-илметил)фенил]-5-({1-[(3R)-4,4-дифтор-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-855);
- 5-({1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-[3-[2-(диметиламино)этокси]-4-фенилфенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-856);
- 5-({1-[4-(4-фторфенокси)бензоил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-86);
- 5-({4-гидрокси-1-[(3S)-4,4,4-трифтор-3-фенилбутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-861);
- 5-({1-[4-(4-бромфенокси)бензоил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-87);
- 5-({4-гидрокси-1-[4-(4-гидроксифенокси)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-88);
- 5-({4-гидрокси-1-[4-(3-гидроксифенокси)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-89);
- 5-({4-гидрокси-1-{{4-[(пиримидин-2-илокси)метил]бензоил}пиперидин-4-ил}метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-9);
- 5-({1-[4-(3-хлорфенокси)бензоил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-90);
- 5-({1-[4-(3-бромфенокси)бензоил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-91);
- 1-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-5-{{1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-910);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-911);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(3S)-4,4,4-трифтор-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-912);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(3R)-4,4,4-трифтор-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-913);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1,3-оксазол-5-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-915);
- 5-({4-гидрокси-1-[2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1,3-оксазол-5-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фенилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-916);
- 5-({4-гидрокси-1-[(1г,3г)-3-(пиридин-2-илокси)циклобутанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1-(4-метилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-917);
- 5-({1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-918);
- 1-(4-хлорфенил)-5-({4-гидрокси-1-[4-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензоил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-919);
- 5-{{4-гидрокси-1-(4-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси}бензоил]пиперидин-4-ил}метил}-1-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-92);
- 1-(4-хлорфенил)-5-{{4-гидрокси-1-{{6-[(1-метилпирролидин-3-ил)окси]пиридин-3-карбонил}пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-920);
- 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[1-метил-3-(1Н-пиразол-1-илметил)-1Н-пиразол-4-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-921);
- 1-(4-фторфенил)-5-{{4-гидрокси-1-{{4-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)окси]пиперидин-1-карбонил}пиперидин-4-ил}метил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-922);

1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидрокси-1-{4-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)окси]пиперидин-1-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-923);
N-[(1r,4r)-4-(4-{1-(4-фторфенил)-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-гидрокси]пиперидин-1-карбонил]циклогексил]ацетамид (I-924);
1-(4-фторфенил)-5-(4-гидрокси-1-[(1s,4s)-4-(оксан-4-илокси)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил)метил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-925);
1-(4-фторфенил)-5-(4-гидрокси-1-[(1r,4r)-4-(оксан-4-илокси)циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил)метил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-926);
4-{[1-(4-бромфенил)-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-928);
5-(4-гидрокси-1-[4-(пиридин-3-илокси)бензоил]пиперидин-4-ил)метил]-1-метил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-93);
5-(4-гидрокси-1-[4-(4-метоксифенокси)бензоил]пиперидин-4-ил)метил]-1-метил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-94);
5-(4-гидрокси-1-[4-(3-метилфенокси)бензоил]пиперидин-4-ил)метил]-1-метил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-95);
N-[(1r,3r)-3-(4-{[1-(4-фторфенил)-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидрокси]пиперидин-1-карбонил]циклобутил]проп-2-инамид (I-950);
N-[(1R,2S)-2-(4-{[1-(4-фторфенил)-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидрокси]пиперидин-1-карбонил]циклобутил]проп-2-инамид (I-952);
N-[(1r,3r)-3-[2-(4-{[1-(4-фторфенил)-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидрокси]пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]циклобутил]проп-2-инамид (I-958);
4-{4-[4-гидрокси-4-(1-метил-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]фенокси}бензонитрил (I-96);
1-(3-аминофенил)-5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-964);
1-(4-аминофенил)-5-[(1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил)метил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-965);
4-((1-(4-фтор-3-(пиперазин-1-ил)фенил)-4-оксо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5(4H)-ил)метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-966);
4-гидрокси-N,N-диметил-4-(4-оксо-1-[4-(пиперазин-1-ил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбоксамид (I-967);
4-[(1-{4-[(3R,4R)-3-фтор-4-гидрокси]пирролидин-1-ил}фенил)-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-968);
1-[4-хлор-3-(морфолин-4-ил)фенил]-5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил}метил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-969);
5-(1-[4-(3,4-диметилфенокси)бензоил]-4-гидрокси]пиперидин-4-ил)метил]-1-метил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-97);
5-[(1-бензоил-4-гидрокси]пиперидин-4-ил)метил]-1-[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-970);
5-[(1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил)метил]-1-{4-фтор-3-[(3S)-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-971);
5-[(1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил)метил]-1-{4-фтор-3-[(3R)-3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-972);
5-{5-[(1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензонитрил (I-973);
4-((1-(3-((3R,4R)-3-фтор-4-гидрокси]пирролидин-1-ил)фенил)-4-оксо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5(4H)-ил)метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-974);
5-[(1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-975);
5-{[1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил}метил]-1-(4-{2H,4H,6H,7H-пирано[4,3-c]пиразол-2-ил}фенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-976);
5-[(1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[4-(2-гидроксиэтокси)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-977);
5-[(1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[3-(морфолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-978);
5-[(1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил)метил]-1-(4-гидроксифенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-980);
5-{[1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбонил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил}метил]-1-{4-[(1-фторциклобутил)метокси]фенил}-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-981);
5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси]пиперидин-4-ил)метил)-1-(4-((1-гидроксициклобутил)метокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-982);

- 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-983);
- 1-[4-(1,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)фенил]-5-([1-(4-фторфенил)карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-984);
- 5-((1-(2-циклопропилноксазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(пиридин-3-ил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-985);
- 5-([1-(4-фторфенил)карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-[4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-987);
- 5-([1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)-1-[4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-988);
- 5-((1-(4-(дифторметокси)бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(3-(гидроксиметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-989);
- 5-([1-(3-циклопропил-3-фенилпропаноил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)-1-метил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-99);
- 1-(4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил)-5-((4-гидрокси-1-(4-(пиримидин-2-илокси)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-990);
- 4-гидрокси-4-((1-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)фенил)-4-оксо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5(4H)-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-992);
- 5-([1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)-1-[3-(пиперидин-4-ил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-993);
- 4-гидрокси-N,N-диметил-4-({4-оксо-1-[4-(пиперидин-4-ил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-994);
- (R)-5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(метилсульфинил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он, энантиомер А (I-995);
- (S)-5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(метилсульфинил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он, энантиомер В (I-996);
- 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(метилсульфинил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-996а);
- (S)-5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, энантиомер А (I-997);
- (R)-5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, энантиомер В (I-998);
- 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-998а); и
- 1-[4-([4-([1-(4-фторфенил)-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил]фенил]-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (I-999).

В другом варианте реализации настоящего изобретения соединения формулы (I) представляют собой энантиомеры. В некоторых вариантах реализации соединения представляют собой (S)-энантиомер. В других вариантах реализации соединения представляют собой (R)-энантиомер. В других вариантах реализации соединения формулы (I) могут представлять собой (+) или (-) энантиомеры.

Следует понимать, что все изомерные формы включены в настоящее изобретение, в том числе их смеси. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в E- или Z-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, указанный циклоалкильный заместитель может иметь цис- или трансконфигурацию. Также подразумевается, что включены все таутомерные формы.

Соединения согласно настоящему изобретению, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и пролекарства, могут существовать в своей таутомерной форме (например, в форме амида или иминоэфира). Все такие таутомерные формы рассматриваются в настоящем документе как часть настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать центры асимметрии или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений согласно настоящему изобретению, а также их смеси, включая рацемические смеси, являются частью настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение согласно настоящему изобретению содержит двойную связь или конденсированное кольцо, его цис- и транс-формы, а также смеси включены в объем настоящего изобретения. Каждое соединение, раскрытое в настоящем изобретении, включает все энантиомеры, которые соответствуют общей структуре соединения. Соединения могут находиться в рацемической или энантиомерно чистой форме или любой другой форме в части стереохимии. Результаты анализов могут отображать данные, полученные для рацемической формы, энантиомерно чистой формы или любой другой формы в части стереохимии.

Диастереомерные смеси могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основании их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области, напри-

мер, при помощи хроматографии и/или фракционной кристаллизации. Энантиомеры могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь при помощи реакции с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Также некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут представлять собой атропоизомеры (например, замещенные биарилы), и они считаются частью настоящего изобретения. Энантиомеры также можно разделять при помощи хиральной ВЭЖХ-колонки.

Также возможно существование соединений согласно настоящему изобретению в различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Также, например, все кето-енольные и имин-енаминные формы соединений включены в настоящее изобретение.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и подобные) соединений согласно настоящему изобретению (включая стереоизомеры солей, сольватов, сложных эфиров и пролекарств соединений, а также солей, сольватов и сложных эфиров пролекарств), например такие, которые могут существовать благодаря асимметричным атомам углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, предполагаются как включенные в объем настоящего изобретения, как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). (Например, если соединение формулы (I) содержит двойную связь или конденсированное кольцо, его цис- и транс-формы, а также смеси включены в объем настоящего изобретения. Также, например, все кето-енольные и имин-енаминные формы соединений включены в настоящее изобретение.) Отдельные стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению могут, например, по существу, не содержать другие изомеры, или могут содержать примеси, например, в форме рацематов или любых других, или других выбранных, стереоизомеров. Хиральные центры согласно настоящему изобретению могут иметь S- или R-конфигурацию, как определено в рекомендациях IUPAC 1974 г. Предполагается, что применение терминов "соль", "сольват", "сложный эфир", "пролекарство" и подобных в равной мере относится к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств соединений согласно настоящему изобретению.

Соединения формулы I могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Понимают, что упоминание соединения формулы в настоящем документе включает упоминание его солей, если не указано иное.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами USP7. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению являются ингибиторами USP7.

Настоящее изобретение относится к соединениям, описанным в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, а также к фармацевтическим композициям, содержащим одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств, стереоизомеров или таутомеров.

Способ синтеза соединений согласно изобретению.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены при помощи разнообразных способов, включая стандартную химию. Подходящие пути синтеза изображены на схемах, приведенных ниже.

Соединения формулы (I) могут быть получены при помощи способов, известных в области органического синтеза, частично изложенных на следующих схемах синтеза. На схемах, описанных ниже, очевидно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используют, когда это необходимо, в соответствии с общими принципами или химической структурой. С защитными группами обращаются согласно стандартным методам органического синтеза (T.W. Greene и P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", третье издание, Wiley, Нью-Йорк, 1999). Такие группы удаляют на удобной стадии синтеза соединений при помощи методов, которые очевидны специалистам в данной области. Процессы отбора, а также условия реакций и порядок их проведения должны соответствовать получению соединений формулы (I).

Специалистам в данной области будет очевидно, если в соединениях формулы (I) присутствует стереоцентр.

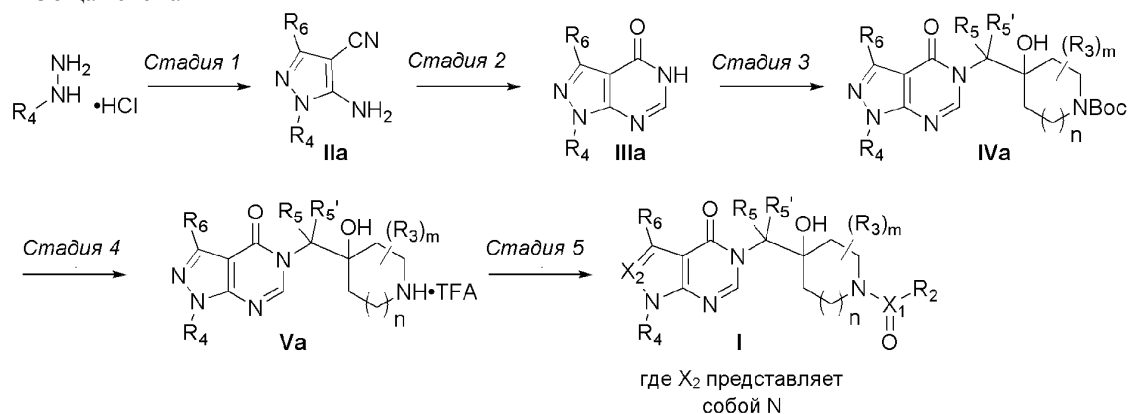
Соответственно, в настоящее изобретение включены возможные стереоизомеры (если не указаны в синтезе), а также не только рацемические соединения, но и отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Когда желательно, чтобы соединение находилось в форме единичного энантиомера или диастереомера, возможно его получение путем стереоспецифичного синтеза или путем разделения конечного продукта или любого удобного промежуточного соединения. Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала можно осуществлять любым подходящим способом, известным в данной области. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds", авторы E.L. Eliel, S.H. Wilen и L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены из коммерчески доступных исходных материалов или синтезированы при помощи известных органических, неорганических и/или ферментных способов.

Получение соединений.

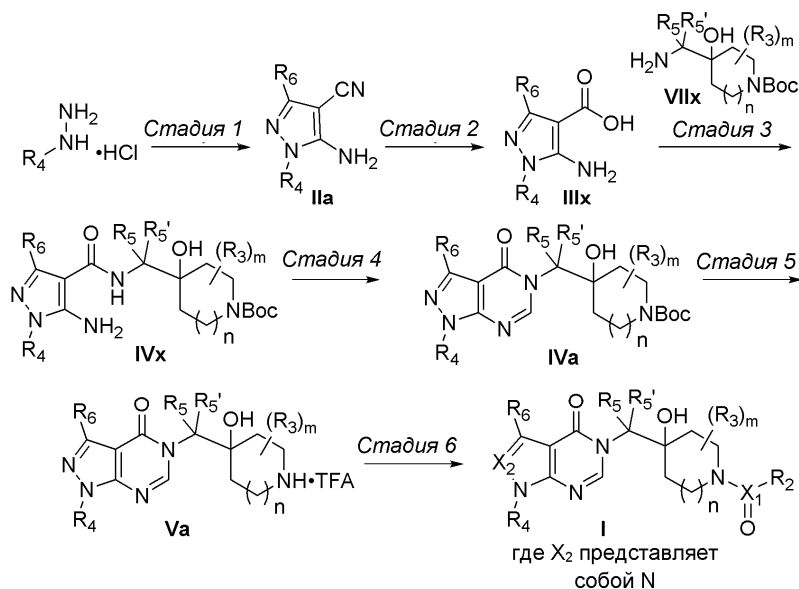
Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены при помощи ряда способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, а также способов синтеза, известных в области синтетической органической химии, или их вариаций, которые будут понятны специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают способы, описанные ниже, но не ограничиваются ими. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы при следовании стадиям, описанным на общих схемах 1, 2, 3 и 4, которые включают различные последовательности получения промежуточных соединений IIa, IIIa, IIIb, IIIx, IVa, IVb, IVx, Va, Vb, Vx, VIx и VIIx. Исходные материалы либо доступны из коммерческих источников, либо получены при помощи известных методик, описанных в литературных источниках, или проиллюстрированных в настоящем документе.

Общая схема 1



где R₂-R₆, X₁, m и n такие, как определено в формуле (I). Общий путь получения целевых молекул формулы (I) с использованием промежуточных соединений IIa, IIIa, IVa и Va обозначен на общей схеме 1. Циклизация гидразингидрохлорида (или гидразина) с 2-(этоксиметилен)пропандинитрилом, необязательно с использованием основания, т.е. триэтиламина или N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), в растворителе, т.е. этаноле, при повышенных температурах приводит к получению промежуточного соединения IIa. Затем получают промежуточное соединение IIIa путем циклизации нитрила IIa и муравьиной кислоты в присутствии каталитического количества воды при повышенной температуре. В качестве альтернативы промежуточное соединение IIIa может быть получено путем воздействия на IIa сильной кислотой, т.е. серной кислотой, с получением амидного промежуточного соединения, которое затем циклизуют в пиразолопиримидин IIIa с триэтилортоформиатом и уксусным ангидридом при повышенной температуре. Нуклеофильное присоединение IIIa к промежуточному соединению трет-бутил-1,6-[3]-диокса-8-азаспиро[2.7]декан-7-она в растворителе, т.е. диметилформамиде (DMF), при повышенной температуре приводит к получению IVa. Снятие защиты с промежуточного соединения IVa с использованием сильной кислоты, такой как трифторуксусная кислота (ТФУ), в растворителе, т.е. дихлорметане (ДХМ), приводит к получению Va. Ацилирование промежуточного соединения Va с получением соединения формулы (I), где X₁ представляет собой С, может быть осуществлено путем сочетания кислоты в стандартных условиях реакции сочетания, с использованием реагента сочетания, т.е. [бис(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ), или бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурония-гексафторфосфата (НВТУ), и основания, т.е. триэтиламина или N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), в растворителе, например дихлорметане или DMF, с получением соединений формулы (I). В качестве альтернативы промежуточное соединение Va может быть ацилировано с хлорангидридом или карбамоилхлоридом с использованием основания, т.е. триэтиламина или DIPEA, и необязательно в растворителе с получением соединения формулы (I), где X₁ представляет собой С. Для синтеза соединения формулы (I), где X₁ представляет собой S или S(O), на промежуточное соединение Va воздействуют сульфонилхлоридом или сульфоновым хлоридом и основанием, т.е. триэтиламином или N,N-диизопропилэтиламином (DIPEA), в растворителе, т.е. дихлорметане, DMF с получением требуемого продукта формулы (I).

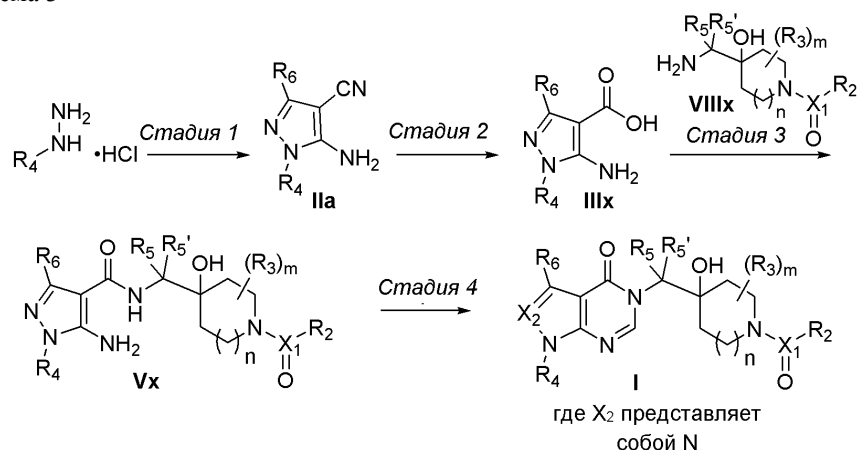
Общая схема 2



где R_2 - R_6 , X_1 , m и n такие, как определено в формуле (I).

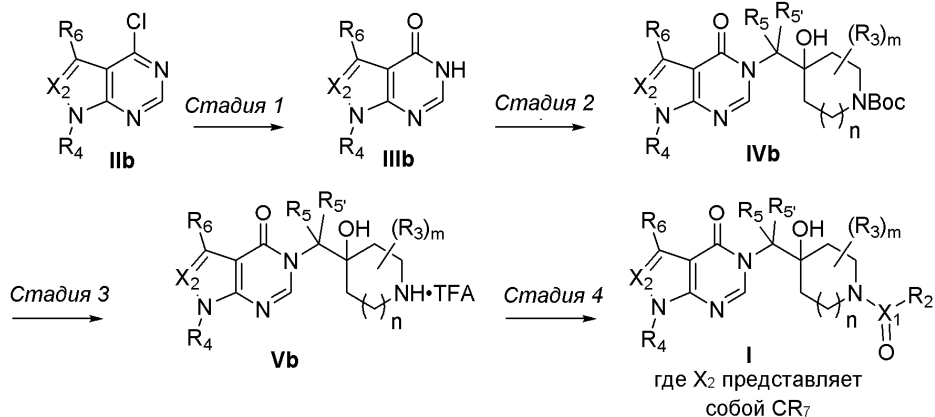
В качестве альтернативы молекулы формулы (I) могут быть получены с использованием промежуточных соединений IIa, IIIx, IVx, IVa и Va, как обозначено на общей схеме 2. Циклизация гидразингидрохлорида (или гидразина) с 2-(этоксиметилиден)пропандинитрилом, необязательно с использованием основания, т.е. триэтиламина или *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA), в растворителе, т.е. этаноле, при повышенных температурах приводит к получению промежуточного соединения IIa. Гидролиз IIa с использованием кислоты (т.е. разбавленной хлористоводородной кислоты) или основания (т.е. раствора гидроксида натрия) в растворителе (т.е. воде) приводит к получению карбоновой кислоты IIIx. Сочетание кислоты IIIx с амином VIIx в стандартных условиях реакции сочетания, с использованием реагента сочетания, т.е. [бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ) или бензотриазол-*N,N,N',N'*-тетраметилурония-гексафторфосфата (НВТУ), и основания, т.е. триэтиламина или *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA), в растворителе, например дихлорметане или ДМФА, приводит к получению IVx. Затем получают промежуточное соединение IVa путем циклизации IVx и муравьиной кислоты в присутствии каталитического количества воды при повышенной температуре. Снятие защиты с промежуточного соединения IVa с использованием сильной кислоты, такой как трифторуксусная кислота (ТФУ), в растворителе, т.е. дихлорметане (ДХМ), приводит к получению Va. Ацилирование промежуточного соединения Va с получением соединения формулы (I), где X_1 представляет собой C, может быть осуществлено путем сочетания кислоты в стандартных условиях реакции сочетания, с использованием реагента сочетания, т.е. [бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ), или бензотриазол-*N,N,N',N'*-тетраметилурония-гексафторфосфата (НВТУ), и основания, т.е. триэтиламина или *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA), в растворителе, например дихлорметане или ДМФА, с получением соединений формулы (I). В качестве альтернативы промежуточное соединение Va может быть ацилировано с хлорангидридом или карбамоилхлоридом с использованием основания, т.е. триэтиламина или DIPEA, и необязательно в растворителе с получением соединения формулы (I), где X_1 представляет собой C. Для синтеза соединения формулы (I), где X_1 представляет собой S или S(O), на промежуточное соединение Va воздействуют сульфонилхлоридом или сульфоновым хлоридом и основанием, т.е. триэтиламином или *N,N*-диизопропилэтиламином (DIPEA), в растворителе, т.е. дихлорметане, ДМФА с получением требуемого продукта формулы (I).

Общая схема 3



где R₂-R₆, X₁, m и n такие, как определено в формуле (I). Молекулы формулы (I) также могут быть получены с использованием промежуточных соединений IIa, IIIx и Vx, как обозначено выше на общей схеме 3. Циклизация гидразингидрохлорида (или гидразина) с 2-(этоксиметилиден)пропандинитрилом, необязательно с использованием основания, т.е. триэтиламина или N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), в растворителе, т.е. этаноле, при повышенных температурах приводит к получению промежуточного соединения IIa. Гидролиз IIa с использованием кислоты (т.е. разбавленной хлористоводородной кислоты) или основания (т.е. раствора гидроксида натрия) в растворителе (т.е. воде) приводит к получению карбоновой кислоты IIIx. Сочетание кислоты IIIx с амином VIIIx в стандартных условиях реакции сочетания, с использованием реагента сочетания, т.е. [бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ) или O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилуруния-гексафторфосфата (НВТУ), и основания, т.е. триэтиламина или N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), в растворителе, например дихлорметане или ДМФА, приводит к получению Vx. Циклизация Vx и муравьиной кислоты в присутствии каталитического количества воды при повышенной температуре приводит к получению соединения формулы (I). В качестве альтернативы соединения формулы (I) могут быть получены путем воздействия на Vx сильной кислотой, т.е. серной кислотой, с получением амидного промежуточного соединения, которое затем циклизуют в пириролопиримидин формулы (I) с триэтилортоформиатом и уксусным ангидридом при повышенной температуре.

Общая схема 4



где R₂-R₆, X₁, m и n такие, как определено в формуле (I).

Общий путь получения целевых молекул формулы (I) с использованием промежуточных соединений IIb, IIIb, IVb и Vb обозначен на общей схеме 4. Воздействие на промежуточное соединение IIb 1,4-дiazобикакло[2.2.2]октаном (DABCO), растворителем, т.е. диоксаном и/или водой, и основанием, т.е. карбонатом калия или карбонатом цезия и подобными, при повышенной температуре приводит к получению промежуточного соединения IIIb. Нуклеофильное присоединение IIIb к промежуточному соединению трет-бутил-1,6-[3]-диокса-8-азаспиро[2.7]декан-7-она с использованием основания, т.е. карбоната калия или карбоната цезия и подобных, в растворителе, т.е. диметилформамиде (DMFA), при повышенной температуре приводит к получению IVb. Снятие защиты с промежуточного соединения IVb с использованием сильной кислоты, такой как трифторуксусная кислота (ТФУ), в растворителе, т.е. дихлорметане (ДХМ), приводит к получению Vb. Ацилирование промежуточного соединения Vb с получением соединения формулы (I), где X₁ представляет собой CR₇, может быть осуществлено путем сочетания кислоты в стандартных условиях реакции сочетания, с использованием реагента сочетания, т.е. [бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ),

или бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурония-гексафторфосфата (НВТУ), и основания, т.е. триэтиламина или N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), в растворителе, например дихлорметане или ДМФА. В качестве альтернативы промежуточное соединение Vb может быть ацилировано с хлорангидридом или карбамоилхлоридом с использованием основания, т.е. триэтиламина или DIPEA, и в растворителе, т.е. дихлорметане, с получением соединений формулы (I), где X₁ представляет собой C. Для синтеза соединения формулы (I), где X₁ представляет собой S или S(O), на промежуточное соединение Vb воздействуют сульфонилхлоридом или сульфоновым хлоридом и основанием, т.е. триэтиламином или N,N-диизопропилэтиламином (DIPEA), в растворителе, т.е. дихлорметане, ДМФА с получением требуемого продукта формулы (I).

Смесь энантиомеров, диастереомеров, цис/транс-изомеров, полученных в результате процесса, описанного выше, может быть разделена на ее отдельные компоненты при помощи методики хиральных солей, хроматографии с использованием нормальной фазы, обратной фазы или хиральной колонки, в зависимости от природы разделения.

Следует понимать, что в описании и формуле, показанной выше, различные группы R₂-R₅, R₅, R₆, X₁, X₂, m, n и другие переменные являются такими, как определено выше, за исключением случаев, когда указано иное. Более того, для целей синтеза соединения с общих схем 1, 2, 3 и 4 являются лишь примерами с выбранными радикалами для целей иллюстрирования общей синтетической методологии соединений Формулы (I), определенных в настоящем документе.

Способы применения раскрытых соединений.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией USP7. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией USP7, эффективного количества композиций и соединений формулы (I).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу ингибирования USP7. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, связанного с ингибированием USP7, у пациента, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I). В одном варианте реализации указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из рака и метастазирования, нейродегенеративных заболеваний, иммунологических нарушений, диабета, заболеваний костей и суставов, остеопороза, артритных воспалительных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, ишемических заболеваний, вирусных инфекций и заболеваний, инфекционности и/или латентности вируса, а также бактериальных инфекций и заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к применению ингибитора USP7 для производства лекарственного средства, применяемого в лечении, предотвращении, ингибировании или устранении заболевания или нарушения, опосредованного USP7, причем указанное лекарственное средство содержит соединение формулы (I).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу производства лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, опосредованного USP7, причем указанное лекарственное средство содержит соединение формулы (I).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) для применения для получения лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с ингибированием USP7.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) в лечении заболевания, связанного с ингибированием USP7.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения ракового заболевания. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения нейродегенеративного заболевания. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения вирусной инфекции или заболевания. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного заболевания или состояния. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу стимулирования остановки клеточного цикла, апоптоза в опухолевых клетках и/или усиления опухолеспецифического Т-клеточного иммунитета. Указанный способ включает приведение клеток в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I).

В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к применению ингибитора USP7

для производства лекарственного средства, применяемого для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, связанного с раком или метастазированием, нейродегенеративными заболеваниями, иммунологическими нарушениями, диабетом, заболеваниями костей и суставов, остеопорозом, артритными воспалительными нарушениями, сердечнососудистыми заболеваниями, ишемическими заболеваниями, вирусными инфекциями и заболеваниями, инфекционностью и/или латентностью вируса, а также бактериальными инфекциями и заболеваниями.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, которые применяют для лечения раковых заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, липосаркому, нейробластому, глиобластому, рак мочевого пузыря, рак коры надпочечников, множественную миелому, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, вызванные вирусом папилломы человека рак шейки матки, ротоглотки, пениса, анальный рак, рак щитовидной железы или рак влагалища, или вызванные вирусом Эпштейна-Барр карциному носоглотки, рак желудка, рак прямой кишки, рак щитовидной железы, лимфому Ходжкина или диффузную В-крупноклеточную лимфому.

В некоторых вариантах реализации пациента выбирают для лечения на основании амплификации генов и/или повышенной опухолевой экспрессии USP7, MDM2 или MDM4 относительно экспрессии в тканях. В других вариантах реализации пациента выбирают для лечения на основании опухолевой экспрессии TP53 дикого типа или на основании состава иммунных клеток опухоли, в частности повышенного количества регуляторных Т-лимфоцитов, клеток CD4+CD25+FoxP3+ Т

В некоторых вариантах реализации введение соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, вызывает изменение в клеточном цикле или выживаемости клеток.

Например, изменение в клеточном цикле или выживаемости клеток можно выявить по пониженным опухолевым уровням белка MDM2 и/или по увеличенным уровням TP53, CDKN1A (p21, Cip1), PUMA или BAX, или по увеличенной экспрессии одного или более целевых генов p53. В одном варианте реализации целевые гены p53 включают, но не ограничиваются ими, CDKN1A (p21, Cip1), BBC3 (PUMA), BAX или MDM2.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, которые применяют для лечения нейродегенеративных заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Хантингтона, инфекционный менингит, энцефаломиелит, болезнь Паркинсона, амиотрофический латеральный склероз или энцефалит.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, которые применяют для лечения вирусных инфекций и заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, вирусные инфекции, вызванные вирусом простого герпеса 1 и 2 типа, гепатит А, гепатит С, коронавирусную инфекцию и заболевание, вызванное вирусом атипичной пневмонии, вирус Эпштейна-Барр, риновирусные инфекции и заболевания, аденовирусные инфекции или заболевания или полиомиелит.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, которые применяют для лечения воспалительных заболеваний или состояний, связанных с нарушениями метаболизма, включая, но не ограничиваясь ими, диабет II типа, инсулинрезистентное сердечно-сосудистое заболевание, аритмию, атеросклероз, заболевание коронарной артерии, гипертриглицеридемию, дислипидемию, ретинопатию, нефропатию или макулярный отек.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, которые применяют для лечения воспалительных заболеваний или состояний, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника, включая, но не ограничиваясь ими, илеит, язвенный колит, синдром Беррета или болезнь Крона.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Указанный фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложены способы лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией USP7, включая рак и метастазирование, нейродегенеративные заболевания, иммунологические нарушения, диабет, заболевания костей и суставов, остеопороз, артритные воспалительные нарушения, сердечнососудистые заболевания, ишемические заболевания, вирусные инфекции и заболевания, инфекционность и/или латентность вируса, а также бактериальные инфекции и заболевания, причем указанные способы включают введение пациенту, страдающему по меньшей мере

от одного из указанных заболеваний или нарушений, соединения формулы (I).

Одним из вариантов терапевтического применения соединений или композиций согласно настоящему изобретению, ингибирующих USP7, является обеспечение лечения пациентам или субъектам, страдающим от рака и метастазирования, нейродегенеративных заболеваний, иммунологических нарушений, диабета, заболеваний костей и суставов, остеопороза, артритных воспалительных нарушений, сердечнососудистых заболеваний, ишемических заболеваний, вирусных инфекций и заболеваний, инфекционности и/или латентности вируса, а также бактериальных инфекций и заболеваний.

Раскрытые в настоящем документе соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в эффективных количествах для лечения или предотвращения заболевания и/или для предотвращения его развития у субъектов.

Введение раскрытых соединений может быть осуществлено любым способом введения терапевтических агентов. Такие способы включают системное или местное введение, например пероральный, назальный, парентеральный, чрескожный, вагинальный, буккальный, ректальный или местный способы введения.

В зависимости от предполагаемого способа введения раскрытые композиции могут находиться в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, таких как, например, лекарственные формы для инъекций, таблетки, суппозитории, драже, капсулы с замедленным высвобождением, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии или подобные, иногда в единичных лекарственных формах и в соответствии с обычными фармацевтическими практиками. Сходным образом они также могут быть введены во внутривенной (как болюсной, так и инфузионной), интраперитонеальной, подкожной или внутримышечной форме, и все используемые формы хорошо известны специалистам в области фармацевтики.

Иллюстративными фармацевтическими композициями являются таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например очищенную воду, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, масло подсолнечника, сафлоровое масло, рыбные масла, такие как EPA или DHA, или их эфиры или триглицериды, или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу, натрий, сахарин, глюкозу и/или глицин; б) смазывающее вещество, например диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, ее магниевую или кальциевую соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; также для таблеток, в) связующее вещество, например алюмосиликат магния, крахмальную пасту, желатин, тракагант, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбонат магния, натуральные сахара, такие как глюкозу или бета-лактозу, сахаристые вещества из кукурузы, натуральные и синтетические смолы, такие как аравийскую камедь, тракагант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, при необходимости; г) разрыхлитель, например крахмалы, агар, метилцеллюлозу, бентонит, ксантановую камедь, альгиновую кислоту или ее натриевую соль, или шипучие смеси; д) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; е) эмульгатор или диспергирующий агент, такой как Твин 80, лабрасол (Labrasol), HPMC, DOSS, капроил (caproyl) 909, лабрафак (labrafac), лабрафил (labrafil), пецеол (peceol), транскутол (transcutol), капмул (capmul) MCM, капмул PG-12, каптекс (captex) 355, гелукир (gelucire), витамин E TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или ж) агент, усиливающий абсорбцию соединения, такой как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, PEG400, PEG200.

Жидкие, в особенности инъекционные, композиции могут, например, быть получены путем растворения, диспергирования и т.д. Например, раскрытое соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, солевой раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и подобные, чтобы таким образом получить инъекционный изотонический раствор или суспензию. Белки, такие как альбумин, частицы хиломикрона или сывороточные белки, могут быть использованы для солюбилизации раскрытых соединений.

Раскрытые соединения также могут быть составлены в форме суппозитория, который может быть получен из жирных эмульсий или суспензий с использованием полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве носителя.

Раскрытые соединения также можно вводить в форме липосомных систем доставки, таких как малые моноламеллярные везикулы, крупные моноламеллярные везикулы и мультламеллярные везикулы. Липосомы могут быть образованы из ряда фосфолипидов, включающих холестерин, стериламин или фосфатидилхолины. В некоторых вариантах реализации пленку липидных компонентов гидрируют при помощи водного раствора лекарственного средства для формирования липидного слоя, заключающего в себе лекарственное средство, как описано в патенте США № 5262564, который включен в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

Раскрытые соединения также могут быть доставлены с применением моноклональных антител в качестве отдельных носителей, к которым присоединены раскрытые соединения. Раскрытые соединения также могут быть присоединены к растворимым полимерам, которые используют в качестве направляемых носителей лекарственного средства. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пира-

новый сополимер, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиласпанамида-фенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный пальмитоиловыми остатками. Более того, раскрытые соединения могут быть присоединены к классу биоразлагаемых полимеров, подходящих для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочная кислота, полиэpsilon-капролактон, полигидроксималяновая кислота, полиортоэфир, полиацеталь, полигидропираны, полицианоакрилаты и поперечно-сшитые или амфипатичные блок-сополимеры гидрогелей. В одном варианте реализации раскрытые соединения не являются ковалентно связанными с полимером, например полимером поликарбонической кислоты или полиакрилатом.

Парентеральное инъекционное введение в целом используют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Лекарственные формы для инъекций могут быть приготовлены в стандартных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в твердых формах, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Указанный фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Композиции могут быть приготовлены согласно стандартным способам смешения, гранулирования или покрытия оболочкой, и композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,1% до примерно 99%, от примерно 5% до примерно 90% или от примерно 1% до примерно 20% раскрытого соединения по массе или объему.

Режим дозирования с применением раскрытого соединения выбирают, исходя из ряда факторов, включая тип, вид, возраст, массу тела, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния, подвергающегося лечению; путь введения; почечную или печеночную функцию у пациента; и конкретное раскрытое соединение, которое применяют. Средний специалист в области медицины или ветеринарии может с легкостью определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

Эффективные величины доз раскрытых соединений при применении для достижения указанных эффектов варьируют в пределах от примерно 0,5 мг до примерно 5000 мг раскрытого соединения по необходимости для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать примерно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или соединения в диапазоне от одного количества до другого количества в перечне доз. В одном варианте реализации композиции находятся в форме таблетки, которая может быть помечена риской.

Примеры

Изобретение далее проиллюстрировано при помощи следующих примеров и схем синтеза, которые не следует рассматривать как ограничивающие объем или сущность настоящего изобретения конкретными методиками, описанными в настоящем документе. Следует понимать, что примеры приведены для иллюстрации конкретных вариантов реализации и что они не предполагают ограничения объема настоящего изобретения. Далее следует понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам реализации, модификациям или эквивалентам, которые могут быть очевидны специалистам в данной области, без отклонения от сущности настоящего изобретения и/или объема охраны приложенной формулы изобретения.

Аналитические методы, материалы и инструменты.

Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в том виде, как они были получены из коммерческих источников. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены на спектрометрах Bruker или Varian при частоте 300 или 400 МГц. Спектры указаны в ppm (δ), а константы взаимодействия, J, указаны в Герцах. В качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан (ТМС). Масс-спектры получали с применением масс-спектрометра Waters ZQ Single Quad (ионизация электрораспылением (ИЭР)). Масс-спектральные данные по чистоте и с низкой разрешающей способностью измеряли при помощи системы сверхэффективной жидкостной хроматографии (UPLC) Waters Acquity i-class с фотодиодно-матричным детектором Acquity, испарительным детектором светорассеяния (ELSD) Acquity и масс-спектрометром Waters ZQ. Данные получали при помощи программного обеспечения Waters MassLynx 4.1, а чистоту характеризовали по длине волны УФ 220 нм, испарительной детекции светорассеяния (ELSD) и электрораспылению положительно заряженных ионов (ИЭР). (Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; скорость потока 0,6 мл/мин; растворитель А (95/5/0,1%: 10 мМ формиата аммония/ацетонитрила/муравьиной кислоты), растворитель В (95/5/0,09%: ацетонитрила/воды/муравьиной кислоты), градиент: 5-100% В от 0 до 2 мин, удержание 100% В до 2,2 мин и 5% В при 2,21 мин. Препаративные ВЭЖХ-очистки осуществляли на препаративной колонке Waters SunFire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм × 50 мм, препаративной колонке Waters XBridge BEH C18 OBD, 130Å, 5 мкм, 19 мм × 50 мм с УФ-детектированием (Waters 2489 УФ/998 PDA), препаративной колонке Waters SunFire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм × 150 мм, препаративной колонке Waters XBridge BEH Shield RP18 OBD, 130Å, 5 мкм, 19 мм × 150 мм, или препаративной колонке Waters XSelect CSH C18 OBD, 130Å, 5

мкм, 19 мм × 150 мм при 254 нм или 220 нм с использованием стандартной программы градиента растворителей (т.е. Способы ВЭЖХ 1-8 или как описано ниже). Абсолютные конфигурации разделенных энантиомеров соединений из примеров, описанных в настоящем документе, не определяли. По существу, конфигурацию разделенным веществам назначали произвольно в каждом случае как R или S.

Способ 1 препаративной ВЭЖХ (ИЭР, способ 5,5 мин).

Инструменты: ВЭЖХ: модуль с бинарным градиентом Waters 2545. МС: масс-детектор Waters 3100/ZQ. УФ: Waters 2489 УФ/998 PDA.

Условия: подвижная фаза А: вода с 0,1% муравьиной кислоты/подвижная фаза В ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты.

Колонка: препаративная колонка Waters SunFire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм × 50 мм.

Температура колонки: температура воздуха.

ЖХ-градиент: удержание 0% В в течение 0,9 мин, затем от 0 до 5% за 0,01 мин; затем от 5 до 35% за 3,84 мин; затем от 35 до 100% за 0,01 мин; удержание при 100% в течение 0,74 мин.

Скорость потока ЖХ: 23 мл/мин насос для двухкомпонентных смесей, 2 мл/мин ацетонитрила при разбавлении в колонке.

Длина волны УФ: 220 и 254 нм.

Режим ионизации: ионизация электрораспылением, положительная/отрицательная, ИЭР+.

Способ 2 препаративной ВЭЖХ (ИЭР, способ 5,5 мин).

Инструменты: ВЭЖХ: модуль с бинарным градиентом Waters 2545. МС: масс-детектор Waters 3100/ZQ. УФ: Waters 2489 УФ/998 PDA.

Условия: подвижная фаза А: вода с 0,1% гидроксида аммония/подвижная фаза В ацетонитрил с 0,1% гидроксида аммония.

Колонка: препаративная колонка Waters XBridge BEH C18 OBD, 130Å, 5 мкм, 19 мм × 50 мм.

Температура колонки: температура воздуха.

ЖХ-градиент: удержание 0% В в течение 0,9 мин, затем от 0 до 5% за 0,01 мин; затем от 5 до 35% за 3,84 мин; затем от 35 до 100% за 0,01 мин; удержание при 100% в течение 0,74 мин.

Скорость потока ЖХ: 23 мл/мин насос для двухкомпонентных смесей, 2 мл/мин ацетонитрила при разбавлении в колонке.

Длина волны УФ: 220 и 254 нм

Режим ионизации: ионизация электрораспылением, положительная/отрицательная, ИЭР+.

Способ 3 препаративной ВЭЖХ (ИЭР, способ 5,5 мин).

Инструменты: ВЭЖХ: модуль с бинарным градиентом Waters 2545. МС: масс-детектор Waters 3100/ZQ. УФ: Waters 2489 УФ/998 PDA.

Условия: подвижная фаза А: вода с 0,1% муравьиной кислоты/подвижная фаза В ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты.

Колонка: препаративная колонка Waters SunFire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм × 50 мм.

Температура колонки: температура воздуха.

ЖХ-градиент: 15% в течение 0,9 мин, затем от 15 до 25% за 0,01 мин; затем от 25 до 65% за 3,84 мин и от 65 до 100% за 0,01 мин; удержание при 100% в течение 0,74 мин.

Скорость потока ЖХ: 23 мл/мин насос для двухкомпонентных смесей, 2 мл/мин ацетонитрила при разбавлении в колонке.

Длина волны УФ: 220 и 254 нм.

Режим ионизации: ионизация электрораспылением, положительная/отрицательная, ИЭР+.

Способ 4 препаративной ВЭЖХ (ИЭР, способ 5,5 мин).

Инструменты: ВЭЖХ: модуль с бинарным градиентом Waters 2545. МС: масс-детектор Waters 3100/ZQ. УФ: Waters 2489 УФ/998 PDA.

Условия: подвижная фаза А: вода с 0,1% гидроксида аммония/подвижная фаза В ацетонитрил с 0,1% гидроксида аммония.

Колонка: препаративная колонка Waters XBridge BEH C18 OBD, 130Å, 5 мкм, 19 мм × 50 мм.

Температура колонки: температура воздуха.

ЖХ-градиент: удержание 15% в течение 0,9 мин, затем от 15 до 25% за 0,01 мин; затем от 25 до 65% за 3,84 мин, затем от 65 до 100% до 100% за 0,01 мин; удержание при 100% в течение 0,74 мин.

Скорость потока ЖХ: 23 мл/мин насос для двухкомпонентных смесей, 2 мл/мин ацетонитрила при разбавлении в колонке.

Длина волны УФ: 220 и 254 нм.

Режим ионизации: ионизация электрораспылением, положительная/отрицательная, ИЭР+.

Способ 5 препаративной ВЭЖХ (ИЭР, способ 5,5 мин).

Инструменты: ВЭЖХ: модуль с бинарным градиентом Waters 2545. МС: масс-детектор Waters 3100/ZQ. УФ: Waters 2489 УФ/998 PDA.

Условия: подвижная фаза А: вода с 0,1% муравьиной кислоты/подвижная фаза В ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты.

Колонка: препаративная колонка Waters SunFire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм × 50 мм.

Температура колонки: температура воздуха.

ЖХ-градиент: удержание 35% В в течение 0,9 мин, затем от 35 до 45% за 0,01 мин; затем от 45 до 85% за 3,84 мин, затем от 85 до 100% до 100% за 0,01 мин; удержание при 100% в течение 0,74 мин.

Скорость потока ЖХ: 23 мл/мин насос для двухкомпонентных смесей, 2 мл/мин ацетонитрила при разбавлении в колонке.

Длина волны УФ: 220 и 254 нм.

Режим ионизации: ионизация электрораспылением, положительная/отрицательная, ИЭР+.

Способ 6 препаративной ВЭЖХ (ИЭР, способ 5,5 мин).

Инструменты: ВЭЖХ: модуль с бинарным градиентом Waters 2545. МС: масс-детектор Waters 3100/ZQ. УФ: Waters 2489 УФ/998 PDA.

Условия: подвижная фаза А: вода с 0,1% гидроксида аммония/подвижная фаза В ацетонитрил с 0,1% гидроксида аммония.

Колонка: препаративная колонка Waters XBridge BEH C18 OBD, 130Å, 5 мкм, 19 мм × 50 мм.

Температура колонки: температура воздуха.

ЖХ-градиент: удержание 35% В в течение 0,9 мин, затем от 35 до 45% за 0,01 мин; затем от 45 до 85% за 3,84 мин, затем от 85 до 100% до 100% за 0,01 мин; удержание при 100% в течение 0,74 мин.

Скорость потока ЖХ: 23 мл/мин насос для двухкомпонентных смесей, 2 мл/мин ацетонитрила при разбавлении в колонке.

Длина волны УФ: 220 и 254 нм.

Режим ионизации: ионизация электрораспылением, положительная/отрицательная, ИЭР+.

Способ 7 препаративной ВЭЖХ (ИЭР, способ 5,5 мин).

Инструменты: ВЭЖХ: модуль с бинарным градиентом Waters 2545. МС: масс-детектор Waters 3100/ZQ. УФ: Waters 2489 УФ/998 PDA.

Условия: подвижная фаза А: вода с 0,1% муравьиной кислоты/подвижная фаза В ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты.

Колонка: препаративная колонка Waters SunFire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм × 50 мм.

Температура колонки: температура воздуха.

ЖХ-градиент: удержание 50% В в течение 0,9 мин, затем от 50 до 60% за 0,01 мин; затем от 60 до 100% за 3,84 мин, затем удержание при 100% в течение 0,75 мин.

Скорость потока ЖХ: 23 мл/мин насос для двухкомпонентных смесей, 2 мл/мин ацетонитрила при разбавлении в колонке.

Длина волны УФ: 220 и 254 нм.

Режим ионизации: ионизация электрораспылением, положительная/отрицательная, ИЭР+.

Способ 8 препаративной ВЭЖХ (ИЭР, способ 5,5 мин).

Инструменты: ВЭЖХ: модуль с бинарным градиентом Waters 2545. МС: масс-детектор Waters 3100/ZQ. УФ: Waters 2489 УФ/998 PDA.

Условия: подвижная фаза А: вода с 0,1% гидроксида аммония/подвижная фаза В ацетонитрил с 0,1% гидроксида аммония.

Колонка: препаративная колонка Waters XBridge BEH C18 OBD, 130Å, 5 мкм, 19 мм × 50 мм.

Температура колонки: температура воздуха.

ЖХ-градиент: удержание 50% В в течение 0,9 мин, затем от 50 до 60% за 0,01 мин; затем от 60 до 100% за 3,84 мин, затем удержание при 100% в течение 0,75 мин.

Скорость потока ЖХ: 23 мл/мин насос для двухкомпонентных смесей, 2 мл/мин ацетонитрила при разбавлении в колонке.

Длина волны УФ: 220 и 254 нм.

Режим ионизации: ионизация электрораспылением, положительная/отрицательная, ИЭР+.

Сокращения, используемые в следующих примерах и в остальных частях документа.

атм. - атмосфер;

br - широкий;

VINAP - (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил);

DAVCO - 1,4-диазобисцикло[2.2.2]октан;

DBU - 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин;

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;

DMA - N,N-диметилацетамид;

DMFA - N,N-диметилформамид;

DMCO - диметилсульфоксид;

frpf - 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;

EDC - N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид;

ИЭР - ионизация электрораспылением;

ч - час (часов);

НАТУ - [бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-в]пиридиния 3-оксид гексафтор-фосфат;

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;

ЖХМС - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия;

m - мультиплет;

МГц - мегагерц;

мин - минут;

ЖХСД - жидкостная хроматография среднего давления;

МС - молекулярные сита;

МТВЕ - 2-метокси-2-метилпропан;

МВ - микроволны;

ЯМР - ядерный магнитный резонанс;

ppm - частей на миллион;

RuPhos - 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил;

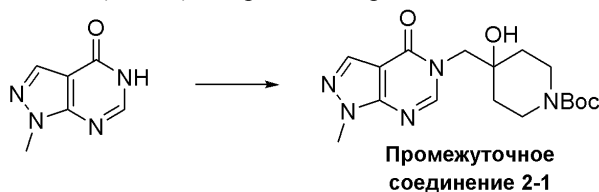
TBDMS - трет-бутилдиметилсиллил;

ТФУ - трифторуксусная кислота;

ТСХ - тонкослойная хроматография;

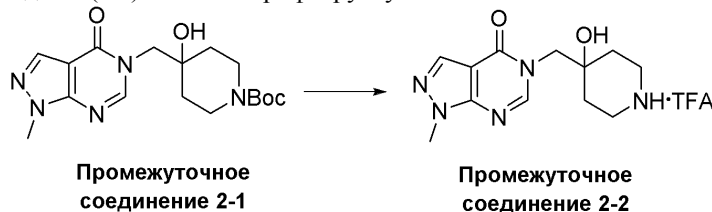
X-Phos- 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил.

Пример 1. Промежуточное соединение 2-1. трет-Бутил-4-гидрокси-4-((1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



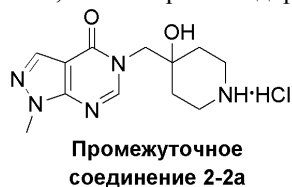
Титульное соединение (16,7 г, 77%) получали согласно методике, описанной для примера 21, Промежуточное соединение 2-29, Стадия 4, с использованием 1-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-она (9,0 г, 59,9 ммоль) в качестве исходного вещества ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,24-3,98 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97-3,78 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,96 (s, 1H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,45 (s, 9H) ppm. ЖХМС: (ИЭР) m/z 386 [M+Na].

Пример 2. Промежуточное соединение 2-2. 5-((4-Гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-она соль трифторуксусной кислоты



Титульное соединение получали согласно методике, описанной для примера 21, приведенной ниже в настоящем документе, Промежуточное соединение 2-28, стадия 5, с использованием трет-бутил-4-гидрокси-4-((1-метил-4-оксо-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5(4Н)-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата из промежуточного соединения 2-1 (7,80 г, 21,5 ммоль) в качестве исходного вещества, которое использовали без какой-либо дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 264 [M+H].

Пример 2а. Промежуточное соединение 2-2а. 5-((4-Гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он, соль хлористоводородной кислоты

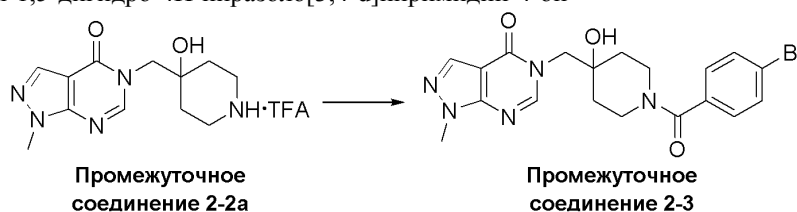


В реакционном флаконе вместимостью 1/2 драм объединяли трет-бутил-4-гидрокси-4-((1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2-1, 0,2М 1,4-диоксан, 0,15 мл, 0,030 ммоль) и хлористоводородную кислоту (4,0М 1,4-диоксан, 0,075 мл, 0,3 ммоль). Флакон закрывали крышкой и перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и высушивали под потоком азота с получением 5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она, соли хлористоводородной кислоты, без какой-либо дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 264 [M+H].

Таблица 1. Промежуточные соединения из табл. 1 были синтезированы согласно методике, описанной в примере 2а выше

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	ЖХМС: (ИЭР) m/z [M+H]
Промежуточное соединение 2-2b. 1-(4-хлорфенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, соль хлористоводородной кислоты	Промежуточное соединение 2-28	360, 362
Промежуточное соединение 2-86. 1-(4-фторфенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, соль хлористоводородной кислоты	Промежуточное соединение 2-29	344

Пример 3. Промежуточное соединение 2-3. 5-((1-(4-Бромбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он



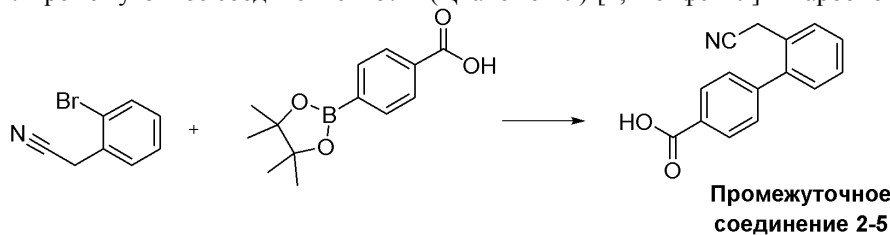
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали соль трифторуксусной кислоты и 5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-она (промежуточное соединение 2-2, 2,70 г, 7,15 ммоль), 4-бромбензойную кислоту (1,51 г, 7,51 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (38 мл). Затем к суспензии добавляли гидрат гидроксибензотриазола (547 мг, 3,58 ммоль), триэтиламин (4,98 мл, 35,8 ммоль) и EDC (1,44 г, 7,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Полученную суспензию охлаждали в ледяной бане и перемешивали в течение 30 мин. Твердые вещества фильтровали и промывали 9:1 гексанами-этилацетатом (25 мл) с получением 5-((1-(4-бромбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (промежуточное соединение 2-3, 2,58 г, 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,55-4,36 (m, 1H), 4,27-4,12 (m, 1H), 4,09-3,93 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,69-3,51 (m, 1H), 3,50-3,34 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,62-1,44 (m, 2H) ppm. ЖХМС: (ИЭР) m/z 446, 448 [M+H].

Промежуточное соединение из табл. 2 было синтезировано согласно методике, описанной в примере 3 выше.

Таблица 2

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	ЖХМС: (ИЭР) m/z [M+H]
Промежуточное соединение 2-4. 5-((1-(3-Бромбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	2-2 и 3-бромбензойная кислота	446, 448

Пример 4. Промежуточное соединение 2-5. 2'-(Цианометил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота



2-(2-Бромфенил)ацетонитрил (500 мг, 2,55 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойную кислоту (633 мг, 2,55 ммоль), тетраakis[трифенилфосфин]палладия(0) (147 мг, 0,13 ммоль), ортофосфат калия (1,62 г, 7,64 ммоль), 1,4-диоксан (30 мл) и воду (3 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой, магнитной мешалкой и конденсатором. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Твердые вещества удаляли путем

филтрации и фильтрат концентрировали под вакуумом.

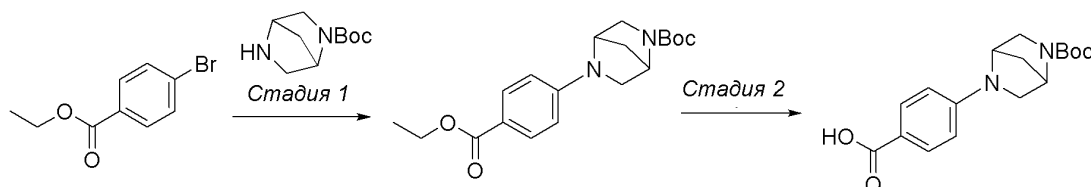
Осадок очищали при помощи препаративной ТСХ с этилацетатом/петролейным эфиром (1:5 об./об.) с получением 2'-(цианометил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 2-5, 500 мг, 83%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 236 [M-H].

Промежуточные соединения из табл. 3 были синтезированы согласно методике, описанной в примере 4 выше.

Таблица 3

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	ЖХМС: (ИЭР) m/z [M+H]
Промежуточное соединение 2-134 2'-аминобифенил-4-карбоновая кислота	2-броманилин и 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота, с использованием комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия (II) хлорида с дихлорметаном в качестве катализатора	214
Промежуточное соединение 2-25 2'-(1-цианоциклопропил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	1-(2-Бромфенил)циклопропан-1-карбонитрил и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	262 (M-H)

Пример 5. Промежуточное соединение 2-229а. 4-(5-(трет-Бутоксикарбонил)-2,5-дiazобицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензойная кислота



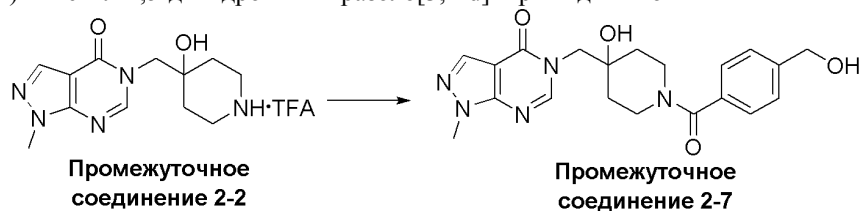
Стадия 1. трет-Бутил-5-(4-(этоксикарбонил)фенил)-2,5-дiazобицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали этил-4-бромбензоат (500 мг, 2,18 ммоль), аддукт трис(дипенилиденацетон)дипалладия-хлороформа (226 мг, 0,22 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (261 мг, 0,44 ммоль), карбонат цезия (2,14 г, 6,57 ммоль), толуол (20 мл) и трет-бутил-2,5-дiazобицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (521 мг, 2,61 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (4×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (от 1:10 до 1:1, об./об.). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-5-(4-(этоксикарбонил)фенил)-2,5-дiazобицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в виде желтого масла (700 мг, 92%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 347 [M+H].

Стадия 2. 4-(5-(трет-Бутоксикарбонил)-2,5-дiazобицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензойная кислота (2-229а).

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием трет-бутил-5-(4-(этоксикарбонил)фенил)-2,5-дiazобицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (600 мг, 1,73 ммоль) в качестве исходного вещества (370 мг, 67%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 319 [M+H].

Пример 6. Промежуточное соединение 2-7. 5-((4-Гидрокси-1-(4-(гидроксиметил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он



Во флакон вместимостью 20 мл добавляли соль трифторуксусной кислоты и 5-((4-гидрокси-1-(4-(гидроксиметил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (промежуточное соединение 2-2) (0,643 г, 1,71 ммоль), 4-(гидроксиметил)бензойную кислоту (0,310 г, 2,04 ммоль) и НАТУ (775 мг, 2,04 ммоль) в ДМФА (6,8 мл) и затем триэтиламин (2,13 мл, 15,3 ммоль) с получением рыжеватого-коричневого раствора. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, разбавляли этилацетатом (50

мл) и вливали в разделительную воронку. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (25 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл). Органический слой разделяли, высушивали при помощи безводного сульфата магния, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением осадка, который очищали при помощи колоночной хроматографии (Biotage, 50 г колонка с силикагелем, элюируя градиентом этилацетат/гексаны) с получением 5-((4-гидрокси-1-(4-(гидроксиметил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она (промежуточное соединение 2-7, 300 мг, 37%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 4H), 4,96, (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,2-4,0 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,5-3,2 (m, 4H), 1,7-1,2 (m, 4H) ppm. ЖХМС: (ИЭР) m/z 397,95 [M+H].

Промежуточные соединения в табл. 4 были синтезированы согласно методике, описанной в примере 6 выше.

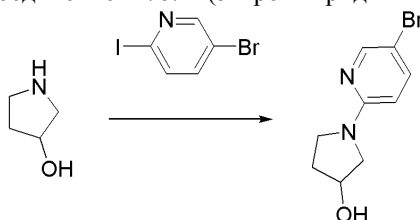
Таблица 4

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	ЖХМС : (ИЭР) m/z [M+H]
Промежуточное соединение 2-38. 5-((1-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-он	2-2 и 4-(2-аминофенил)бензойная кислота	459
Промежуточное соединение 2-30. 1-(4-Бромфенил)-5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-он	1-(4-бромфенил)-5-((4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-он и циклопропановая кислота	472, 474
Промежуточное соединение 2-31. 1-(3-бромфенил)-5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-он	1-(3-бромфенил)-5-((4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-он и циклопропановая кислота	472, 474
Промежуточное соединение 2-870. 5-([1-(4-бромфенил)карбонил]-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-он	1-(4-фторфенил)-5-((4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-он и 4-бромбензойная кислота	526, 528
Промежуточное соединение 2-871. 3-(5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-1-ил)бензойная кислота	I-20 и циклопропановая кислота	437
Промежуточное соединение 2-872. 1-(4-бромфенил)-5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропан-1-	1-(4-бромфенил)-5-((4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-	487

карбонил) пиперидин-4-ил) метил) -1,5-дигидро-4Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-4-он	d] пиримидин-4-он и 1-метилциклопропан-1-карбоновая кислота	
Промежуточное соединение 2-873. 1-(3-бромфенил)-5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропан-1-карбонил) пиперидин-4-ил) метил) -1,5-дигидро-4Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-4-он	1-(3-бромфенил)-5-((4-гидрокси пиперидин-4-ил) метил) -1,5-дигидро-4Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-4-он и 1-метилциклопропан-1-карбоновая кислота	486, 488
Промежуточное соединение 2-874. 1-(3-бромфенил)-5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси пиперидин-4-ил) метил) -1,5-дигидро-4Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-4-он	1-(3-бромфенил)-5-((4-гидрокси пиперидин-4-ил) метил) -1,5-дигидро-4Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-4-он и 4-фторбензойная кислота	526, 528
Промежуточное соединение 2-875. 1-(4-бромфенил)-5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси пиперидин-4-ил) метил) -1,5-дигидро-4Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-4-он	1-(4-бромфенил)-5-((4-гидрокси пиперидин-4-ил) метил) -1,5-дигидро-4Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-4-он и 4-фторбензойная кислота	526, 528
Промежуточное соединение 2-876. 1-(4-бромфенил)-5-((4-гидрокси-1-(2-метилоксазол-5-карбонил) пиперидин-4-ил) метил) -1,5-дигидро-4Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-4-он	1-(4-бромфенил)-5-((4-гидрокси пиперидин-4-ил) метил) -1,5-дигидро-4Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-4-он и 2-метилоксазол-5-карбоновая кислота	514
Промежуточное соединение 2-844а. 1-(4-бромфенил)-5-([1-(2-циклопропил-1,3-оксазол-5-ил) карбонил]-4-гидрокси пиперидин-4-ил) метил) -1Н,4Н,5Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-4-он	1-(4-бромфенил)-5-((4-гидрокси пиперидин-4-ил) метил) -1,5-дигидро-4Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-4-он и 2-циклопропил оксазол-5-карбоновая кислота	538, 540
Промежуточное соединение 2-859а: 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидрокси пиперидин-4-ил) метил) -1-(4-(метилтио) фенил) -1Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-4(5Н)-он	5-((4-гидрокси пиперидин-4-ил) метил) -1-(4-(метилтио) фенил) -1,5-дигидро-4Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-4-он и 4-фторбензойная кислота	494

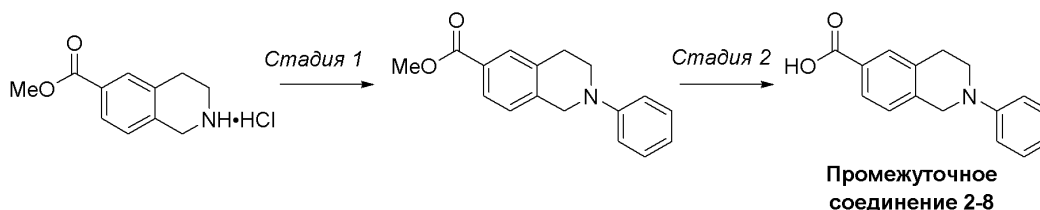
Промежуточное соединение 2-320а: 4-(2-хлор-5-[5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н, 4Н, 5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]фенил)пиперазин-1-карбоксилат	1-(3-бром-4-хлорфенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он и циклопропановая кислота	554
Промежуточное соединение 2-31. 1-(4-бромфенил)-5-([4-гидрокси-1-(4-метилфенил)карбонил]пиперидин-4-ил)метил)-1Н, 4Н, 5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	1-(4-бромфенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он и 4-метилбензойная кислота	522, 524
Промежуточное соединение 2-31а. 5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-метоксифенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-метоксифенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он и циклопропановая кислота	424
Промежуточное соединение 2-31б. 1-(3-бром-4-фторфенил)-5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	1-(3-бром-4-фторфенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль и циклопропановая кислота	490, 492

Пример 7. Промежуточное соединение 2-7б. 1-(5-Бромпиридин-2-ил)пирролидин-3-ол



В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали пирролидин-3-ол (350 мг, 4,02 ммоль), 5-бром-2-йодпиридин (1 г, 3,52 ммоль), толуол (60 мл), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (80 мг, 0,09 ммоль), (+/-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (110 мг, 0,18 ммоль) и трет-бутоксид натрия (1,02 г, 10,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при 70°C в масляной бане. После охлаждения до 23°C реакционную смесь гасили водой (60 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (4×60 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (10:1 об./об.), с получением 1-(5-бромпиридин-2-ил)пирролидин-3-ола в виде твердого красного вещества (300 мг, 35%). ЖХМС: (ES) m/z 243, 245 [M+H].

Пример 8. Промежуточное соединение 2-8. 2-Фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоновая кислота



Стадия 1. Метил-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоксилат.

Смесь гидрохлорида метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоксилата (230 мг, 1,01 ммоль), бромбензола (230 мг, 1,47 ммоль) и карбоната цезия (0,66 г, 2,02 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) продували азотом. Добавляли предкатализатор RuPhos (15 мг, 0,020 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, затем 120°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Осадок разбавляли водой (30 мл), вливали в разделительную воронку и промывали этилацетатом (3×50 мл). Объеди-

ненные органические слои высушивали над сульфатом натрия, растворитель удаляли под вакуумом и неочищенную смесь очищали на силикагеле с использованием градиента 0-100% этилацетат/гексаны с получением метил 2-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоксилата (200 мг, 74%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00-7,76 (m, 2H), 7,30-7,12 (m, 3H), 6,75 (d, 2H), 6,75 (t, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 2,94 (t, 2H) ppm. ЖХМС: (ИЭР) m/z 268 [M+H].

Стадия 2. 2-Фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоновая кислота.

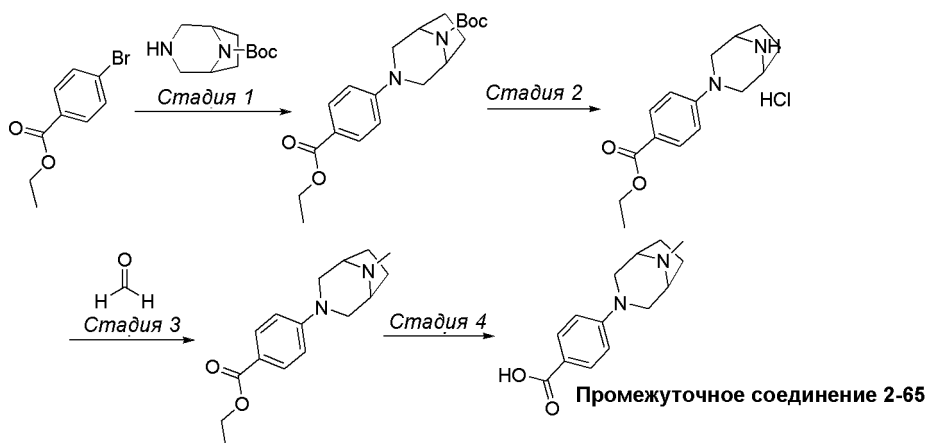
Гидроксид натрия (1,0М водный, 2,24 мл, 2,24 ммоль) перемешивали с метил-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоксилатом (стадия 1, 200 мг, 0,75 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 50°C в течение 48 ч. Хлористоводородную кислоту (1,0М раствор в воде) добавляли к реакционной смеси до достижения pH 4. Смесь вливали в разделительную воронку и промывали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия с получением 2-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 2-8, 150 мг, 79%), которую использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 254 [M+H].

Промежуточные соединения в табл. 5 были синтезированы согласно методике, описанной в примере 8.

Таблица 5

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	ЖХМС: (ИЭР) m/z [M+H]
Промежуточное соединение 2-63. 3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойная кислота	Метил-4-бром-3-фторбензоат и 1-метилпиперазин	239
Промежуточное соединение 2-868a. 4-(5-(Трет-бутоксикарбонил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензойная кислота	Метил-4-бром-3-бензоат и трет-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат	319

Пример 9. Промежуточное соединение 2-65. 4-(8-Метил-3,8-диазобицикло[3.2.1]октан-3-ил)бензойная кислота



Стадия 1. Этил-4-(3,8-диазобицикло[3.2.1]октан-8-карбоновая кислота, 1,1-диметилэтиловыйэфир-3-ил)бензоат.

Титульное соединение (300 мг, 38%) получали согласно методике, описанной в примере 8, стадия 1, с использованием 4-бромбензоата (500 мг, 2,18 ммоль) и трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (930 мг, 4,38 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХМС: (ИЭР) m/z 361 [M+H].

Стадия 2. Этил-4-(3,8-диазобицикло[3.2.1]октан-3-ил)бензоата гидрохлорид.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 2а, с использованием этил-4-(3,8-диазобицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты, 1,1-диметилэтиловыйэфир-3-ил)бензоата (стадия 1, 300 мг, 0,83 ммоль) в качестве исходного вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки (200 мг, 92%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 261 [M+H].

Стадия 3. Этил-4-(8-метил-3,8-диазобицикло[3.2.1]октан-3-ил)бензоат.

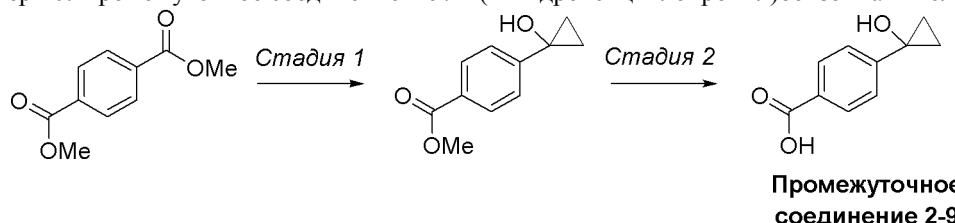
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали гидрохлорид этил-4-(3,8-диазобицикло[3.2.1]октан-3-ил)бензоата (стадия 2, 200 мг, 0,67 ммоль), метанол (10 мл), формальдегид (10 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (450 мг, 2,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 23°C. Реакционную смесь затем гасили добавлением воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×40 мл) и промывали солевым раствором (40 мл). Органический слой высу-

шивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:5 об./об.), с получением с получением этил-4-(8-метил-3,8-дiazобикакло[3.2.1]октан-3-ил)бензоата в виде бесцветного масла (170 мг, 92%). ЖХМС (ИЭР) m/z 275 [M+H].

Стадия 4. 4-(8-Метил-3,8-дiazобикакло[3.2.1]октан-3-ил)бензойная кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием этил-4-(8-метил-3,8-дiazобикакло[3.2.1]октан-3-ил)бензоата (стадия 3, 170 мг, 0,62 ммоль) в качестве исходного вещества (130 мг, 85%) в виде бесцветного масла, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ES) m/z 247 [M+H].

Пример 10. Промежуточное соединение 2-9. 4-(1-Гидроксициклопропил)бензойная кислота



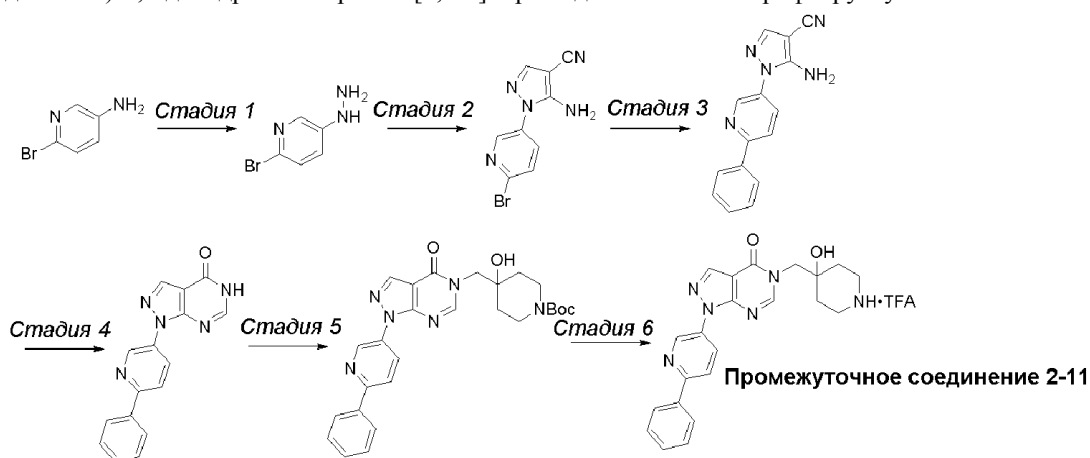
Стадия 1. Метил-4-(1-гидроксициклопропил)бензоат.

Эфир (30 мл), титана(IV) изопропоксид (0,5 мл, 1,69 ммоль) и диметилтерефталат (1,00 г, 5,15 ммоль) добавляли в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой и магнитной мешалкой и конденсатором. После этого по каплям добавляли бромид этилмагния (3,0М в эфире, 2,6 мл, 7,80 ммоль) при перемешивании при 10°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем гасили добавлением серной кислоты (15 мас.%, 50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (4×30 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ТСХ-пластинки с петролевым эфиром/этилацетатом (15:1 об./об.) с получением метил-4-(1-гидроксициклопропил)бензоата (250 мг, 25%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 193 [M+H].

Стадия 2. 4-(1-Гидроксициклопропил)бензойная кислота.

Метанол (20 мл), метил-4-(1-гидроксициклопропил)бензоат (стадия 1, 200 мг, 1,04 ммоль) и гидроксид лития (10% водный, 5 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой, магнитной мешалкой и конденсатором. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 4 при помощи хлористого водорода (1,0М водный). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (4×20 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 4-(1-гидроксициклопропил)бензойной кислоты (промежуточное соединение 2-9), которую использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 177 [M-H].

Пример 11. Промежуточное соединение 2-11. 5-((4-Гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(6-фенилпиридин-3-ил)-1,5-дигидро-4Н-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-она соль трифторуксусной кислоты



Стадия 1. 2-Бром-5-гидразинилпиридин.

Титульное соединение (500 мг, 23%) получали согласно методике, описанной в методике, использованной для получения промежуточного соединения 2-28а, с использованием 6-бромпиридин-3-амина (2,00 г, 11,6 ммоль) в качестве исходного вещества, которое очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (20:1 об./об.). ЖХМС: (ИЭР) m/z 188, 190 [M+H].

Стадия 2. 5-Амино-1-(6-бромпиридин-3-ил)-1Н-пирозол-4-карбонитрил.

Титульное соединение (235 мг, 33%) получали согласно методике, описанной в примере 21, стадия 1, с использованием 2-(этоксиметилиден)пропандинитрила (326 мг, 2,67 ммоль) и 2-бром-5-гидразинилпиридина (стадия 1, 500 мг, 2,66 ммоль) в качестве исходных веществ ЖХМС: (ИЭР) m/z 264, 266 [M+H].

Стадия 3. 5-Амино-1-(6-фенилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил drpf Бухвальда, средний фосфат.

Титульное соединение (180 мг, 93%) получали согласно методике, описанной в примере 5, с использованием 5-амино-1-(6-бромпиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (стадия 2, 195 мг, 0,74 ммоль), фенилбороновой кислоты (136 мг, 1,11 ммоль), 1,4-диоксана (15 мл) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекс с дихлорметаном (48 мг), и затем очистки при помощи колоночной хроматографии с использованием этилацетата/петролейного эфира (1:1 об./об.) ЖХМС: (ИЭР) m/z 262 [M+H].

Стадия 4. 1-(6-Фенилпиридин-3-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он.

5-Амино-1-(6-фенилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (стадия 3, 170 мг, 0,65 ммоль, 1,00 экв.) и муравьиную кислоту (18 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой и конденсатором. Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Твердые вещества промывали этилацетатом (3×20 мл) и высушивали с получением 1-(6-фенилпиридин-3-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (170 мг, 90%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 290 [M+H].

Стадия 5. трет-Бутил-4-гидрокси-4-((4-оксо-1-(6-фенилпиридин-3-ил)-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Титульное соединение (235 мг, 33%) получали согласно методике, описанной в примере 21, стадия 4, с использованием 1-(6-фенилпиридин-3-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (стадия 4, 160 мг, 0,55 ммоль) в качестве исходного вещества и затем очистки при помощи колоночной хроматографии с использованием этилацетата/петролейного эфира (1:3 об./об.) (210 мг, 76%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 503 [M+H].

Стадия 6. 5-((4-Гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(6-фенилпиридин-3-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она соль трифторуксусной кислоты.

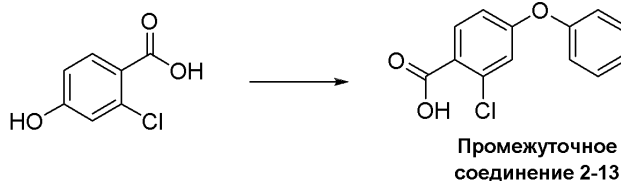
Титульное соединение (235 мг, 33%) получали согласно методике, описанной в примере 21, стадия 5, с использованием трет-Бутил-4-гидрокси-4-((4-оксо-1-(6-фенилпиридин-3-ил)-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (стадия 5, 210 мг, 0,42 ммоль) в качестве исходного вещества, которое использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 402 [M+H].

Промежуточные соединения в табл. 6 были синтезированы согласно методике, описанной в примере 11, стадии 2, 3 и стадия 6.

Таблица 6

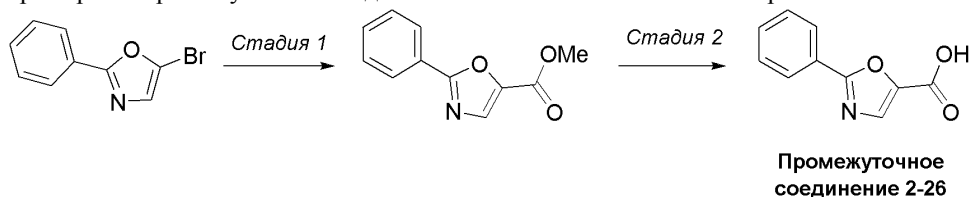
Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	ЖХМС: (ИЭР) m/z [M+H]
Промежуточное соединение 2-32. 5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-фенилфенил)-1H, 4H, 5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, соль трифторуксусной кислоты	1-(4-Бромфенил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он и фенилбороновая кислота	402
Промежуточное соединение 2-877. 1-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, соль трифторуксусной кислоты	1-(4-Бромфенил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он и 4-фторфенилбороновая кислота	420
Промежуточное соединение 2-879. 5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(3'-(трифторметил)бифенил-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он, соль трифторуксусной кислоты	1-(4-Бромфенил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он и 3-трифторфенилбороновая кислота	470

Пример 12. Промежуточное соединение 2-13. 2-Хлор-4-феноксibenзойная кислота



2-Хлор-4-гидроксibenзойную кислоту (3,00 г, 17,4 ммоль), дихлорметан (100 мл), фенилбороновую кислоту (4,24 г, 34,8 ммоль), меди (II) ацетат (7,87 г, 43,3 ммоль), триэтиламин (5,27 г, 52,1 ммоль) и молекулярные сита 4Å (МС) (3,00 г) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой и магнитной мешалкой. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Твердые вещества фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на колонке с силикагелем при помощи дихлорметана/метанола (10:1 об./об.) с получением 2-хлор-4-феноксibenзойной кислоты (промежуточное соединение 2-13, 790 мг, 18%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 247 [M-H].

Пример 13. Промежуточное соединение 2-26. 2-Фенилоксазол-5-карбоновая кислота



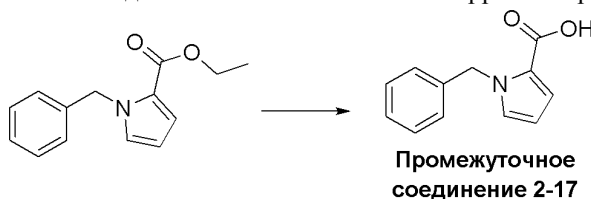
Стадия 1. Метил-2-фенилоксазол-5-карбоксилат.

5-Бром-2-фенил-1,3-оксазол (500 мг, 2,23 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (96 мг, 0,12 ммоль), триэтиламин (1,00 мл, 7,17 ммоль) и метанол (20 мл) добавляли в реактор высокого давления вместимостью 50 мл (3 атм.), оборудованный магнитной мешалкой и термометром. Реактор опорожняли и трижды промывали азотом. Реактор газировали монооксидом углерода и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 120°C. Реакционную смесь затем гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:2 об./об.), с получением метил-2-фенилоксазол-5-карбоксилата (350 мг, 77%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 204 [M+H].

Стадия 2. 2-Фенилоксазол-5-карбоновая кислота.

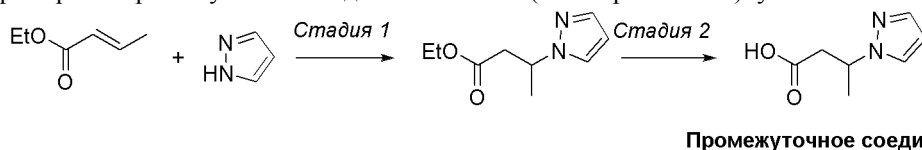
Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием метил-2-фенилоксазол-5-карбоксилата (стадия 1, 350 мг, 1,72 ммоль) в качестве исходного вещества, и использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 188 [M-H].

Пример 14. Промежуточное соединение 2-17. 1-Бензил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота



Этил-1-бензил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (458 мг, 2,00 ммоль), гидроксид калия (1,12 г, 20,0 ммоль), воду (10 мл) и метанол (50 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, термометром и конденсатором. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 70°C. pH раствора довели до 2 с использованием хлористоводородной кислоты (6,0М водн.), и полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-бензил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 2-17), которую использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 200 [M-H].

Пример 15. Промежуточное соединение 2-21. 3-(1Н-Пиразол-1-ил)бутановая кислота



Стадия 1. Этил-3-(1Н-пирразол-1-ил)бутаноат.

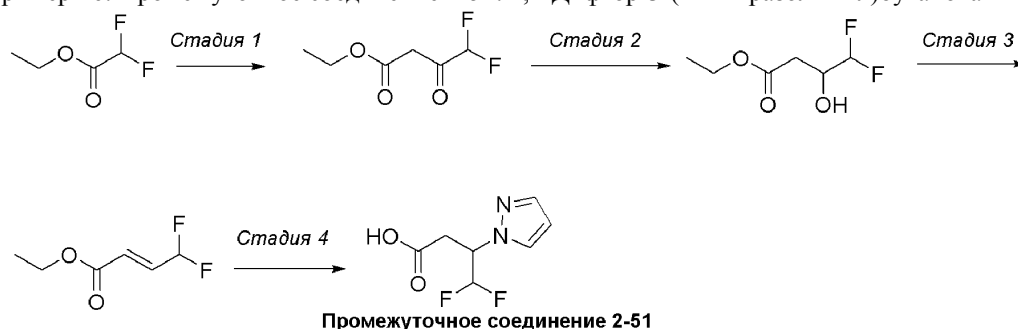
1Н-пирразол (1,00 г, 14,7 ммоль), этил-(Е)-бут-2-еноат (2,50 г, 21,9 ммоль), ацетонитрил (30 мл) и

DBU (1,20 г, 7,88 ммоль) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×40 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением этил-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноата, который использовали на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 183 [M+H].

Стадия 2. 3-(1Н-Пиразол-1-ил)бутановая кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, сходной с описанной в примере 10, стадия 2, с использованием этил-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутаноата (стадия 1, 2,0 г, 11,0 ммоль) в качестве исходного вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

Пример 16. Промежуточное соединение 2-51. 4,4-Дифтор-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутановая кислота



Стадия 1. Этил-4,4-дифтор-3-оксобутаноат.

В круглодонную колбу вместимостью 500 мл загружали этюксид натрия (28,3 г, 416 ммоль) и этанол (80 мл) и затем медленно добавляли раствор этил-2,2-дифторацетата (43 г, 347 ммоль) в этилацетате (170 мл) при перемешивании при 23°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C. После охлаждения до 23°C, реакционную смесь гасили добавлением хлористоводородной кислоты (6М, 150 мл), и pH раствора доводили до 4-5. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×200 мл), и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением этил-4,4-дифтор-3-оксобутаноата в виде бесцветного масла, которое использовали без дальнейшей очистки (29 г, 42%). GCMS m/z 166.

Стадия 2. Этил-4,4-дифтор-3-гидроксибутаноат.

В круглодонную колбу вместимостью 500 мл загружали этил-4,4-дифтор-3-оксобутаноат (8 г, 48,16 ммоль), толуол (250 мл) и борогидрид натрия (2,38 г, 64,63 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 65°C. Реакционную смесь затем гасили добавлением воды (100 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), и органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (от 1:5 до 1:2 об./об.) с получением этил-4,4-дифтор-3-гидроксибутаноата (6,81 г, 84%). GCMS m/z 168.

Стадия 3. (Е)-Этил-4,4-дифторбут-2-еноат.

В круглодонную колбу вместимостью 25 мл загружали этил-4,4-дифтор-3-гидроксибутаноат (5г, 48,16 ммоль) и фосфорный ангидрид (3,4 г, 23,62 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 70°C в масляной бане. Неочищенный продукт очищали при помощи дистилляции под пониженным давлением (1 мм рт.ст.) и фракцию собирали при 100°C с получением (Е)-этил-4,4-дифторбут-2-еноата в виде бесцветного масла (1,8 г, 25%). GCMS m/z 150.

Стадия 4. 4,4-Дифтор-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутановая кислота.

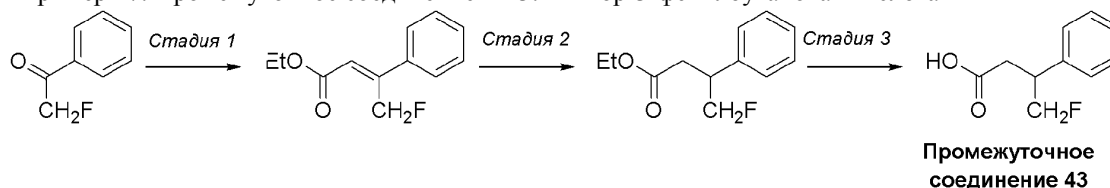
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали 1Н-пиразол (102 мг, 1,50 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) с последующим добавлением гидрида натрия (52 мг, 2,17 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали 30 мин при 0°C перед добавлением (Е)-этил-4,4-дифторбут-2-еноата (150 мг, 1,00 ммоль). Полученный раствор перемешивали 16 ч при 23°C. Реакционную смесь гасили добавлением 10 мл воды и экстрагировали этилацетатом (30 мл). pH водного слоя доводили до 4-5 с использованием гидрохлорида (6М) и экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 4,4-дифтор-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутановой кислоты (90 мг) в виде желтого масла, которое использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 191 [M+H].

Промежуточные соединения ниже были синтезированы согласно методикам, приведенным в примере 16 выше.

Таблица 7

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H]
Промежуточное соединение 2-52.	3-фтор-1Н-пиразол	209
4,4-дифтор-3-(5-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутановая кислота		
Промежуточное соединение 2-53.	4-фтор-1Н-пиразол	209
4,4-дифтор-3-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутановая кислота		
Промежуточное соединение 2-99. 3-(4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-4,4-дифторбутановая кислота	4-хлор-1Н-пиразол	225, 227
Промежуточное соединение 2-100. 3-(3-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-4,4-дифторбутановая кислота	3-хлор-1Н-пиразол	225, 227
Промежуточное соединение 2-101. 4,4-дифтор-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутановая кислота	3-метил-1Н-пиразол	205
Промежуточное соединение 2-98. 3-(дифторметокси)циклобутанкарбоновая кислота	этил-3-оксобутаноат (Стадия 2) и 3-фтор-1Н-пиразол	173
Промежуточное соединение 2-163. 4,4,4-Трифтор-3-(1Н-пиразол-1-ил)бутановая кислота	2,2,2-трифторацетат (Стадия 1) и 1Н-пиразол	209
Промежуточное соединение 2-163А. 4,4,4-трифтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)бутановая кислота	2,2,2-трифторацетат (Стадия 1) и 3-фтор-1Н-пиразол	227

Пример 17. Промежуточное соединение 2-43. 4-Фтор-3-фенилбутановая кислота



Стадия 1. Этил-(Z)-4-фтор-3-фенилбут-2-еноат.

Гидрид натрия (188 мг, 7,83 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) добавляли в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой, магнитной мешалкой и термометром. Этил-2-(дизтоксифосфорил)ацетат (1,05 г, 4,68 ммоль) добавляли по каплям при перемешивании при 0°C, и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Раствор 2-фтор-1-фенилэтан-1-она (500 мг, 3,62 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли при 0°C, и полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C и затем в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали этиловым эфиром (4×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием этилацетата/петролейного эфира (1:30 об./об.) с получением этил-(Z)-4-фтор-3-фенилбут-2-еноата (630 мг, 84%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 209 [M+H].

Стадия 2. Этил-4-фтор-3-фенилбутаноат.

Этил-(Z)-4-фтор-3-фенилбут-2-еноат (стадия 1, 200 мг, 0,96 ммоль), палладиевый катализатор на углеродном носителе (10 мас.%, 30 мг) и этилацетат (30 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой. Реакционную смесь продували и накачивали водородом (2 атм.) и затем перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением этил-4-фтор-3-

фенилбутаноата, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. GCMS: m/z 210 [M+].

Стадия 3. 4-Фтор-3-фенилбутановая кислота.

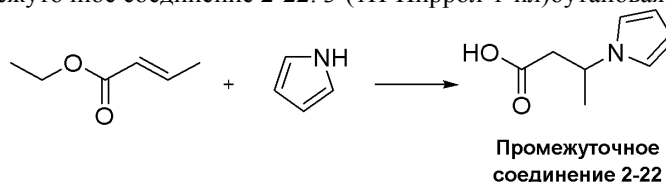
Этил-4-фтор-3-фенилбутаноат (200 мг, 0,96 ммоль), гидроксид лития (202 мг, 4,80 ммоль), воду (5 мл) и метанол (20 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. pH доводили до 5 при помощи хлористого водорода (6,0М водный) и смесь экстрагировали дихлорметаном (5×20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (препаративная колонка Waters SunFire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм × 150 мм; подвижная фаза А: 0,05% водная трифторуксусная кислота, подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 20% В до 60% В за 12 мин; детектор: 220 и 254 нм) с получением 4-фтор-3-фенилбутановой кислоты (промежуточное соединение 2-43, 89 мг, 51%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 181 [M-H]. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,29-8,78 (m, 1H), 7,36-6,99 (m, 5H), 4,69-4,38 (m, 2H), 3,58-3,43 (m, 1H), 2,98-2,70 (m, 2H) ppm.

Промежуточные соединения ниже были синтезированы согласно методикам, приведенным в примере 17.

Таблица 8

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	MS (ИЭР, m/z) [M-H]
Промежуточное соединение 2-12. 3-(Тиазол-2-ил) бутановая кислота	1-(1,3-тиазол-2-ил) этан-1-он	170

Пример 18. Промежуточное соединение 2-22. 3-(1H-Пиррол-1-ил)бутановая кислота



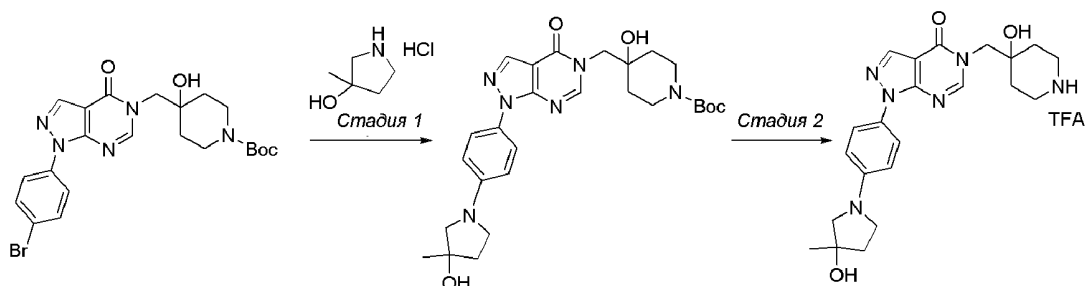
1H-Пиррол (1,00 г, 14,9 ммоль), этил-(2E)-бут-2-еноат (1,70 г, 14,9 ммоль) и ДМФА (20 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой, магнитной мешалкой и термометром. После этого добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 180 мг, 4,50 ммоль) при -10°C. Полученный раствор оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь затем гасили добавлением воды (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. pH доводили до ~6 с использованием хлористоводородной кислоты (1,0М водн.). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (4×50 мл), и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 3-(1H-пиррол-1-ил)бутановой кислоты (промежуточное соединение 2-22), которую использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 152 [M-H].

Промежуточные соединения ниже были синтезированы согласно методикам, приведенным в примере 18. Для 2-54 и 2-55, гидролиз стимулировали добавлением раствора гидроксида лития (2,5 ммоль) в воде (20 мл).

Таблица 9

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	MS (ИЭР, m/z) [M+H]
Промежуточное соединение 2-54. 3-(гексагидроциклопента [с] пиррол-2-(1H)-ил) бутановая кислота	октагидроциклопента [с] пиррол	198
Промежуточное соединение 2-55. 3-(5,6-дигидроциклопента [с] пиррол-2-(4H)-ил) бутановая кислота	2,4,5,6-тетрагидроциклопента [с] пиррол	195

Пример 19. Промежуточное соединение 2-931a. 1-[4-(3-Гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)фенил]-5-[(4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1H,4H,5H-пирразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль



Стадия 1. трет-Бутил-4-гидрокси-4-([1-[4-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали трет-бутил-4-[[1-(4-бромфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил]-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилат (900 мг, 1,78 ммоль), 3-метилпирролидин-3-ола гидрохлорид (990 мг, 7,19 ммоль), карбонат цезия (3,82 г, 11,7 ммоль), 1,4-диоксан (30 мл), тетра(дибензилиденацетон)дипалладий (207 мг, 0,18 ммоль) и Xphos (171 мг, 0,36 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 100°C. После охлаждения до 23°C реакционную смесь гасили добавлением воды (30 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (4×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (50:1-20:1, об./об.), с получением трет-бутил-4-гидрокси-4-([1-[4-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого желтого вещества (700 мг, 75%). ЖХМС: (ES) m/z 525 [M+H].

Стадия 2. 1-[4-(3-Гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)фенил]-5-[(4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 2, с использованием трет-бутил-4-гидрокси-4-([1-[4-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,38 ммоль) в качестве исходного вещества (210 мг, > 95%). ЖХМС: (ES) m/z 425 [M+H].

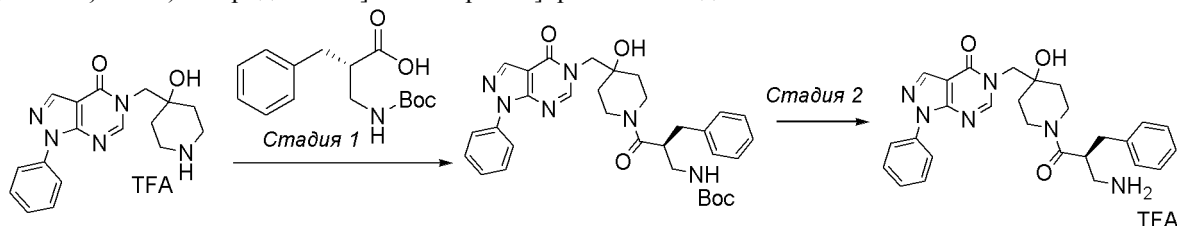
Таблица 10. Промежуточные соединения ниже были синтезированы согласно методикам, описанным в примере 19.

Таблица 10

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H]
Промежуточное соединение 2-410. 1-(3-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)-5-(4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	трет-бутил-4-[[1-(3-бромфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил]-4-гидроксиперидин-1-карбоксилат и 3-азабицикло[3.1.0]гексан	407, 408
Промежуточное соединение 2-1100. 5-(4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-1-(3-морфолинофенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль	трет-бутил-4-[[1-(3-бромфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил]-4-гидроксиперидин-1-карбоксилат и морфолин	411
Промежуточное соединение 2-1111. 5-(4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль	трет-бутил-4-[[1-(3-бромфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил]-4-гидроксиперидин-1-карбоксилат и 1-метилпиперазин	424
Промежуточное соединение 2-1112. 5-(4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль	трет-бутил-4-((1-(4-бромфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилат и 1-метилпиперазин	424
Промежуточное соединение 2-1113. 5-(4-	трет-бутил-4-((1-(4-бромфенил)-4-оксо-1,4-	411

гидроксипиперидин-4-ил) метил)-1-(4-морфолинофенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль	дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил) метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат и морфолин	
Промежуточное соединение 2-1114. 5-((4-гидроксипиперидин-4-ил) метил)-1-(4-(пиперидин-1-ил) фенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль	трет-бутил-4-((1-(4-бромфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил) метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат и пиперидин	409
Промежуточное соединение 2-1115. 1-(4-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил) фенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил) метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль	трет-бутил-4-((1-(4-бромфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил) метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат 3-азабицикло[3.1.0]гексан	407

Пример 20. N-[(2R)-2-Бензил-3-[4-гидрокси-4-(4-оксо-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропил]проп-2-инамид



Стадия 1. трет-Бутил-N-[(2S)-2-бензил-3-[4-гидрокси-4-([4-оксо-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропил]карбамат.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 3, с использованием ТФУ соли 5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (0,20 г, 0,46 ммоль) и (2R)-2-бензил-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пропановой кислоты в качестве исходных веществ и последующей очистки при помощи колоночной хроматографии с элюированием этилацетатом/петролевым эфиром (1:1 об./об.) (0,190 г, 57%) ЖХМС: (ИЭР) m/z 587 [M+H].

Стадия 2. 5-[[1-[(2S)-3-Амино-2-бензилпропаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 2, с использованием трет-бутил-N-[(2S)-2-бензил-3-[4-гидрокси-4-([4-оксо-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропил]карбамата (0,190 г, 0,32 ммоль) в качестве исходного вещества, которое использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 487 [M+H].

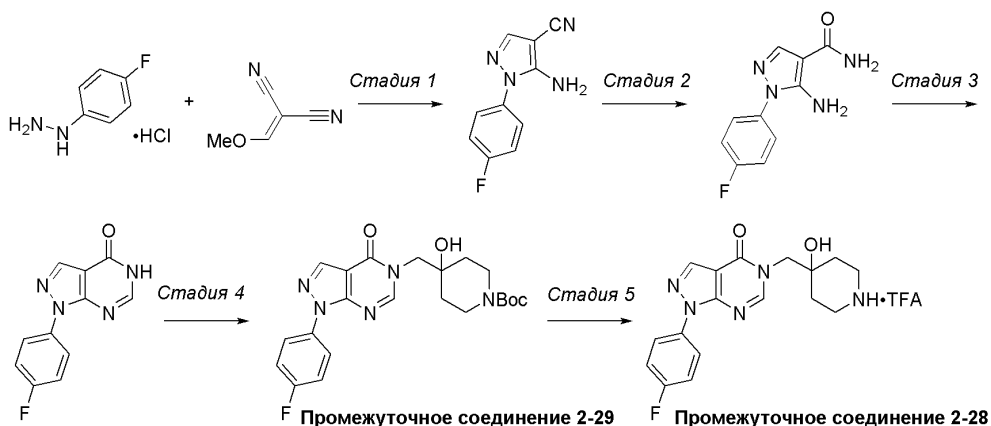
Таблица 11. Промежуточные соединения ниже были синтезированы согласно методикам, приведенным в примере 20.

Таблица 11

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+N]
Промежуточное соединение 2-487. (R)-5-((1-(2-амино-3-фенилпропаноил)-4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он, ТФУ соль	5-[(4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1-фенил-1H, 4H, 5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она ТФУ соль и (R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-фенилпропановая кислота	473
Промежуточное соединение 2-934a. (R)-5-((1-(азетидин-2-карбонил)-4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он, ТФУ соль	1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1H, 4H, 5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она ТФУ соль	427
	(Промежуточное соединение 2-28) и 1-трет-бутил-2-оксо-1-[3],3-оксазокан-7-карбоновая кислота	
Промежуточное соединение 2-935a. 1-(4-фторфенил)-5-((4-гидрокси-1-(пиперидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль	1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1H, 4H, 5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она ТФУ соль (Промежуточное соединение 2-28) и 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-карбоновая кислота	455
Промежуточное соединение 2-111. 1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидрокси-1-[[1r,4r]-4-аминоциклогексил]карбонил]пиперидин-4-ил)метил)-1H, 4H, 5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль	1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидроксиперидин-4-ил)метил]-1H, 4H, 5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она ТФУ соль (Промежуточное соединение 2-28) и транс-4-[(трет-бутокси)карбонил]аминоциклогексан-1-карбоновая кислота	469

Пример 21. Промежуточные соединения 2-28 и 2-29.

1-(4-Фторфенил)-5-((4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, соль трифторуксусной кислоты (промежуточное соединение 2-28) и трет-бутил-4-((1-(4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2-29)



Стадия 1. 5-Амино-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил.

2-(Метоксиметил)малононитрил (1,00 г, 8,19 ммоль), (4-фторфенил) гидразина гидрохлорид (1,40 г, 8,61 ммоль), триэтиламин (1,66 г, 16,4 ммоль) и этанол (50 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой и конденсатором. Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (10:1 об./об.), с получением 5-амино-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (1,00 г, 60%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 203 [M+H].

Стадия 2. 5-Амино-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбоксаид.

5-Амино-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбоксаид (стадия 1, 900 мг, 4,45 ммоль) добавляли по каплям к серной кислоте (10 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C. pH раствора доводили до 8 добавлением карбоната натрия (10% водный). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (4×50 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 5-амино-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбоксаида, который использовали на Стадии 3 без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 221 [M+H].

Стадия 3. 1-(4-Фторфенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он.

5-Амино-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-карбоксаид (стадия 2, 1,00 г, 4,54 ммоль), триэтилортоформиат (20 мл) и уксусный ангидрид (20 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой и конденсатором. Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч и затем концентрировали под вакуумом. Твердые вещества собирали и промывали гексаном (3×20 мл) с получением 1-(4-фторфенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 231 [M+H].

Стадия 4. трет-Бутил-4-((1-(4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилат.

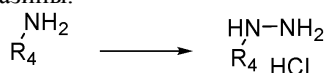
1-(4-Фторфенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (стадия 3, 1,00 г, 4,34 ммоль), трет-бутил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилат (926 мг, 4,34 ммоль), карбонат цезия (4,30 г, 13,2 ммоль) и ДМФА (50 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой и термометром. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 80°C. Полученный раствор разбавляли водой (50 мл). Смесь экстрагировали МТВЕ (5×20 мл), и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (50:1 об./об.), с получением трет-бутил-4-((1-(4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2-29, 500 мг, 26%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 444 [M+H].

Стадия 5. 1-(4-Фторфенил)-5-((4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, соль трифторуксусной кислоты.

трет-Бутил-4-((1-(4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилат (стадия 4, 500 мг, 1,13 ммоль), дихлорметан (30 мл) и трифторуксусную кислоту (3 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой и конденсатором. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 1-(4-фторфенил)-5-((4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она, соли трифторуксусной кислоты (промежуточное соединение 2-28), которую использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 344 [M+H].

Таблица 12. Промежуточные соединения в табл. 12 были синтезированы согласно методике, описанной в примере 21. Все промежуточные соединения, полученные так же, как промежуточное соедине-

ние 2-28, были выделены в виде солей ТФУ, если не указано иное. Согласно общей методике, описанной ниже, были получены некоторые гидразины.



В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой и термометром, загружали соответствующий анилин или амин (89,20 ммоль), хлористоводородную кислоту (100 мл, бн.) с последующим медленным добавлением раствора нитрита натрия (107,25 ммоль) в воде (20 мл) при перемешивании в течение 1 ч при температуре от -20 до -10°C. К реакционной смеси медленно добавляли раствор SnCl₂ (269,2 ммоль) в хлористоводородной кислоте (50 мл, 12 н.) и продолжали перемешивание в течение еще 1 ч. Реакционную смесь нагревали до 23°C и pH доводили до 8 с использованием гидроксида калия (бн.). Твердые вещества удаляли путем фильтрации. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением требуемого гидразина.

Таблица 12

Промежуточное соединение №:	Методика, используемая согласно получению промежуточного соединения	Использованный предшественник	ЖХМС: (ИЭР) m/z [M+H]
Промежуточное соединение 2-а. 1-(4-бромфенил)-5- (4-гидроксипиперидин-4- ил)метил)-1,5-дигидро- 4Н-пиразоло[3,4- d]пиримидин-4-он	2-28	(4- бромфенил) гидр азин, соль хлористоводоро дной кислоты	404, 406
Промежуточное соединение 29-ха. трет-бутил-4-((1- (4-бромфенил)-4-оксо- 1,4-дигидро-5Н- пиразоло[3,4- d]пиримидин-5-ил)метил)- 4-гидроксипиперидин-1- карбоксилат	2-29	(4- бромфенил) гидр азин, соль хлористоводоро дной кислоты	504, 50 6
Промежуточное соединение 2-16. 5-((4- гидроксипиперидин-4- ил)метил)-1-(п-толил)- 1,5-дигидро-4Н- пиразоло[3,4- d]пиримидин-4-он	2-28		340
Промежуточное соединение 2-18. 5-((4- гидроксипиперидин-4- ил)метил)-1-фенил-1,5- дигидро-4Н-пиразоло[3,4- d]пиримидин-4-он	2-28		326
Промежуточное соединение 2-19. 1-циклопропил-5-	2-28		290

((4-гидроксипиперидин-4-ил) метил) -1, 5-дигидро-4Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-он			
Промежуточное соединение 2-20. Метил-3- (5- ((4-гидроксипиперидин-4-ил) метил) -4-оксо-4, 5-дигидро-1Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) бензоат	2-28		384
Промежуточное соединение 2-30. 1- (3-бромфенил) -5- ((4-гидроксипиперидин-4-ил) метил) -1, 5-дигидро-4Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-он	2-28	(3-бромфенил) гидр азин, соль хлористоводородной кислоты	404, 406
Промежуточное соединение 30a трет-бутил 4- [[1- (3-бромфенил) -4-оксо-1Н, 4Н, 5Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-5-ил] метил] -4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат	2, 29	(3-бромфенил) гидр азин, соль хлористоводородной кислоты	504, 506
Промежуточное соединение 2-36. 5- ((4-гидроксипиперидин-4-ил) метил) -1- (4-феноксифенил) -1, 5-дигидро-4Н-пиразоло [3, 4-	2-28		418

d] пиримидин-4-он			
Промежуточное соединение 2-28a. 1- (4- (трет-бутил) фенил) -5- ((4-гидроксиперидин-4-ил) метил) -1, 5-дигидро-4Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-он	2-28		382
Промежуточное соединение 2-28b. 5- ((4-гидроксиперидин-4-ил) метил) -1-мезитил-1, 5-дигидро-4Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-он	2-28		368
Промежуточное соединение 2-28c. 5- ((4-гидроксиперидин-4-ил) метил) -1- (4-изопропилфенил) -1, 5-дигидро-4Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-он	2-28		368
Промежуточное соединение 2-28d. 5- ((4-гидроксиперидин-4-ил) метил) -1- (4- (трифторметил) фенил) -1, 5-дигидро-4Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-он	2-28		394

Промежуточное соединение 2-28f. 1-циклогексил-5- ((4-гидроксипиперидин-4- ил) метил) -1, 5-дигидро- 4Н-пиразоло [3, 4- d] пиримидин-4-он	2-28		332
Промежуточное соединение 2-28g. 5- ((4- гидроксипиперидин-4- ил) метил) -1- (пиридин-3- ил) -1, 5-дигидро-4Н- пиразоло [3, 4- d] пиримидин-4-он	2-28		327
Промежуточное соединение 2-28h. 5- ((4- гидроксипиперидин-4- ил) метил) -1- (4- (метилсульфонил) фенил) - 1, 5-дигидро-4Н- пиразоло [3, 4- d] пиримидин-4-он	2-28		404
Промежуточное соединение 2-28i. 5- ((4- гидроксипиперидин-4- ил) метил) -1- (пиридин-4- ил) -1, 5-дигидро-4Н- пиразоло [3, 4- d] пиримидин-4-он	2-28		327
Промежуточное соединение	2-28		394,

2-28j. 1-(3,4-дихлорфенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он			396
Промежуточное соединение 2-28k. 5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(3-(трифторметил)фенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	2-28		394
Промежуточное соединение 2-119a. 1-(4-хлорфенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	2-28		360
Промежуточное соединение 2-94. 5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(4-метоксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	2-28		356
Промежуточное соединение 926aa. 5-((4-	2-28	(3-метоксифенил)г	356

Гидроксипиперидин-4-ил) метил) -1- (3-метоксифенил) -1Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4 (5Н) -он, ТФУ соль		идразин, соль хлористоводородной кислоты	
Промежуточное соединение 2-93. 1-(3-бром-4-фторфенил)-5-(4-гидроксипиперидин-4-ил) метил) -1, 5-дигидро-4Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-он	2-28	Гидразин получали согласно общей методике, описанной выше	422
Промежуточное соединение 2-150. трет-бутил 4-гидрокси-4- ([4-оксо-1-(4-(трифторметил) фенил]- 1Н, 4Н, 5Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-5-ил) метил) пиперидин-1-карбоксилат	2-29	(4-(трифторметил) фенил) гидразин	494
Промежуточное соединение 2-2с. трет-бутил-4- ((1-(4-хлорфенил) -4-оксо-1, 4-дигидро-5Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-гидроксипиперидин-1-	2-29	4-хлорфенилгидразин	460

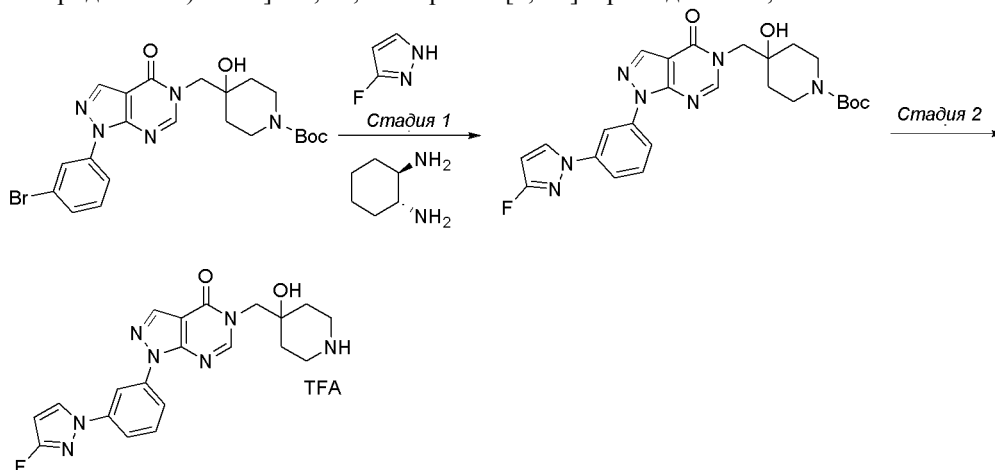
карбоксилат			
Промежуточное соединение 2-181aa. 5- ((4- Гидроксипиперидин-4- ил) метил) -1- (2- метоксифенил) -1, 5- дигидро-4H-пиразоло [3, 4- d] пиримидин-4-он	2-28	(2- Метоксифенил) г идразина гидрохлорид	356
Промежуточное соединение 2-925aa. 1- (4- (4-хлор- 1H-пиразол-1-ил) фенил) - 5- ((4- гидроксипиперидин-4- ил) метил) -1H- пиразоло [3, 4- d] пиримидин-4 (5H) -он	2-28	4-хлор-1- (4- гидразинилфени л) -1H-пиразол	426, 428
Промежуточное соединение 2-859aa. 5- ((4- гидроксипиперидин-4- ил) метил) -1- (4- (метилтио) фенил) -1, 5- дигидро-4H-пиразоло [3, 4- d] пиримидин-4-он	2-28	(4- (метилтио) фени л) гидразингидр охлорид, полученный согласно методике, использованной для получения промежуточного соединения 2- 28 с использованием	371

		(4- (метилтио) фени л) анилина в качестве исходного вещества	
Промежуточное соединение 2-815а. 5-((4- гидроксиперидин-4- ил) метил)-1-(3- нитрофенил)-1Н- пиразоло[3,4- d]пиримидин-4(5Н)-он	2-28	3- нитрофенилгидр азина гидрохлорид	370
Промежуточное соединение 2-817а. 5-((4- гидроксиперидин-4- ил) метил)-1-(4- нитрофенил)-1Н- пиразоло[3,4- d]пиримидин-4(5Н)-он	2-28	4- нитрофенилгидр азина гидрохлорид	370
Промежуточное соединение 2-678а. 1-(4-Бром-3- метоксифенил)-5-[(4- гидроксиперидин-4-ил) метил]-1Н, 4Н, 5Н- пиразоло[3,4- d]пиримидин-4-он	2-28	(4-бром-3- метоксифенил) г идразин, полученный из 4-бром-3- метоксианилина	434, 436
Промежуточное соединение 2-533а. 1-(4-этилфенил)-	2-28	(4- этилфенил) гидр	353

5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он		азина гидрохлорид, полученный из 4-этиланилина	
Промежуточное соединение 2-535a. 1-(4-циклопропилфенил)-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	2-28	(4-циклопропилфенил)гидразина гидрохлорид, полученный из 4-циклопропиланилина	365
Промежуточное соединение 2-329a. 5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	228	4-гидразинил-1-метил-1Н-пиразол	329
Промежуточное соединение 2-331a. 1-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	2-28	1-циклопропил-4-гидразинил-1Н-пиразол	355
Промежуточное соединение 2-330a. 5-((4-	2-28	4-гидразинил-1-фенил-1Н-	391

гидроксипиперидин-4-ил) метил) -1- (1-фенил-1Н-пиразол-4-ил) -1, 5-дигидро-4Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-он		пиразол	
Промежуточное соединение 2-320aa. 1- (3-бром-4-хлорфенил) -5- ((4-гидроксипиперидин-4-ил) метил) -1, 5-дигидро-4Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-он	2-28	(3-бром-4-хлорфенил) гидразин HCl	437, 439
Промежуточное соединение 2-258ba. 1- (3-бром-4-фторфенил) -5- ((4-гидроксипиперидин-4-ил) метил) -1, 5-дигидро-4Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-он	2-28	3-бром-4-фторфенилгидразин HCl	422, 424
Промежуточное соединение 2-256. 1- (4-фтор-3-метоксифенил) -5- ((4-гидроксипиперидин-4-ил) метил) -1, 5-дигидро-4Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-он	2-28	3-метокси-4-фторфенилгидразин HCl	373
Промежуточное соединение 2-252A. 1- (6-фторпиперидин-3-ил) -5- ((4-гидроксипиперидин-4-ил) метил) -1, 5-дигидро-4Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-он	2-28	2-фтор-5-гидразинилпиперидин HCl	344
гидроксипиперидин-4-ил) метил) -1, 5-дигидро-4Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-он			

Пример 22. Промежуточное соединение 2-922a. 1-[3-(3-Фтор-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль



Стадия 1. трет-Бутил-4-([1-[3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную баллоном с азотом, маг-

нитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали трет-бутил-4-[[1-(3-бромфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 30а, 294 мг, 0,58 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл), 3-фтор-1Н-пиразол (100 мг, 1,16 ммоль), CuI (5,7 мг, 0,03 ммоль), карбонат калия (248 мг, 1,79 ммоль) и (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамин (17 мг, 0,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100°C в атмосфере азота. После охлаждения до 25°C реакционную смесь гасили водой (10 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/этилацетатом (5:1-2:1, об./об.), с получением трет-бутил-4-([1-[3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил]метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 34%). ЖХМС: (ES) m/z 510 [M+H].

Стадия 2. 1-[3-(3-Фтор-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он, ТФУ соль.

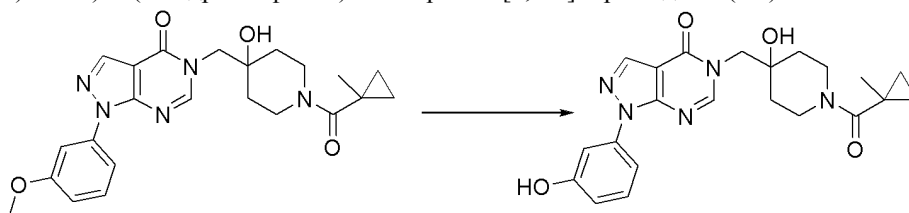
Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 2, с использованием трет-бутил-4-([1-[3-(3-фтор-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил]метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (стадия 1, 100 мг, 0,20 ммоль) в качестве исходного вещества (110 мг, > 95%). ЖХМС: (ES) m/z 410 [M+H].

Промежуточное соединение ниже синтезировали согласно общей методике, описанной выше в примере 22.

Таблица 13

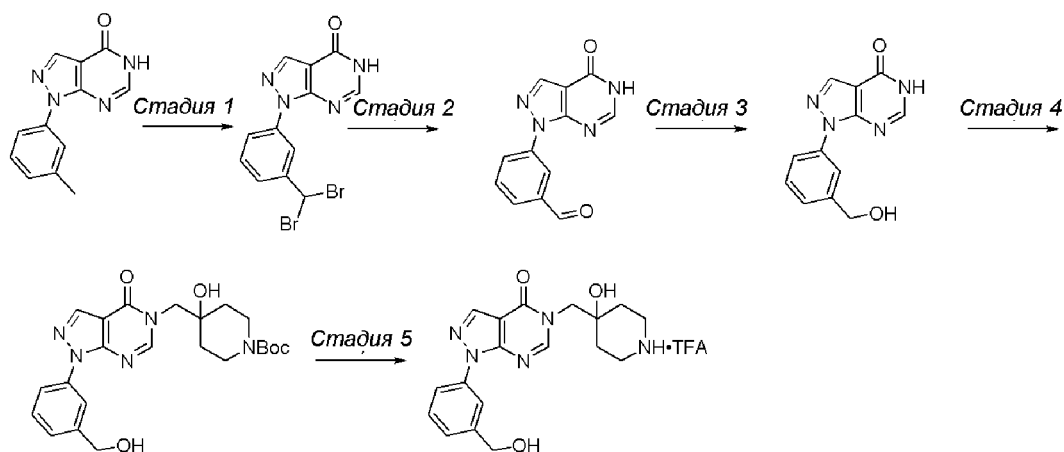
Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	ЖХМС: (ИЭР, m/z) [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 923а. 5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	Промежуточное соединение 29-ха трет-бутил-4-((1-(4-бромфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат и 4-(трифторметил)-1Н-пиразол	557

Пример 23. Промежуточное соединение 926а. 5-((4-Гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он



В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой и термометром, загружали 5-[(4-гидрокси-1-[(1-метилциклопропил)карбонил]пиперидин-4-ил)метил]-1-(3-метоксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (полученный согласно методике, описанной в примере 6, с использованием 5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-(3-метоксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она, промежуточного соединения 926аа, и 1-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты) (800 мг, 1,74 ммоль) и дихлорметана (5 мл). К реакционной смеси по каплям добавляли трехбромистый бор в дихлорметане (8,69 мл, 8,69 ммоль, 1М) при перемешивании при -50°C. После добавления полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 25°C. Реакционную смесь гасили водой (20 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл), и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 5-[(4-гидрокси-1-[(1-метилциклопропил)карбонил]пиперидин-4-ил)метил]-1-(3-гидроксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она в виде светло-желтого твердого вещества (620 мг, 84%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 424[M+H].

Пример 24. Промежуточное соединение 2-33. 1-(3-(Гидроксиметил)фенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он, соль трифторуксусной кислоты



1-(*m*-Толлил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 21, стадия 1-стадия 3, с использованием (3-метилфенил)гидразина хлористого водорода в качестве исходного вещества (7,27 г, 64%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 227 [M+H].

Стадия 1. 1-(3-(Дибромметил)фенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он.

1-(*m*-Толлил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он (500 мг, 2,21 ммоль), бензоилпероксид (268 мг, 1,05 ммоль), *N*-бромсукцинимид (473 мг, 2,66 ммоль) и четыреххлористый углерод (50 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой, магнитной мешалкой и конденсатором. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 1-(3-(дибромметил)фенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 383, 385, 387 [M+H].

Стадия 2. 3-(4-Оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)бензальдегид.

1-(3-(Дибромметил)фенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он (стадия 1, 800 мг, 2,08 ммоль), карбонат кальция (10,0 г), 1,4-диоксан (50 мл) и воду (50 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой, магнитной мешалкой и конденсатором. Полученный раствор нагревали до кипения в течение 2 ч. Твердые вещества фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 3-(4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)бензальдегида, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 241 [M+H].

Стадия 3. 1-(3-(Гидроксиметил)фенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он.

3-(4-Оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)бензальдегид (стадия 2, 500 мг, 2,08 ммоль), метанол (30 мл) и борогидрид натрия (70 мг, 1,85 ммоль, 0,89 экв.) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой, магнитной мешалкой и конденсатором. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ТСХ с дихлорметаном/метанолом (5:1 об./об.) с получением 1-(3-(гидроксиметил)фенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она (120 мг, 24%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 243 [M+H].

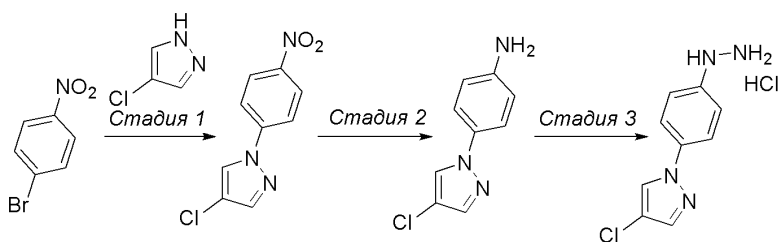
Стадия 4. трет-Бутил-4-гидрокси-4-((1-(3-(гидроксиметил)фенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 21, стадия 4, с использованием 1-(3-(гидроксиметил)фенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она (стадия 3, 300 мг, 1,24 ммоль) в качестве исходного вещества, которое затем очищали при помощи препаративной ТСХ с дихлорметаном/метанолом (20:1 об./об.) (80 мг, 14%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 456 [M+H].

Стадия 5. 1-(3-(Гидроксиметил)фенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он, соль трифторуксусной кислоты.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 21, стадия 4, с использованием трет-Бутил-4-гидрокси-4-((1-(3-(гидроксиметил)фенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата в качестве исходного вещества (стадия 4, 80 мг, 0,18 ммоль), и использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 356 [M+H].

Пример 25. Промежуточное соединение 925а. 4-Хлор-1-(4-гидразинилфенил)-1Н-пиразол, соль HCl



Стадия 1. 4-Хлор-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 4-хлор-1Н-пиразол (3 г, 29 ммоль), N,N-диметилформаид (80 мл), 1-фтор-4-нитробензол (4 г, 28,4 ммоль) и карбонат цезия (27,8 г, 85,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 110°C. После охлаждения до 23°C реакционную смесь гасили водой (150 мл). Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой (50 мл) и высушивали в сушильном шкафу с получением 4-хлор-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразола в виде светло-желтого твердого вещества (6,2 г, 96%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 224, 226 [M+H].

Стадия 2. 4-(4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)бензоламин.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 4-хлор-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол (стадия 1, 3 г, 13,4 ммоль), этанол (10 мл), воду (10 мл), железо (2,5 г, 44,8 ммоль), хлорид аммония (2,1 г, 39,3 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. После охлаждения до 23°C твердые вещества удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли водой (100 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-хлор-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразола в виде светло-желтого твердого вещества (2,0 г, 77%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 194, 196 [M+H].

Стадия 3. 4-Хлор-1-(4-гидразинилфенил)-1Н-пиразол, соль хлористоводородной кислоты.

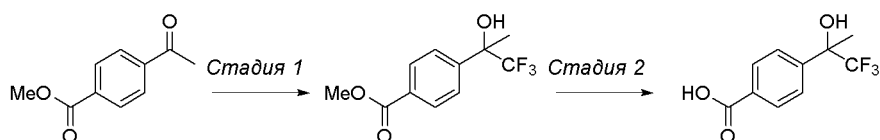
В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой и термометром, загружали 4-(4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)анилин (стадия 2, 2,0 г, 10,33 ммоль), хлористоводородную кислоту (12н., 20 мл) и этанол (10 мл). Полученный раствор охлаждали до -20°C и затем по каплям добавляли нитрит натрия (1,06 г, 15,4 ммоль) в воде (5 мл) при перемешивании при -20°C. После перемешивания смеси в течение 0,5 ч при -10°C, по порциям добавляли хлорид олова(II) (4,6 г, 20,4 ммоль) при -10°C. Полученный раствор затем перемешивали в течение еще 0,5 ч при -10°C. Твердые вещества собирали путем фильтрации и высушивали в сушильном шкафу с получением HCl соли 4-хлор-1-(4-гидразинилфенил)-1Н-пиразола (800 мг, неочищенный, 32%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 209, 211 [M+H].

Промежуточные соединения в табл. 14 были получены согласно методикам, обозначенным в примере 25.

Таблица 14

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник (Стадия 2 и Стадия 3 синтеза)	ЖХМС: (ИЭР, m/z) [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 2-1329. 4-гидразинил-1-метил-1Н-пиразол, соль HCl	1-метил-4-нитро-1Н-пиразол	113
Промежуточное соединение 2-330а 4-гидразинил-1-фенил-1Н-пиразол, соль HCl	1-фенил-4-нитро-1Н-пиразол	175
Промежуточное соединение 2-331а. 1-циклопропил-4-гидразинил-1Н-пиразол, соль HCl	1-циклопропил-4-нитро-1Н-пиразол	139

Пример 26. Промежуточное соединение 2-35. 4-(1,1,1-Трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензойная кислота

**Промежуточное соединение 2-35**

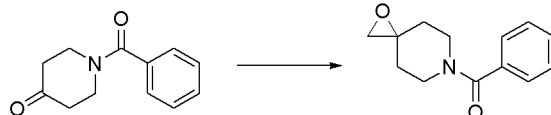
Стадия 1. Метил-4-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензоат.

Метил-4-ацетилбензоат (1,00 г, 5,61 ммоль), тетрагидрофуран (50 мл), фторид тетрабутиламмония (1,0М в тетрагидрофуране, 33 мл) и триметил(трифторметил)силан (2,40 г, 16,9 ммоль) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 250 мл при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли солевой раствор (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (15:85 об./об.), с получением метил-4-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензоата (850 мг, 53%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 249 [M+H].

Стадия 2. 4-(1,1,1-Трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензойная кислота.

Метил-4-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензоат (стадия 1, 450 мг, 1,81 ммоль), метанол (30 мл), гидроксид лития (228 мг, 5,43 ммоль) и воду (10 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C и затем концентрировали под вакуумом. Значение pH раствора доводили до 4 при помощи хлористого водорода (1,0М водный). Затем раствор экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензойной кислоты (промежуточное соединение 2-35), которую использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 233 [M-H].

Пример 27. Промежуточное соединение 2-36. Фенил(1-окса-6-азаспиро [2,5]октан-6-ил)метанон

**Промежуточное соединение 2-36**

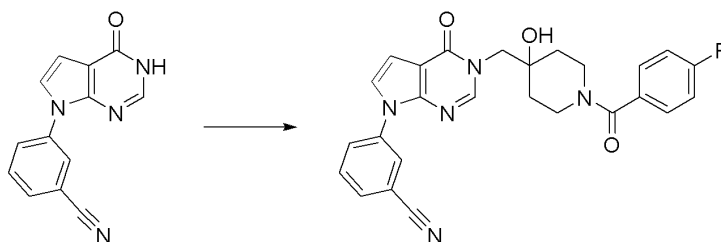
Йодид триметилсульфония (11,2 г, 51,0 ммоль), диметилсульфоксид (15 мл) и гидрид натрия (60% в минеральном масле, 157 мг, 6,54 ммоль) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли 1-бензоилпиперидин-4-он (500 мг, 2,18 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием этилацетата с получением фенил(1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метанона (промежуточное соединение 2-36, 2,00 г, 54%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 218 [M+H].

Промежуточные соединения в табл. 15 получали согласно методике, сходной с описанной в примере 27.

Таблица 15

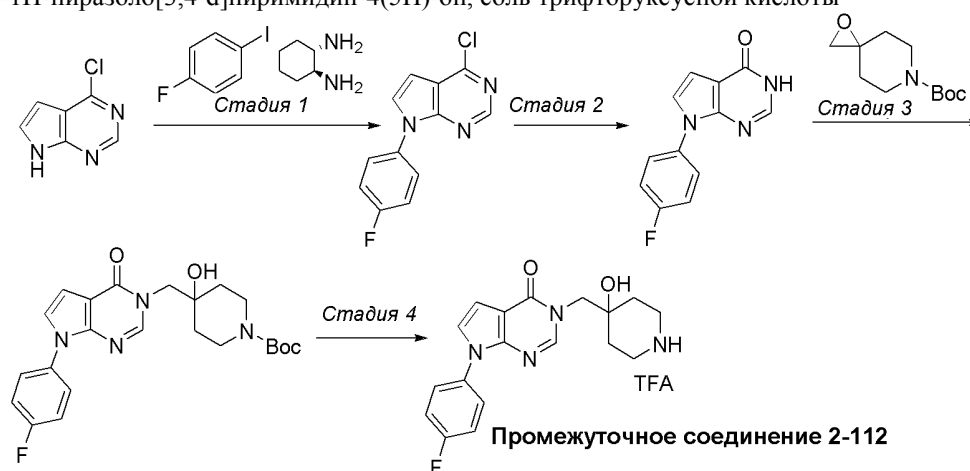
Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	ЖХМС: (ИЭР) m/z [M+H]
Промежуточное соединение 2-46. (4-Фторфенил) (1-окса-6-азаспиро [2, 5] октан-6-ил) метанон	1 (4-Фторбензоил) пиперидин-4-он	236
Промежуточное соединение 2-619а. 6-циклопропанкарбонил-1-окса-6-азаспиро [2, 5] октан	1-(циклопропанкарбонил) пиперидин-4-он	181

Пример 28. Промежуточное соединение 2-40. 3-(3-((1-(4-Фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бензонитрил



3-(4-Оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бензонитрил (полученный из пирроло[2,3-*d*]пиримидина и 3-цианофенилбороновой кислоты) (180 мг, 0,76 ммоль), (4-фторфенил)(1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метанол (промежуточное соединение 2-46, 180 мг, 0,77 ммоль), карбонат цезия (745 мг, 2,29 ммоль) и ДМФА (10 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой и конденсатором. Полученный раствор перемешивали в течение 90 мин при 80°C и затем гасили добавлением воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (4×40 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением титального соединения, которое использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 472 [M+H].

Пример 29. Промежуточное соединение 2-112. 1-(4-Фторфенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пирроло[3,4-*d*]пиримидин-4(5Н)-он, соль трифторуксусной кислоты



Стадия 1. 4-Хлор-7-(4-фторфенил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (2 г, 13,0 ммоль), 1-фтор-4-йодбензол (3,3 г, 14,9 ммоль), карбонат калия (3,58 г, 25,9 ммоль), 1,4-диоксан (40 мл), (1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диамин (300 мг, 2,63 ммоль) и йодид меди (493 мг, 2,59 ммоль). Полученный раствор перемешивали 16 ч при 110°C в масляной бане в атмосфере азота. После охлаждения до 25°C, твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:2, об./об.), с получением 4-хлор-7-(4-фторфенил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина в виде светло-желтого твердого вещества (1,0 г, 31%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 248, 250 [M+H].

Стадия 2. 7-(4-Фторфенил)-3Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4(7Н)-он.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 4-хлор-7-(4-фторфенил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (стадия 1, 800 мг, 3,23 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл, 118,0 ммоль), воду (50 мл), карбонат калия (4,2 г, 30,4 ммоль) и 1,4-дизабицикло[2,2,2]октан (727 мг, 6,48 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 80°C в масляной бане. После охлаждения до 25°C реакционную смесь гасили водой (70 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 7-(4-фторфенил)-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она в виде твердого белого вещества (700 мг, 94%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 230 [M+H].

Стадия 3. трет-Бутил-4-((7-(4-фторфенил)-4-оксо-4Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-3(7Н)-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

Титальное соединение (500 мг, 43%) получали согласно методике, описанной в примере 21, стадия 4, с использованием 7-(4-фторфенил)-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она (стадия 2, 600 мг, 2,62 ммоль) в качестве исходного вещества и его последующей очистки при помощи колоночной хроматографии с элюированием метанолом/дихлорметаном (1:20, об./об.) ЖХМС: (ИЭР) m/z 443 [M+H].

Стадия 4. 7-(4-Фторфенил)-3-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-3Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-

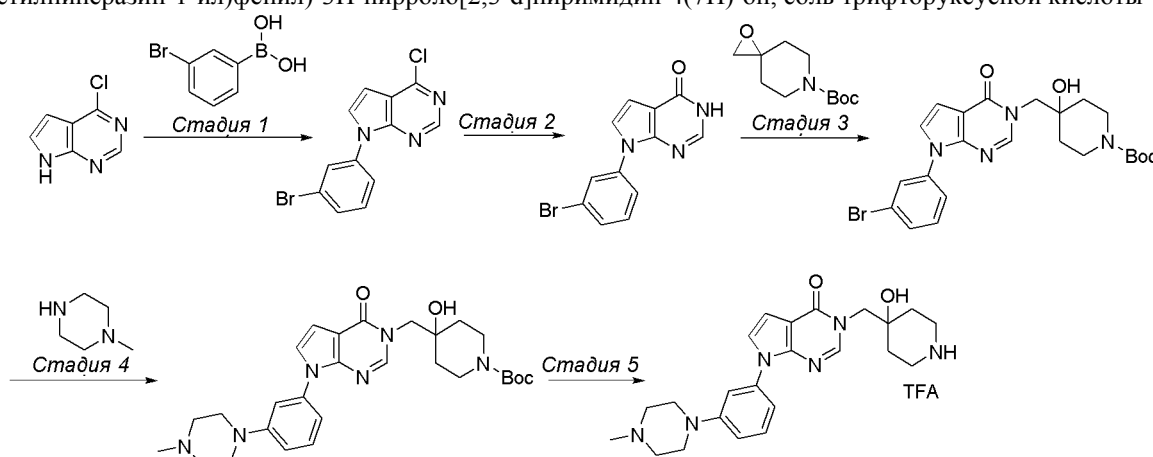
4(7H)-он, соль трифторуксусной кислоты.

Титульное соединение (470 мг, 95%) получали согласно методике, описанной в примере 21, стадия 5, с использованием трет-бутил-4-[[7-(4-фторфенил)-4-оксо-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (стадия 3, 500 мг, 1,13 ммоль) в качестве исходного вещества ЖХМС: (ИЭР) m/z 343 [M+H].

Промежуточное соединение из табл. 16 получали с использованием методики, сходной с описанной в примере 30.

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	ЖХМС: (ИЭР) m/z [M+H]
Промежуточное соединение 2-2100. 7-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин и 2-бром-5-фторпиримидин	344

Пример 31. Промежуточное соединение 2-2101. 3-((4-Гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-он, соль трифторуксусной кислоты



Стадия 1. 7-(3-Бромфенил)-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин.

В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (2,0 г, 13,0 ммоль), (3-бромфенил)бороновую кислоту (3,12 г, 15,5 ммоль), ацетат меди (708 мг, 3,90 ммоль), дихлорметан (60 мл) и пиридин (3,08 г, 38,94 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 25°C. Твердые вещества удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли водой (50 мл) и продукт экстрагировали дихлорметаном (5×40 мл). Объединенные органические слои промывали хлористоводородной кислотой (40 мл, 6 Н.), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:2, об./об.), с получением 7-(3-бромфенил)-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (2,0 г, 50%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 308, 310, 312 [M+H].

Стадия 2. 7-(3-Бромфенил)-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-он.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 7-(3-бромфенил)-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (стадия 1, 800 мг, 2,59 ммоль), 1,4-диазабисцикло[2,2,2]октан (581 мг, 5,18 ммоль), карбонат калия (3,37 г, 24,4 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл) и воду (40 мл). Полученный раствор перемешивали 16 ч при 100°C в масляной бане. После охлаждения до 25°C, реакционную смесь разбавляли водой (50 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (9:1, об./об.), с получением 7-(3-бромфенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она (600 мг, 80%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 290, 292 [M+H].

Стадия 3. трет-Бутил-4-((7-(3-бромфенил)-4-оксо-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-3(7H)-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 7-(3-бромфенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (300 мг, 1,03 ммоль), трет-бутил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилат (264 мг, 1,24 ммоль), карбонат цезия (стадия 2, 1,01 г, 3,10 ммоль) и N,N-диметилформаид (20 мл). Раствор перемешивали в течение 2 ч при 80°C в масляной бане. После охлаждения до 25°C, реакционную смесь гасили водой (50 мл).

Продукт экстрагировали этилацетатом (5×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-[[7-(3-бромфенил)-4-оксо-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (230 мг). ЖХМС: (ИЭР) m/z 503, 505 [M+H].

Стадия 4. трет-Бутил-4-гидрокси-4-((7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-4-оксо-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-3(7Н)-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали трет-бутил-4-[[7-(3-бромфенил)-4-оксо-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (стадия 3, 170 мг, 0,34 ммоль), 1-метилпиперазин (44,3 мг, 0,44 ммоль), карбонат цезия (332,5 мг, 1,02 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл), аддукт трис(добензилиденацетон)дипалладия-хлороформа (35,2 мг, 0,03 ммоль) и (+/-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (21 мг, 0,03 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 110°C в масляной бане в атмосфере азота. После охлаждения до 25°C, твердые вещества удаляли путем фильтрации и фильтрат разбавляли водой (100 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (10:1, об./об.), с получением трет-бутил-4-гидрокси-4-[[7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-4-оксо-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 57%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 523 [M+H].

Стадия 5. 3-((4-Гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7Н)-он, ТФУ соль.

В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали трет-бутил-4-гидрокси-4-[[7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-4-оксо-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилат (стадия 4, 100 мг, 0,19 ммоль), дихлорметан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением ТФУ соли 3-[[4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-7-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она (130 мг, > 95%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 423 [M+H].

Промежуточные соединения в табл. 17 получали с использованием методики, сходной с описанной в примере 31, и выделяли в виде солей ТФУ.

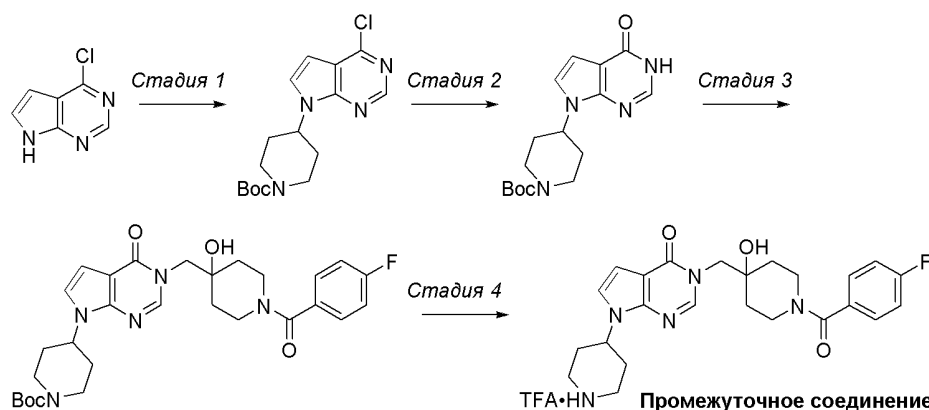
Таблица 17

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	ЖХМС: (ИЭР) m/z [M+H]
Промежуточное соединение 2-2102: 7-(4-фторфенил)-3-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-6-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	4-хлор-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и (4-Фторфенил)бороновая кислота. Синтез не включает стадию 4	357
Промежуточное соединение 2-2103: 3-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-(3-морфолинофенил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин, 3-бромбороновая кислота и морфолин	410
Промежуточное соединение 2-2105: 3-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-(4-морфолинофенил)-3,7-дигидро-	4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин, 4-бромбороновая кислота и морфолин	410

4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он		
Промежуточное соединение 872а. 3-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-(3-(пиперидин-1-илметил)фенил)-3Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4(7Н)-он	4-хлор-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин и (3-формилфенил) бороновая кислота.*	422
Промежуточное соединение 2-2105: 7-(4-фтор-3-(пиперидин-1-илметил)фенил)-3-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-он	4-хлор-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин и (3-формил-4-фторфенил) бороновая кислота.*	440

*Введение пиперидина осуществляли в условиях восстановительного аминирования, когда раствор 3-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бензальдегида промежуточного соединения (600 мг, 2,33 ммоль), пиперидина (198 мг, 2,33 ммоль), дихлорметана (50 мл) и ледяной уксусной кислоты (0,2 мл) подвергали воздействию цианоборогидрида натрия (294 мг, 4,68 ммоль) при 0°C.

Пример 32. Промежуточное соединение 2-47. 3-((1-(4-Фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-(пиперидин-4-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, соль трифторуксусной кислоты



Стадия 1. трет-Бутил-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (2,00 г, 13,0 ммоль), трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (7,80 г, 38,8 ммоль), трифенилфосфин (4,52 г, 17,2 ммоль) и тетрагидрофуран (120 мл) добавляли в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 500 мл, оборудованную азотопроводящей трубкой и магнитной мешалкой. Затем по каплям добавляли раствор диэтилазодикарбоксилата (6,80 г, 39,1 ммоль) в толуоле (30 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием этилацетата/петролейного эфира (1:1 об./об.) с получением трет-бутил-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,50 г, 57%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 337 [M+H].

Стадия 2. трет-Бутил-4-(4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

трет-Бутил-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 1, 2,50 г, 7,42 ммоль), DABCO (1,70 г, 15,2 ммоль), карбонат калия (10,2 г, 73,8 ммоль), 1,4 диоксан (80 мл) и воду (40 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой и конденсатором. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 60°C, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием дихлорметана/метанола (10/1 об./об.) с получением трет-бутил-4-(4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,30 г, 55%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 319 [M+H].

Стадия 3. трет-Бутил-4-(3-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

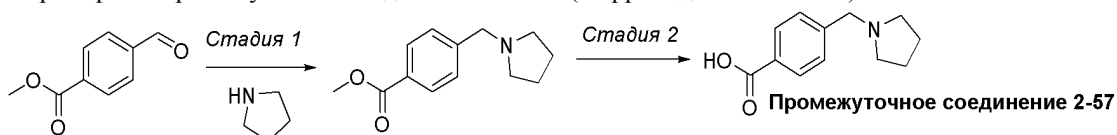
трет-Бутил-4-(4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 2, 600 мг, 1,88 ммоль), (4-фторфенил)(1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метанол (промежуточное соединение 2-46, 300 мг, 1,28 ммоль), карбонат цезия (1,25 г, 3,83 ммоль) и ДМФА (50 мл) добавляли в

круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой и конденсатором. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80°C и затем гасили добавлением воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (4×50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи препаративной ТСХ с метанолом/дихлорметаном (1:20 об./об.) с получением трет-бутил-4-(3-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (600 мг, 58%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 554 [M+H].

Стадия 4. 3-((1-(4-Фторбензоил)-4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-7-(пиперидин-4-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, соль трифторуксусной кислоты.

трет-Бутил-4-(3-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 3, 600 мг, 1,08 ммоль), дихлорметан (30 мл) и трифторуксусную кислоту (6 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем концентрировали под пониженным давлением с получением 3-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-7-(пиперидин-4-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она, соли трифторуксусной кислоты (промежуточное соединение 2-47), которую использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 454 [M+H].

Пример 33. Промежуточное соединение 2-57. 4-(Пирролидин-1-илметил)бензойная кислота



Стадия 1. Метил-4-(пирролидин-1-илметил)бензоат.

В круглодонную колбу вместимостью 250 мл загружали метил-3-формилбензоат (1 г, 6,09 ммоль), пирролидин (433 мг, 6,09 ммоль) и хлороформ (100 мл). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Борогидрид натрия (70 мг, 1,85 ммоль) и уксусную кислоту (5 мл) добавляли в смесь при 0°C. Полученный раствор перемешивали 16 ч при 23°C. pH раствора доводили до 8 с использованием раствора бикарбоната натрия (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:4 об./об.), с получением метил-4-(пирролидин-1-илметил)бензоата (500 мг, 37%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: (ИЭР) m/z 220 [M+H].

Стадия 2. 3-(Пирролидин-1-илметил)бензойная кислота.

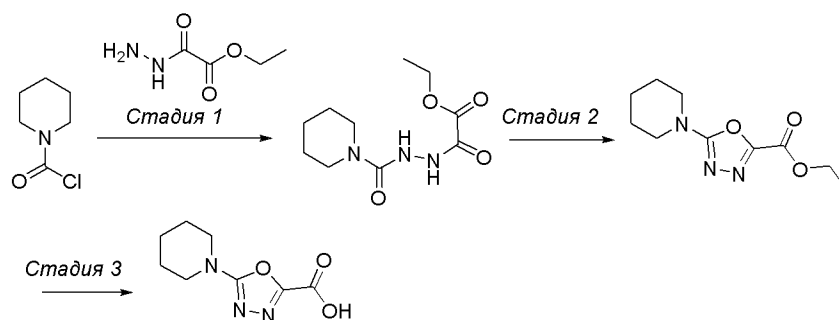
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали метил-3-(пирролидин-1-илметил)бензоат (500 мг, 2,28 ммоль), метанол (20 мл), гидроксид лития (274 мг, 11,44 ммоль) и воду (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 40°C. pH раствора доводили до 6 с использованием хлористоводородной кислоты (6,0M). Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали этилацетатом (3×20 мл) и высушивали в сушильном шкафу с получением 4-(пирролидин-1-илметил)бензойной кислоты в виде твердого белого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки (промежуточное соединение 2-57, 650 мг, > 95%). ЖХМС (ИЭР) m/z 206 [M+H].

Промежуточные соединения в табл. 18 были синтезированы согласно приведенным выше методикам.

Таблица 18

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H].
Промежуточное соединение 2-58. 4-(морфолинометил) бензойная кислота	метил 3-формилбензоат и морфолин	222
Промежуточное соединение 2-176. 4-[(6-фторпиримидин-2-ил)амино]циклогексан-1-карбоновая кислота	этил-4-оксоциклогексан-1-карбоксилат и 6-фторпиримидин-2-амин	239

Пример 34. Промежуточное соединение 2-59. 5-(Пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 2-59

Стадия 1. Этил-2-оксо-2-(2-(пиперидин-1-карбонил)гидразинил)ацетат.

В круглодонную колбу вместимостью 25 мл загружали пиперидин-1-карбонилхлорид (178 мг, 1,21 ммоль), этил(гидразинкарбонил)формиат (132 мг, 1,00 ммоль), триэтиламин (152 мг, 1,50 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл). Полученный раствор перемешивали 16 ч при 60°C. Реакционную смесь затем гасили добавлением 20 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (от 5:1 до 20:1 об./об.), с получением этил-2-оксо-2-(2-(пиперидин-1-карбонилгидразинил)ацетата (200 мг, 82%) в виде твердого белого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z 244 [M+H].

Стадия 2. Этил-5-(пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 25 мл загружали 2-оксо-2-(2-(пиперидин-1-карбонилгидразинил)ацетат (стадия 1, 100 мг, 0,41 ммоль), 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (78 мг, 0,41 ммоль), триэтиламин (50 мг, 0,49 ммоль) и дихлорметан (15 мл). Полученный раствор перемешивали 16 ч при 23°C. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (от 2:1 до 10:1 об./об.), с получением этил-5-(пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества (80 мг, 87%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 226 [M+H].

Стадия 3. 5-(Пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоновая кислота.

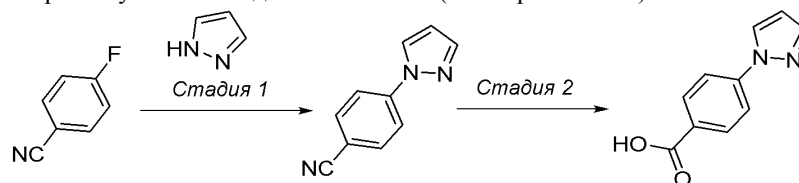
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл загружали этил-5-(пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат (стадия 2, 80 мг, 0,35 ммоль), гидроксид лития (17 мг, 0,70 ммоль), воду (5 мл) и тетрагидрофуран (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 23°C. pH раствора довели до 5-6 с использованием хлористоводородной кислоты (6,0M). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 5-(пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 2-59, 60 мг, 87%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z 198 [M+H].

Промежуточное соединение из табл. 19 ниже синтезировали согласно приведенным выше методикам, начиная с хлорида, описанного в табл. 19.

Таблица 19

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	MS (ИЭР, m/z) [M+H].
Промежуточное соединение 2-76. 5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоновая кислота	циклопропанкарбонилхлорид	155

Пример 35. Промежуточное соединение 2-60. 4-(1H-пиразол-1-ил)бензойная кислота



Промежуточное соединение 2-60

Стадия 1. 4-(1H-Пиразол-1-ил)бензонитрил.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали 4-фторбензонитрил (2 г, 16,51 ммоль), кар-

бонат цезия (16 г, 49,11 ммоль), N,N-диметилформамид (20 мл) и 1H-пиразол (2,24 г, 32,90 ммоль). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Твердые вещества удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (от 1:10 до 1:4 об./об.), с получением 4-(1H-пиразол-1-ил)бензонитрила в виде желтого масла (1,3 г, 47%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 170 [M+H].

Стадия 2. 4-(1H-пиразол-1-ил)бензойная кислота.

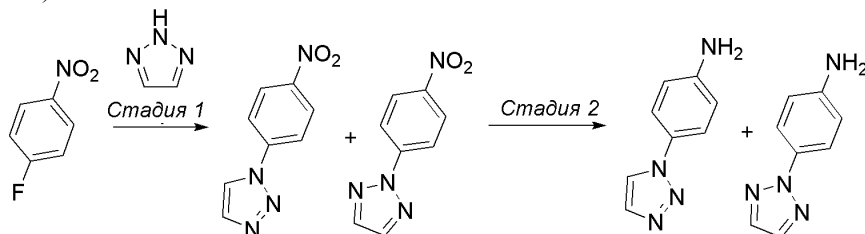
В круглодонную колбу вместимостью 250 мл загружали 4-(1H-пиразол-1-ил)бензонитрил (стадия 1, 2 г, 11,82 ммоль), этанол (40 мл), воду (40 мл) и гидроксид натрия (705 мг, 17,63 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 105°C 16 ч и затем концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). pH водной фазы доводили до 5 с использованием хлористоводородной кислоты (6,0M). Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой (10 мл) и высушивали в сушильном шкафу с получением 4-(1H-пиразол-1-ил)бензойной кислоты в виде светло-желтого твердого вещества (промежуточное соединение 2-60, 1 г, 45%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 189 [M+H].

Промежуточные соединения в табл. 20 получали согласно методике, описанной в примере 35.

Таблица 20

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H]
Промежуточные соединения 862a и 862b. Трет-бутил-2-(4-(метоксикарбонил) фенил) пирроло [3, 4-с] пиразол-5 (2H, 4H, 6H) - карбоксилат и трет-бутил-1-(4-(метоксикарбонил) фенил) пирроло [3, 4-с] пиразол-5 (1H, 4H, 6H) - карбоксилат	Метил-4-фторбензоат и трет-бутил-1H, 4H, 5H, 6H-пирроло [3, 4-с] пиразол-5-карбоксилат	344
Промежуточные соединения 2-238a. 4-(4-циано-1H-пиразол-1-ил) бензойная кислота	этил-4-бромбензоат и 1H-пиразол-4-карбонитрил	214
Промежуточные соединения 2-880. (S)-4-(3-Гидроксипирролидин-1-ил) бензойная кислота	Этил-4-фторбензоат и (S)-пирролидин-3-ол	208
Промежуточные соединения 2-60a и 2-60b. 4-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) бензойная кислота и 4-(1H-1, 2, 3-триазол-1-ил) бензойная кислота	4-фторбензонитрил и 1, 2, 3-триазол	188 [M-H]

Пример 36. Промежуточное соединение 2-336aa. 4-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)бензоламин и 4-(1H-1,2,3-триазол-2-ил)бензоламин



Стадия 1. 1-(4-Нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол и 2-(4-нитрофенил)-2H-1,2,3-триазол.

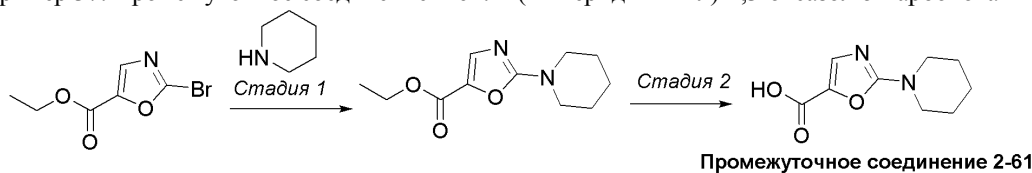
В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл загружали 2H-1,2,3-триазол (1,061 г, 15,4 ммоль), N,N-диметилформамид (60 мл), 1-фтор-4-нитробензол (2 г, 14,2 ммоль) и K₂CO₃ (5,87 г, 42,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 110°C в масляной бане и охлаждали до 25°C. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (5×30 мл). Объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением смеси 1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола и 2-(4-нитрофенил)-2H-1,2,3-

триазола (1:3) (1,6 г, 59%) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС: (ИЭР) m/z 191 [M+H]. *Колонка: силикагель. Подвижная фаза А: этилацетат/подвижная фаза В: петролейный эфир. Градиент: от 10% В до 50% В за 35 мин. Детектор: 254 нм.

Стадия 2. 4-(1Н-1,2,3-Триазол-1-ил)бензоламин и 4-(1Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензоламин.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали смесь 1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,3-триазола и 2-(4-нитрофенил)-2Н-1,2,3-триазола (стадия 1, 1 г, 5,26 ммоль), этанол (30 мл), воду (30 мл), Fe (1,5 г, 26,8 ммоль), хлорид аммония (832 мг, 15,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 80°C в масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до 23°C и твердые вещества удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали под вакуумом и осадок разбавляли водой (30 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (5×30 мл). Объединенные органические слои концентрировали под вакуумом с получением смеси 4-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензоламина и 4-(1Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензоламина (800 мг, 94%) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС: (ИЭР) m/z 161 [M+H].

Пример 37. Промежуточное соединение 2-61. 2-(Пиперидин-1-ил)-1,3-оксазол-5-карбоновая кислота



Стадия 1. Этил-2-(пиперидин-1-ил)-1,3-оксазол-5-карбоксилат.

В пробирку для микроволнового реактора вместимостью 5 мл загружали этил-2-бром-1,3-оксазол-5-карбоксилат (500 мг, 2,27 ммоль), пиперидин (219 мг, 2,57 ммоль) и (трифторметил)бензол (2 мл). Конечную реакционную смесь подвергали микроволновому облучению в течение 30 мин при 150°C. Полученный раствор охлаждали до 23°C и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:1 об./об.), с получением этил-2-(пиперидин-1-ил)-1,3-оксазол-5-карбоксилата в виде твердого белого вещества (400 мг, 78%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 225 [M+H].

Стадия 2. 2-(Пиперидин-1-ил)-1,3-оксазол-5-карбоновая кислота.

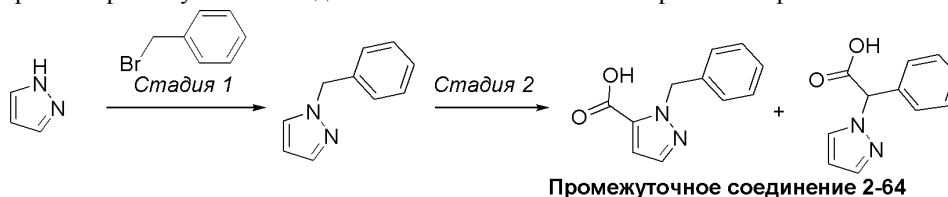
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали этил-2-(пиперидин-1-ил)-1,3-оксазол-5-карбоксилат (стадия 1, 400 мг, 1,78 ммоль), гидроксид лития (129 мг, 5,39 ммоль), метанол (15 мл) и воду (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 55°C. Полученный раствор разбавляли 30 мл воды, и pH доводили до 5-6 с использованием хлористоводородной кислоты (6,0M). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-(пиперидин-1-ил)-1,3-оксазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 2-61, 350 мг, 99%) в виде светло-желтого масла, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 197 [M+H].

Промежуточные соединения в табл. 21 ниже были синтезированы согласно методикам, приведенным выше.

Таблица 21

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H].
Промежуточное соединение 2-62. 4-(морфолинометил) бензойная кислота	метил-2-бром-1,3-оксазол-5-карбоксилат и морфолин	199
Промежуточное соединение 2-165. 2-(4-Гидроксипиперидин-1-ил) оксазол-5-карбоновая кислота	метил-2-бром-1,3-оксазол-5-карбоксилат и 4-гидроксипиперидин	213
Промежуточное соединение 2-117. 2-(4-Метилпиперазин-1-ил) оксазол-5-карбоновая кислота	метил-2-бром-1,3-оксазол-5-карбоксилат и 1-метилпиперазин	212
Промежуточное соединение 2-881. 2-(Циклопропиламино)-1,3-оксазол-5-карбоновая кислота	метил-2-бром-1,3-оксазол-5-карбоксилат и циклопропиламин	167

Пример 37а. Промежуточное соединение 2-64. 1-Бензил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота



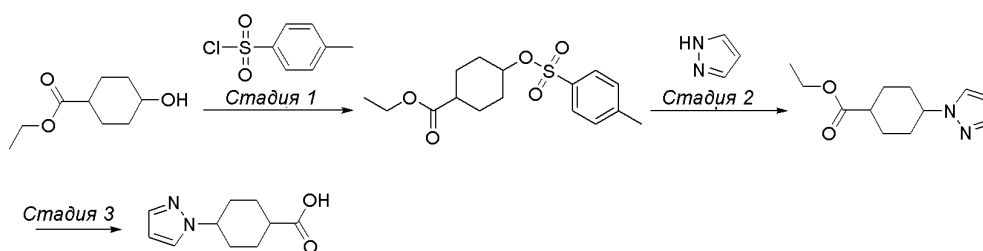
Стадия 1. 1-Бензил-1Н-пиразол.

В круглодонную колбу вместимостью 250 мл загружали 1Н-пиразол (1 г, 14,69 ммоль), гидроксид калия (1,2 г, 21,39 ммоль), карбонат калия (3 г, 21,71 ммоль), бромид тетрабутиламмония (7 г, 21,71 ммоль), ксилол (50 мл) и (бромметил)бензол (2,5 г, 14,62 ммоль). Полученную смесь перемешивали 16 ч при 23°C. Реакционную смесь затем гасили добавлением 150 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×80 мл) и промывали 200 мл воды. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:3 об./об.), с получением 1-бензил-1Н-пиразола в виде светло-желтого твердого вещества (1,3 г, 56%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 159 [M+H].

Стадия 2. 1-Бензил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную баллоном с азотом и термометром, загружали 1-бензил-1Н-пиразол (стадия 1, 400 мг, 2,53 ммоль) и тетрагидрофуран (25 мл). К реакционной смеси добавляли н-бутиллитий (2,5 мл, 1,0 ммоль) при -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, при -78°C в бане с сухим льдом, после чего смесь газировали углекислым газом. Полученный раствор перемешивали в течение еще 1 ч при -78°C в бане с сухим льдом и затем гасили добавлением 30 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-бензил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (включая побочный продукт: 2-фенил-2-(1Н-пиразол-1-ил)уксусная кислота) в виде белого масла, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки (промежуточное соединение 2-64, 150 мг, 29%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 203 [M+H].

Пример 38. Промежуточное соединение 2-71. 4-(1Н-Пиразол-1-ил)циклогексанкарбоновая кислота ил)циклогексанкарбоновая кислота



Промежуточное соединение 2-71

Стадия 1. Этил-4-(тозилокси)циклогексанкарбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 250 мл загружали этил-4-гидроксициклогексан-1-карбоксилат (3 г, 17,42 ммоль), 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (5 г, 26,23 ммоль), дихлорметан (50 мл) и триэтиламин (5,28 г, 52,18 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 23°C. Реакционную смесь затем гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл), и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:10 об./об.), с получением этил-4-(тозилокси)циклогексанкарбоксилата в виде твердого желтого вещества (2,7 г, 47%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 327 [M+H].

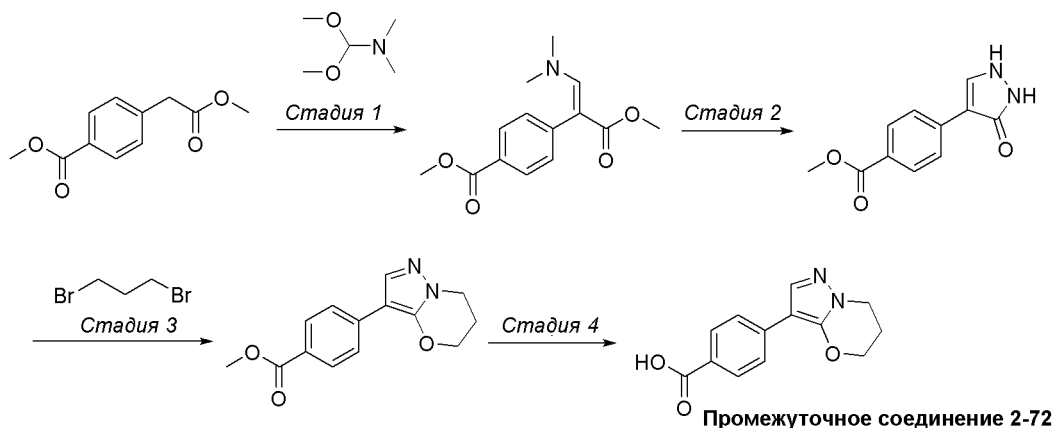
Стадия 2. Этил-4-(1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали этил-4-(тозилокси)циклогексанкарбоксилат (стадия 1, 2 г, 6,13 ммоль), 1H-пиразол (626 мг, 9,20 ммоль), N,N-диметилформамид (60 мл) и карбонат цезия (6 г, 18,42 ммоль). Полученный раствор перемешивали 16 ч при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь затем гасили добавлением воды (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:1 об./об.), с получением этил-4-(1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата в виде твердого желтого вещества (400 мг, 29%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 223 [M+H].

Стадия 3. 4-(1H-Пиразол-1-ил)циклогексанкарбоновая кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 8, стадия 2, с использованием этил-4-(1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата (100 мг, 0,45 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-71, 40 мг, 46%), которое использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 195 [M+H].

Пример 39. Промежуточное соединение 2-72. 4-(3,4-Дигидро-2H-пирроло[2,1-b][1,3]оксазин-8-ил)бензойная кислота



Промежуточное соединение 2-72

Стадия 1. Метил-4-(1-(диметиламино)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензоат.

В круглодонную колбу вместимостью 50 мл загружали метил-4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензоат (1 г, 4,80 ммоль), (диметоксиметил)диметиламин (571 мг, 4,79 ммоль) и N,N-диметилформамид (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 60°C. После охлаждения до 23°C реакционную смесь гасили водой (30 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:1 об./об.), с получением метил-4-(1-(диметиламино)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензоата в виде твердого желтого вещества (800 мг, 63%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 264 [M+H].

Стадия 2. Метил-4-(5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)бензоат.

В круглодонную колбу вместимостью 50 мл загружали метил-4-(1-(диметиламино)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензоат (стадия 1, 800 мг, 3,04 ммоль), гидразингидрохлорид (310 мг, 4,56 ммоль),

триэтиламин (921 мг, 9,10 ммоль) и этанол (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 90°C и охлаждали до 23°C, после чего раствор концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (10:1 об./об.), с получением метил-4-(5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразоло-4-ил)бензоата в виде твердого желтого вещества (520 мг, 78%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 219 [M+H].

Стадия 3. Метил-4-(6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-ил)бензоат.

В круглодонную колбу вместимостью 50 мл загружали метил-4-(5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразоло-4-ил)бензоат (стадия 2, 250 мг, 1,15 ммоль), 1,3-дибромпропан (232 мг, 1,15 ммоль), карбонат цезия (1,12 г, 3,44 ммоль) и ДМФА (15 мл). Полученный раствор перемешивали 16 ч при 80°C. Смесь оставляли для охлаждения до 23°C и затем гасили водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (20:1 об./об.), с получением метил-4-(6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-ил)бензоата в виде твердого желтого вещества (100 мг, 34%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 259 [M+H].

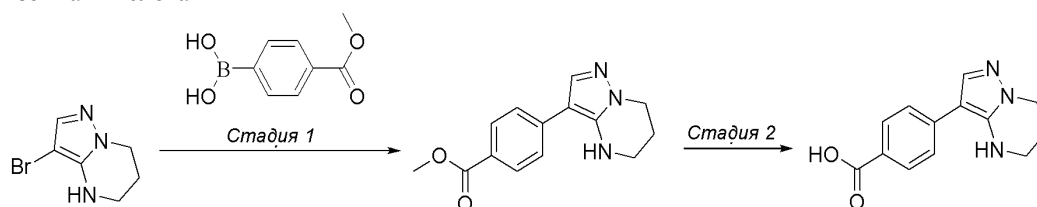
Стадия 4. 4-(3,4-Дигидро-2H-пирроло[2,1-b][1,3]оксазин-8-ил)бензойная кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 8, стадия 2, с использованием метил-4-(6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-ил)бензоата (стадия 3, 100 мг, 0,39 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-72, 80 мг, 85%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 245 [M+H].

Промежуточное соединение из табл. 22 ниже было синтезировано согласно методикам, приведенным выше.

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H]
Промежуточное соединение 2-73. 4-(2,3-Дигидропиразоло[5,1-b]оксазол-7-ил)бензойная кислота	метил-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-бензоат	231

Пример 40. Промежуточное соединение 2-74. 4-(4,5,6,7-Тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)бензойная кислота



Промежуточное соединение 2-74

Стадия 1. Метил-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)бензоат.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную баллоном с азотом, загружали [4-(метоксикарбонил)фенил]бороновую кислоту (400 мг, 2,22 ммоль), 3-бром-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиримидин (300 мг, 1,48 ммоль), карбонат калия (946,7 мг, 4,46 ммоль), толуол (20 мл), аддукт трис(дибензилиденацетон)дипалладия-хлороформата (136 мг, 0,15 ммоль), дициклогексил(2',6'-диметоксифенил-2-ил) фосфин (61 мг, 0,15 ммоль) и фторид цезия (22,6 мг, 0,15 ммоль). Полученный раствор перемешивали 16 ч при 120°C в масляной бане. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до 23°C и твердые вещества фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (3:2 об./об.), с получением метил-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)бензоата в виде твердого желтого вещества (160 мг, 42%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 258 [M+H].

Стадия 2. 4-(4,5,6,7-Тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)бензойная кислота.

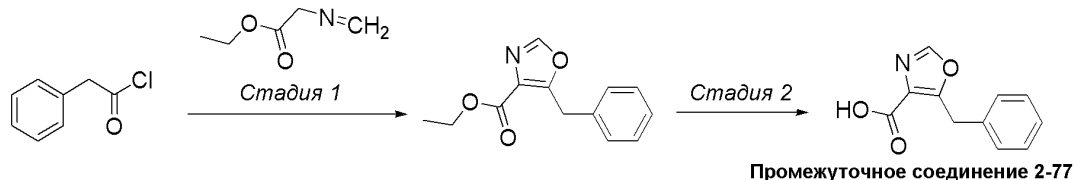
Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием метил-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)бензоата (стадия 1, 120 мг, 0,47 ммоль) в качестве исходного вещества, которое очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (20:1 об./об.) (промежуточное соединение 2-74, 80 мг, 71%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 244 [M+H].

Промежуточное соединение в табл. 23 ниже было синтезировано согласно методикам, приведенным выше. 3-Бром-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиримидин (40 мг, 0,20 ммоль) алкилировали, после чего следовали методикам, описанным выше, с использованием йодметана (28 мг, 0,20 ммоль) в ДМФА (10 мл) в присутствии NaH (9 мг, 0,23 ммоль).

Таблица 23

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H].
Промежуточное соединение 2-75. 4-(4-Метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)бензойная кислота	3-бром-4Н, 5Н, 6Н, 7Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин и [4-(метоксикарбонил)фенил]бороновая кислота	231

Пример 41. Промежуточное соединение 2-77. 5-Бензилоксазол-4-карбоновая кислота



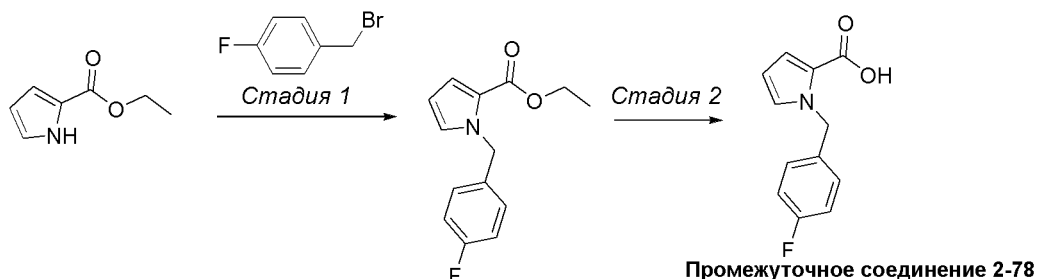
Стадия 1. Этил-5-бензилоксазол-4-карбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали 2-фенилацетилхлорид (0,500 г, 3,23 ммоль), этил-2-(метиленамино)ацетат (0,366 г, 3,18 ммоль), 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,492 г, 3,23 ммоль), тетрагидрофуран (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 23°C и затем разбавляли водой (30 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением этил-5-бензилоксазол-4-карбоксилата (0,070 г, 9%) в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 232 [M+H].

Стадия 2. 5-Бензилоксазол-4-карбоновая кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием 5-бензилоксазол-4-карбоксилата (стадия 1, 0,070 г, 0,30 ммоль) в качестве исходного вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии без дальнейшей очистки (промежуточное соединение 2-77, 0,060 г, 49%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 204 [M+H].

Пример 42. Промежуточное соединение 2-78. 1-[(4-Фторфенил)метил]-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота



Стадия 1. Этил-1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-пиррол-2-карбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали этил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (617 мг, 4,43 ммоль), 1-(бромметил)-4-фторбензол (1,0 г, 5,29 ммоль), карбонат цезия (4,3 г, 13,20 ммоль) и N,N-диметилформамид (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 60°C в масляной бане. После охлаждения до 23°C, реакцию смесь гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:10 об./об.), с получением этил-1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-пиррол-2-карбоксилата (1,04 г, 95%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 248 [M+H].

Стадия 2. 1-[(4-Фторфенил)метил]-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота.

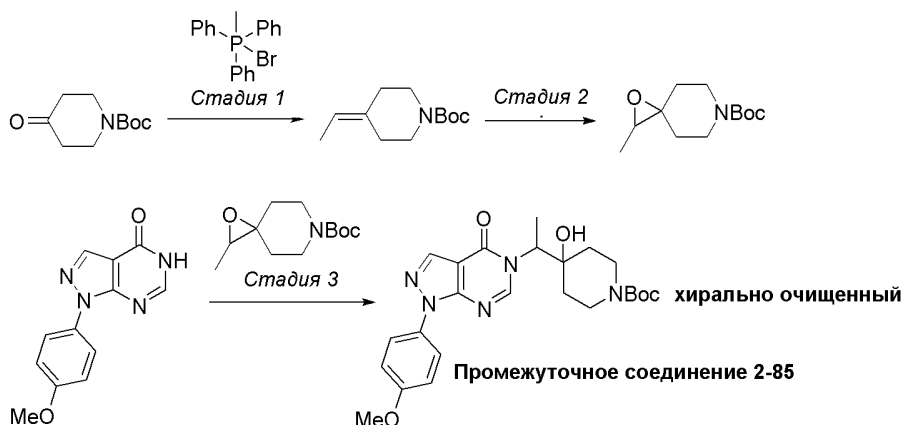
Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 8, стадия 2, с использованием этил-1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-пиррол-2-карбоксилата (стадия 1, 1,04 г, 4,21 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-78, 300 мг, 33%), которое использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z 220 [M+H].

Таблица 23а. Промежуточные соединения в табл. 23а ниже также были синтезированы согласно методикам, описанным выше.

Таблица 23а

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z [M+H])
Промежуточное соединение 2-79. 1-(2,6-Дифторбензил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота	этил-1Н-пиррол-2-карбоксилат и 1-(бромметил)-2,6-дифторбензол	238
Промежуточное соединение 2-80. 1-[(3-фторфенил)метил]-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота	этил-1Н-пиррол-2-карбоксилат и 1-(бромметил)-3-фторбензол	220
Промежуточное соединение 2-81. 1-(2-фторбензил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота	этил-1Н-пиррол-2-карбоксилат и 1-(бромметил)-2-фторбензол	220
Промежуточное соединение 2-143. 1-(2-фторбензил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота	этил-1Н-пиррол-2-карбоксилат и 1-(бромметил)-2-фторбензол	220

Пример 43. Промежуточное соединение 2-85. трет-Бутил-4-гидрокси-4-[(1S)-1-[1-(4-метоксифенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]этил]пиперидин-1-карбоксилат



Стадия 1. трет-Бутил-4-этилиденпиперидин-1-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную баллоном, наполненным азотом, загружали бром(этил)трифенил-5-фосфан (9,3 г, 25,05 ммоль) и тетрагидрофуран (100 мл). К реакционной смеси добавляли н-бутиллитий (2,5М в гексане, 11 мл, 27,5 ммоль) по каплям при перемешивании при -78°C в течение 1 ч перед добавлением трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5 г, 25,09 ммоль) в виде раствора в тетрагидрофуране (20 мл) при -20°C . Перемешивание продолжали в течение еще 1 ч при -20°C , после чего гасили водой (30 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (5×50 мл). Объединенные органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:9 об./об.), с получением трет-бутил-4-этилиденпиперидин-1-карбоксилата (4,2 г, 79%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z 212 [M+H].

Стадия 2. трет-Бутил-2-метил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 250 мл загружали трет-бутил-4-этилиденпиперидин-1-карбоксилат (стадия 1, 4,2 г, 19,88 ммоль), 3-хлорпероксибензойную кислоту (5,16 г, 29,9 ммоль) и дихлорметан (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и гасили насыщенным водным раствором сульфита натрия (10 мл). pH доводили до 7 с использованием бикарбоната натрия (6М) и продукт экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (от 1:10 до 1:5 об./об.), с получением трет-бутил-2-метил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилата (3,8 г, 84%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС (ИЭР) m/z 228 [M+H].

Стадия 3. трет-Бутил-4-гидрокси-4-(1-(1-(4-метоксифенил)-4-оксо-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5(4Н)-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилат.

Титульное соединение получали согласно методикам, описанным в примере 28, с использованием 1-(4-метоксифенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (полученного согласно методике, описанной в примере 21, стадия 3, с использованием п-метоксигидразингидрохлорида в качестве исходного вещества, 2,3 г, 9,49 ммоль) и трет-бутил-2-метил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилата (стадия 2, 2,6 г, 11,44 ммоль), и затем очистки при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:1 об./об.) (3,8 г, 81%) ЖХМС (ИЭР) m/z 470 [M+H]. Рацемический продукт (трет-бутил-4-гидрокси-4-(1-(1-(4-метоксифенил)-4-оксо-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5(4Н)-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилат (2,25 г) подвергали дальнейшей очистке при помощи преп-SFC* с получением 1-трет-бутил-4-гидрокси-4-[(1S)-1-[1-(4-метоксифенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]этил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2-85, 629,1 мг, время удержания: 2,02 мин., 14,3%, стереохимия не подтверждена) в виде твердого белого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,95-1,19 (m, 1H), 1,20-1,44 (m, 13H), 1,45-1,71 (m, 2H), 2,79-3,15 (m, 2H), 3,50-3,81 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,85-5,10 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,11 (s, 1H), 7,00-7,18 (m, 2H), 7,81-8,00 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,39 (s, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z 470 [M+H].

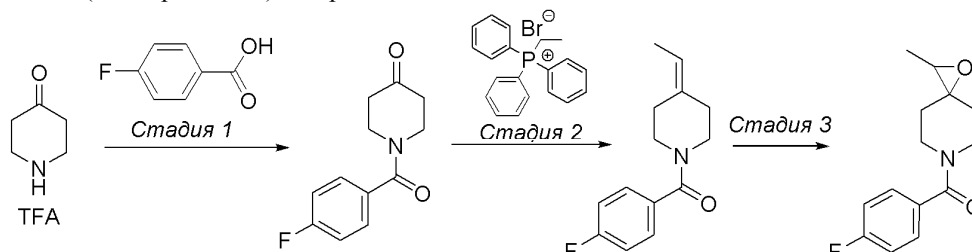
1-трет-Бутил-4-гидрокси-4-[(1S)-1-[1-(4-метоксифенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]этил]-1[3],3-оксазокан-2-он (промежуточное соединение 2-85, 614 мг, 14%) в виде твердого белого вещества, время удержания: 1,46 мин, стереохимия не подтверждена). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,92-1,11 (m, 1H), 1,17-1,44 (m, 13H), 1,50-1,75 (m, 2H), 2,80-3,18 (m, 2H), 3,45-3,80 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,85-5,02 (m, 1H), 5,11 (brs, 1H), 6,92-7,22 (m, 2H), 7,75-8,05 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,39 (s, 1H). МС (ИЭР, m/z) 470 [M+H]⁺. *SFC-колонка: CHIRALCEL OJ-3, 4,6×50 мм, 3 мкм. Подвижная фаза А 0,1% водный DEA/Подвижная фаза В: метанол, скорость потока: 4 мл/мин. Детектор: 220 и 254 нм.

Промежуточное соединение в табл. 24 ниже синтезировали согласно методикам, описанным в примере 43.

Таблица 24		
Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H].
Промежуточное соединение 2-87. 1-(4-фторфенил)-5-(1-(4-гидроксипиперидин-4-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он, ТФУ соль	1-(4-фторфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он и трет-бутил-2-метил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилат	358

Пример 44. Промежуточное соединение 2-87а. 6-[(4-Фторфенил)карбонил]-2-метил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан.

Стадия 1. 1-(4-Фторбензоил)пиперидин-4-он



Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 7 с использованием пиперидин-4-она, ТФУ соли (1 г, 4,69 ммоль), и 4-фторбензойной кислоты (1,44 г, 10,3 ммоль), после чего его очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:1, об./об.) (800 мг, 77%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 222 [M+H].

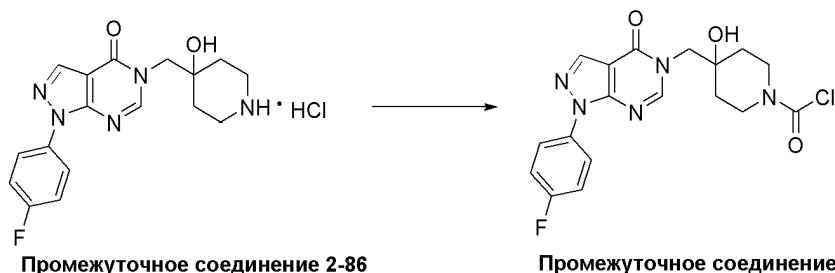
Стадия 2. (4-Этилиденпиперидин-1-ил)(4-фторфенил)метанон.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 43, стадия 1, с использованием 1-(4-фторбензоил)пиперидин-4-она (стадия 1, 800 мг, 3,62 ммоль) в качестве исходного вещества, которое очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:3, об./об.) (250 мг, 30%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 234 [M+H].

Стадия 3. 6-[(4-Фторфенил)карбонил]-2-метил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан.

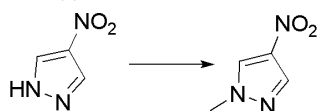
Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 43, стадия 2, с использованием (4-этилиденпиперидин-1-ил)(4-фторфенил)метанона (стадия 2, 250 мг, 1,07 ммоль) в качестве исходного вещества (250 мг, 93%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 250 [M+H].

Пример 45. Промежуточное соединение 2-88. 4-((1-(4-Фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пирозоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбонилхлорид



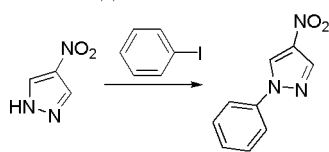
Трифосген (0,078 г, 0,263 ммоль), триэтиламин (0,092 мл, 0,658 ммоль) и ТГФ (1,0 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 10 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой и магнитной мешалкой. Смесь охлаждали до -45°C и медленно добавляли раствор гидрохлорида 1-(4-фторфенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-она (промежуточное соединение 2-86, 0,05 г, 0,132 ммоль) в ТГФ (1,0 мл), поддерживая температуру ниже -35°C . Смесь перемешивали в течение 1 ч в холоде, нагревали до комнатной температуры и затем концентрировали под пониженным давлением досуха. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием дихлорметана-этилацетата (1:1 об./об.) с получением 4-((1-(4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пирозоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбонилхлорида (промежуточное соединение 2-88, 40 мг, 75%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 406,09 [M+H].

Пример 46. Промежуточное соединение 91. 1-Метил-4-нитро-1Н-пирозол



В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой, магнитной мешалкой и термометром, загружали 4-нитро-1Н-пирозол (5 г, 44,22 ммоль) и ацетонитрил (120 мл) и гидрид натрия (2,1 г, 87,50 ммоль, 60 мас.%) при -5°C . К реакционной смеси добавляли йодметан (7,5 г, 52,8 ммоль). Продукт перемешивали в течение 16 ч при 23°C и гасили водой (20 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (5×40 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:5 об./об.), с получением 1-метил-4-нитро-1Н-пирозола (промежуточное соединение 2-91, 5,2 г, 93%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 128 [M+H].

Пример 47. Промежуточное соединение 2-92. 1-Фенил-4-нитро-1Н-пирозол



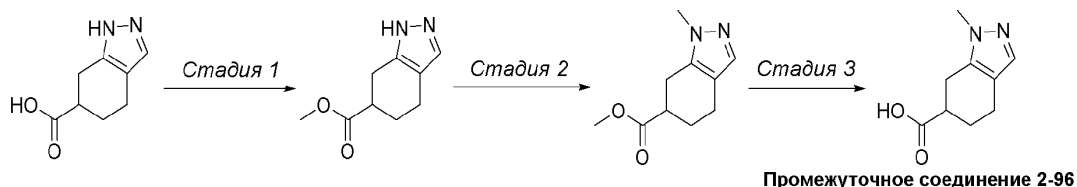
В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой, магнитной мешалкой и термометром, загружали 4-нитро-1Н-пирозол (4 г, 35,37 ммоль), йодбензол (8 г, 39,2 ммоль), меди (I) йодид (2,44 г, 12,8 ммоль), карбонат калия (9,66 г, 69,9 ммоль) и N,N-диметилформамид (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 110°C и охлаждали до 23°C . Реакционную смесь гасили водой (80 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (2:3 об./об.), с получением 4-нитро-1-фенил-1Н-пирозола (промежуточное соединение 2-92, 2,2 г, 33%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 190 [M+H].

Промежуточное соединение в табл. 25 ниже синтезировали согласно методикам, описанным в примере 47.

Таблица 25

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H].
Промежуточное соединение 2-331a. 1-циклопропил-4-нитро-1Н-пиразол	4-нитро-1Н-пиразол	358

Пример 46. Промежуточное соединение 2-96. 1-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-6-карбоновая кислота



Стадия 1. Метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-6-карбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-6-карбоновую кислоту (640 мг, 3,96 ммоль), метанол (10 мл) и тионилхлорид (1,43 г, 12,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 23°C. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-6-карбоксилата в виде желтого масла (645 мг, 90%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 181 [M+H].

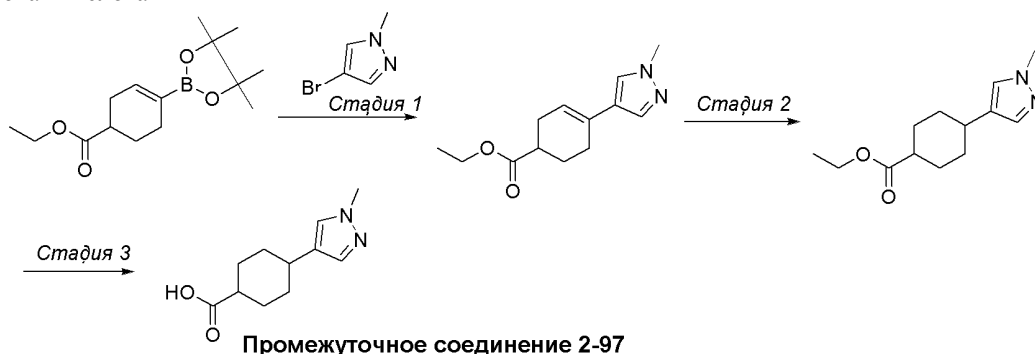
Стадия 2. Метил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-6-карбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-6-карбоксилат (стадия 1, 360 мг, 2,00 ммоль) и тетрагидрофуран (5 мл, 61,7 ммоль). Гидрид натрия (120 мг, 3,00 ммоль, 60 мас.%) добавляли одной порцией. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 23°C перед добавлением йодметана (340 мг, 2,40 ммоль) по каплям. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 23°C и гасили водой (20 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:10, об./об.), с получением метил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-6-карбоксилата в виде желтого масла (340 мг, 88%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 195 [M+H].

Стадия 3. 1-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-6-карбоновая кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием метил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-6-карбоксилата (стадия 2, 194 мг, 1,00 ммоль), в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-96, 180 мг, > 95%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 181 [M+H].

Пример 47. Промежуточное соединение 2-97. 4-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1. Этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали этил-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат (500 мг, 1,78 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (206 мг, 0,18 ммоль), фосфат калия (1,13 г, 5,34 ммоль), воду (4 мл), 4-бром-1-метил-1Н-пиразол (431 мг, 2,68 ммоль) и 1,4-диоксан (40 мл). Раствор перемешивали 12 ч при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и разбавляли водой (40 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:10, об./об.), с получением этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)циклогекс-3-ен-

1-карбоксилата (0,35 г, 84%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 235 [M+H].

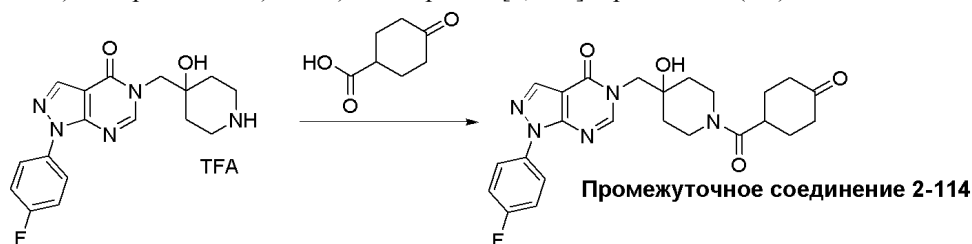
Стадия 2. Метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)циклогексан-1-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную баллоном с водородом, магнитной мешалкой, загружали метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат (стадия 1, 300 мг, 1,36 ммоль), палладиевый катализатор на углеродном носителе (50 мг, 10 мас.%) и метанол (20 мл). Смесь перемешивали 12 ч при 25°C в атмосфере водорода. Твердые вещества удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)циклогексан-1-карбоксилата (0,21 г, 74%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 237 [M+H].

Стадия 3. 4-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)циклогексан-1-карбоксилата (стадия 2, 200 мг, 0,90 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-97, 150 мг, 80%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 209 [M+H].

Пример 48. Промежуточное соединение 2-114. 1-(4-Фторфенил)-5-((4-гидрокси-1-(4-оксоциклогексанкарбонил) пиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-В]пиримидин-4(5Н)-он



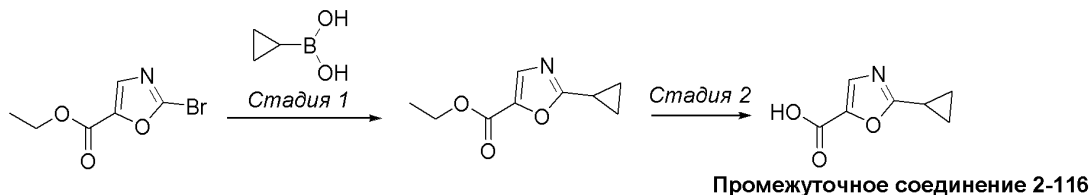
Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 6, с использованием ТФУ соли 1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (промежуточное соединение 2-28, 1,0 г, 2,19 ммоль) и 4-оксоциклогексан-1-карбоновой кислоты (полученной согласно методике, описанной в пример 8, стадия 2, с использованием этил-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата в качестве исходного вещества, 625 мг, 4,40 ммоль), 1,0 г, 49%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 468 [M+H].

Промежуточные соединения в табл. 26 были синтезированы согласно методике, описанной в примере 48 выше.

Таблица 26

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	ЖХМС: (ES) m/z [M+H]
Промежуточное соединение 2-917аа. 5-((4-гидрокси-1-(4-оксоциклогексанкарбонил) пиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1,5-	5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1,5-	450
(4-оксоциклогексанкарбонил) пиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он	дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль и 4-оксоциклогексан-1-карбоновая кислота	
Промежуточное соединение 2-920аа. 7-(4-фторфенил)-3-((4-гидрокси-1-(4-оксоциклогексан-1-карбонил) пиперидин-4-ил)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	7-(4-фторфенил)-3-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она, ТФУ соль и 4-оксоциклогексан-1-карбоновая кислота	467

Пример 49. Промежуточное соединение 2-116. 2-Циклопропил-1,3-оксазол-5-карбоновая кислота



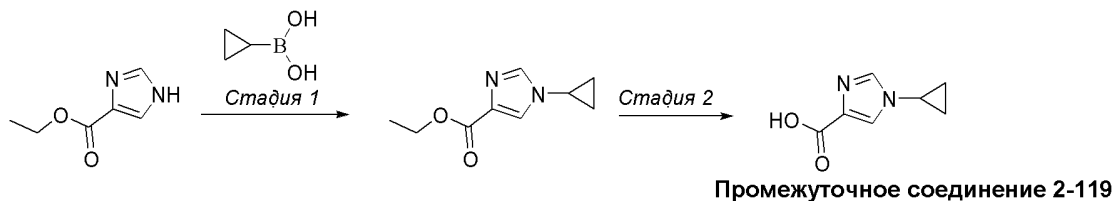
Стадия 1. Этил-2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, продуваемую и содержащуюся в атмосфере азота, загружали этил-2-бром-1,3-оксазол-5-карбоксилат (600 мг, 2,73 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (377 мг, 4,39 ммоль), толуол (30 мл, 282 ммоль), фосфат калия (1,59 г, 7,49 ммоль) в воде (4 мл) и 1,1'- (дифенилфосфин) ферроценметилхлорид палладия дихлорид (12 мг, 0,06 ммоль). Раствор перемешивали в течение 16 ч при 120°C в масляной бане. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (от 1:20 до 1:5 об./об.), с получением этил-2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбоксилата (70 мг, 61%). ЖХМС (ES) m/z 182 [M+H].

Стадия 2. 2-Циклопропил-1,3-оксазол-5-карбоновая кислота.

Титульное соединение (400 мг, 86%) получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием этил-2-циклопропил-1,3-оксазол-5-карбоксилата (стадия 1, 550 мг, 3,04 ммоль) в качестве исходного вещества (400 мг, 86%). ЖХМС: (ES) m/z 154 [M+H].

Пример 50. Промежуточное соединение 2-119. 1-Циклопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



Стадия 1. Этил-1-циклопропил-1H-имидазол-4-карбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 250 мл загружали этил-1H-имидазол-4-карбоксилат (500 мг, 3,57 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (614,7 мг, 7,16 ммоль), карбонат натрия (757 мг, 7,14 ммоль), 1,2-дихлорэтан (30 мл), 4,4'-бипиридин (558 мг, 3,58 ммоль) и ацетат меди (646 мг, 3,56 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 70°C и охлаждали до 23°C. Твердые вещества удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:1 об./об.), с получением этил-1-циклопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (300 мг, 47%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 181 [M+H].

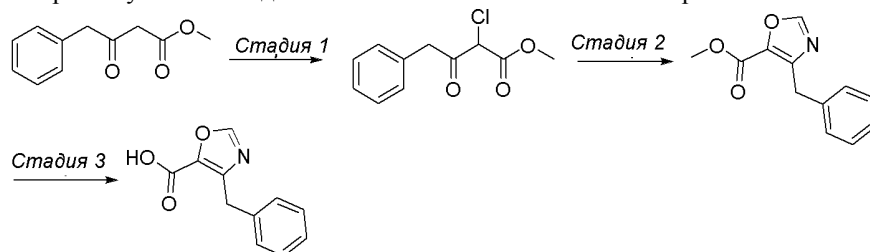
Стадия 2. 1-Циклопропил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота. Титульное соединение (60 мг, 89%) получали согласно методике, описанной в примере 37, стадия 2, с использованием этил-1-циклопропил-1H-имидазол-4-карбоксилата (стадия 1, 80 мг, 0,44 ммоль) в качестве исходного вещества и использовали далее без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z 153 [M+H].

Промежуточное соединение в табл. 27 также синтезировали согласно методикам, описанным в примере 50.

Таблица 27

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H].
Промежуточное соединение 2-120А & 2-120В. 1-циклопропил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота и 1-циклопропил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота	метил-1H-пиразол-3-карбоксилат и циклопропилбороновая кислота	153
Промежуточное соединение 2-121. 1-Циклопропил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота	метил-1H-пиразол-4-карбоксилат и циклопропилбороновая кислота	153

Пример 51. Промежуточное соединение 2-124. 4-Бензилоксазол-5-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 2-124.

Стадия 1. Метил-2-хлор-3-оксо-4-фенилбутаноат.

В круглодонную колбу вместимостью 250 мл загружали метил-3-оксо-4-фенилбутаноат (1,92 г, 9,99 ммоль), сульфурдихлорид (1,62 г, 12,0 ммоль) и дихлорметан (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 23°C и затем гасили водой (50 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (от 1:100 до 1:30 об./об.), с получением метил-2-хлор-3-оксо-4-фенилбутаноата (1,65 г, 73%) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС: (ИЭР) m/z 227 [M+H].

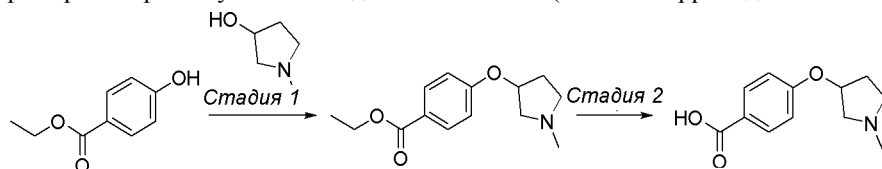
Стадия 2. Метил-4-бензилоксазол-5-карбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 250 мл загружали метил-2-хлор-3-оксо-4-фенилбутаноат (стадия 1, 2,26 г, 9,97 ммоль), муравьиную кислоту (30 мл) и аммония формиат (2,31 г, 30,00 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до 23°C и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (от 1:50 до 1:8 об./об.), с получением метил-4-бензилоксазол-5-карбоксилата (300 мг, 14%) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС: (ИЭР) m/z 218 [M+H].

Стадия 3. 4-Бензилоксазол-5-карбоновая кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 8, стадия 2, с использованием метил-4-бензилоксазол-5-карбоксилата (стадия 2, 300 мг, 1,38 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-124, 245 мг, 87%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 204 [M+H].

Пример 52. Промежуточное соединение 2-125. 4-(1-метилпирролидин-3-илокси)бензойная кислота



Промежуточное соединение 2-125

Стадия 1. Этил-4-(1-метилпирролидин-3-илокси)бензоат.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную баллоном с азотом, загружали пиперидин-4-ол (1 г, 9,89 ммоль), трифенилфосфин (3,5 г, 13,34 ммоль), этил-4-гидроксибензоат (2,25 г, 13,5 ммоль), тетрагидрофуран (50 мл) и диэтилазодикарбоксилат (3,45 г, 19,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали 16 ч при 23°C и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:1 об./об.) с получением этил-4-(1-метилпирролидин-3-илокси)бензоата (0,5 г, 20%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 250 [M+H].

Стадия 2. 4-(1-Метилпирролидин-3-илокси)бензойная кислота.

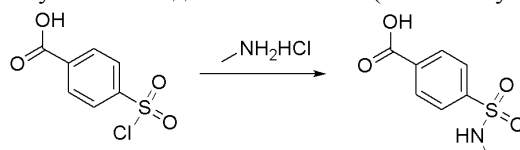
Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием этил-4-(1-метилпирролидин-3-илокси)бензоата (стадия 1, 200 мг, 0,80 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-125, 0,15 г, 84%) в виде желтого масла, которое использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 222 [M+H].

Промежуточные соединения в табл. 28 ниже были синтезированы согласно методикам, описанным в примере 52.

Таблица 28

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H].
Промежуточное соединение 2-477a. 4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-илокси)бензойная кислота	трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат и этил-4-гидроксибензоат	322
Промежуточное соединение 2-126. 4-(1-метилпиперидин-4-илокси)бензойная кислота	1-метилпиперидин-4-ол и этил-4-гидроксибензоат	153

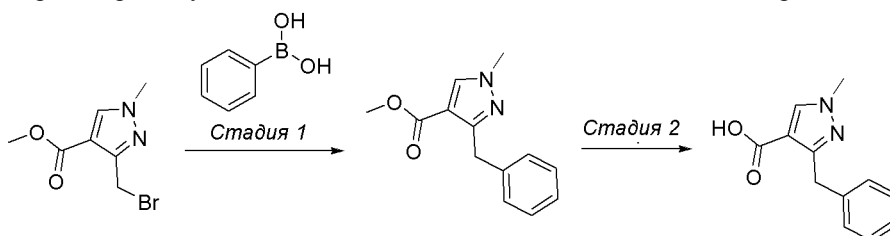
Пример 53. Промежуточное соединение 2-136. 4-(N-Метилсульфамоил)бензойная кислота



Промежуточное соединение 2-136

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, по порциям загружали триэтиламин (1 мл), дихлорметан (10 мл) и метанамингидрохлорид (362 мг, 5,40 ммоль) и 4-(хлорсульфонил)бензойную кислоту (400 мг, 1,81 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 25°C. Реакционную смесь гасили водой (20 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (20:1, об./об.), с получением 4-(метилсульфамоил)бензойной кислоты в виде светло-желтого твердого вещества (промежуточное соединение 2-136, 214 мг, 55%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 216 [M+H].

Пример 54. Промежуточное соединение 2-140. 3-Бензил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 2-140

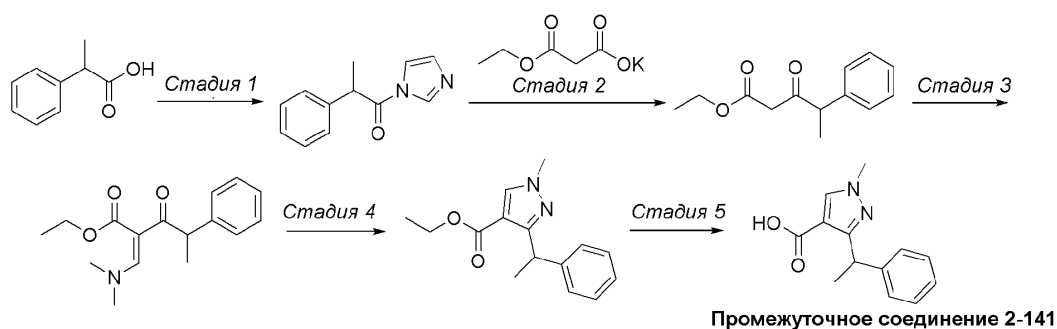
Стадия 1. Метил-3-бензил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, продуваемую азотом, загружали метил-3-(бром-метил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат (600 мг, 2,60 ммоль), Pd(dppf)₂Cl₂CH₂Cl₂ (200 мг, 0,27 ммоль), карбонат калия (674 мг, 4,88 ммоль), 1,4-диоксан (40 мл), воду (4 мл) и фенолбороновую кислоту (600 мг, 4,88 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 100°C в атмосфере азота. После охлаждения до 25°C, реакцию гасили водой (20 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:1, об./об.), с получением метил-3-бензил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (150 мг, 26%). (ИЭР) m/z 231 [M+H].

Стадия 2. 3-Бензил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием метил-3-бензил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (стадия 1, 150 мг, 0,65 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-140, 160 мг, > 95%). (ИЭР) m/z 217 [M+H].

Пример 55. Промежуточное соединение 2-141. 1-Метил-3-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



Стадия 1. 1-(1H-Имидазол-1-ил)-2-фенилпропан-1-он.

В круглодонную колбу вместимостью 500 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали 2-фенилпропановую кислоту (15 г, 100 ммоль), ацетонитрил (200 мл) и 1-[(1H-имидазол-1-ил)карбонил]-1H-имидазол (16,2 г, 99,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Смесь концентрировали под вакуумом и осадок разбавляли водой (50 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-(1H-имидазол-1-ил)-2-фенилпропан-1-она (28 г, > 95%). ЖХМС: (ES) m/z 201 [M+H].

Стадия 2. Этил-3-оксо-4-фенилпентаноат.

В круглодонную колбу вместимостью 1 л, оборудованную магнитной мешалкой, загружали 1-этил-3-калия пропандиоат (35 г, 206 ммоль), ацетонитрил (500 мл), триэтиламин (31 г, 306 ммоль), магния хлорид (24 г, 252 ммоль) и 1-(1H-имидазол-1-ил)-2-фенилпропан-1-он (стадия 1, 20 г, 100 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 10 ч при 25°C. Смесь концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли водой (100 мл) и продукт экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:1, об./об.), с получением этил-3-оксо-4-фенилпентаноата (20 г, 91%). ЖХМС: (ES) m/z 221 [M+H].

Стадия 3. Этил-2-[(диметиламино)метилен]-3-оксо-4-фенилпентаноат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали этил-3-оксо-4-фенилпентаноат (стадия 2, 1 г, 4,54 ммоль) и N,N-диметилформамида диметилацеталь (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 110°C. После охлаждения до 25°C смесь концентрировали под вакуумом с получением этил-2-[(диметиламино)метилен]-3-оксо-4-фенилпентаноата в виде желтого масла (1 г, 80%). ЖХМС: (ES) m/z 276 [M+H].

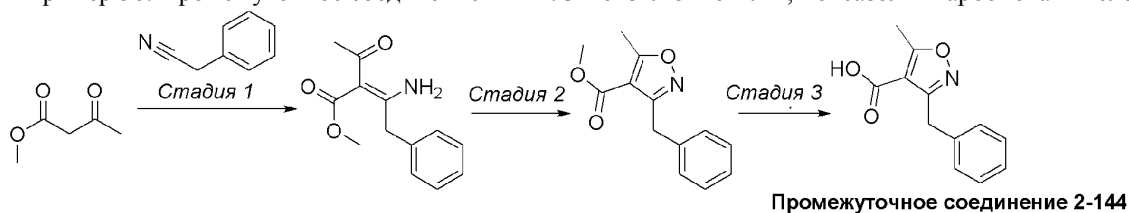
Стадия 4. Этил-1-метил-3-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали этил-2-[(диметиламино)метилен]-3-оксо-4-фенилпентаноат (стадия 3, 550 мг, 2,00 ммоль), этанол (20 мл), раствор метилгидразина в воде (10 мл, 40%) и триэтиламин (606 мг, 5,99 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Растворитель удаляли под вакуумом и осадок разбавляли водой (20 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:1, об./об.), с получением этил-1-метил-3-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (340 мг, 66%). ЖХМС: (ES) m/z 259 [M+H].

Стадия 5. 1-Метил-3-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием этил-1-метил-3-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (стадия 4, 340 мг, 1,32 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-141, 300 мг, > 95%). ЖХМС: (ES) m/z 231 [M+H].

Пример 56. Промежуточное соединение 2-144. 3-Бензил-5-метил-1,2-оксазол-4-карбоновая кислота



Стадия 1. Метил-(2E)-2-ацетил-3-амино-4-фенилбут-2-еноат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали метил-3-оксобутаноат (3,24 мл, 27,9 ммоль), SnCl₄ в дихлор-

метане (3,5 мл, 3,50 ммоль, 1М), толуол (40 мл) и 2-фенилацетонитрил (3,46 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 110°C. После охлаждения до 25°C твердые вещества удаляли путем фильтрации. Фильтрат разбавляли водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным бикарбонатом аммония (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:10, об./об.), с получением метил-(2E)-2-ацетил-3-амино-4-фенилбут-2-еноата в виде желтого масла (3,2 г, 49%). ЖХМС: (ES) m/z 234 [M+H].

Стадия 2. Метил-3-бензил-5-метил-1,2-оксазол-4-карбоксилат.

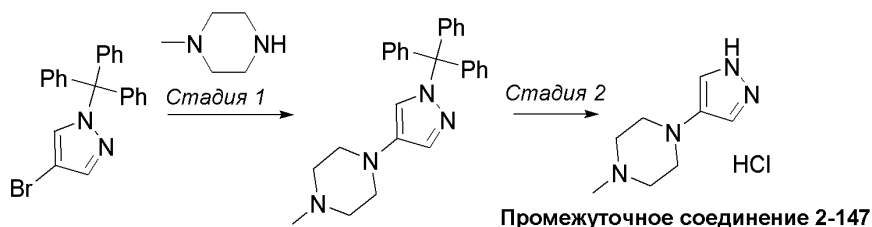
В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали триэтиламин (0,75 мл), этанол (15 мл) и гидроксилламин (375 мг, 11,35 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C перед добавлением метил-(2E)-2-ацетил-3-амино-4-фенилбут-2-еноата (стадия 1, 1,05 г, 4,50 ммоль).

Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 5 ч. После охлаждения до 25°C, полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:5, об./об.), с получением метил-3-бензил-5-метил-1,2-оксазол-4-карбоксилата в виде желтого масла (800 мг, 77%). ЖХМС: (ES) m/z 232 [M+H].

Стадия 3. 3-Бензил-5-метил-1,2-оксазол-4-карбоновая кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 14, с использованием метил-3-бензил-5-метил-1,2-оксазол-4-карбоксилата (стадия 2, 300 мг, 1,30 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-144, 0,15 г, 53%). ЖХМС: (ES) m/z 218 [M+H].

Пример 57. Промежуточное соединение 2-147. 1-Метил-4-(1H-пиразол-4-ил)пиперазина гидрохлорид



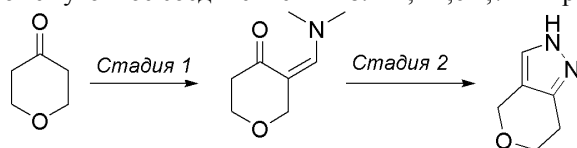
Стадия 1. 1-Метил-4-(1-триметил-1H-пиразол-4-ил)пиперазин.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 4-бром-1-(трифенилметил)-1H-пиразол (1 г, 2,57 ммоль), 1-метилпиперазин (516 мг, 5,15 ммоль), трет-бутоксид натрия (743 мг, 7,73 ммоль), толуол (30 мл), аддукт трис(дибензилиденацетон)дипалладия-хлороформа (207 мг, 0,20 ммоль) и X-Phos (123 мг, 0,26 ммоль). Раствор перемешивали в течение 16 ч при 120°C в масляной бане. После охлаждения до 25°C реакционную смесь гасили водой (30 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (10:1, об./об.), с получением 1-метил-4-[1-(трифенилметил)-1H-пиразол-4-ил]пиперазина в виде твердого коричневого вещества (200 мг, 19%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 409 [M+H].

Стадия 2. 1-Метил-4-(1H-пиразол-4-ил)пиперазина.

Гидрохлорид В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали 1-метил-4-[1-(трифенилметил)-1H-пиразол-4-ил]пиперазин (стадия 1, 200 мг, 0,49 ммоль) и хлористый водород в 1,4-диоксане (15 мл, 3М). Раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C и концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли этилацетатом (20 мл). Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали этилацетатом (10 мл) и высушивали в сушильном шкафу с получением соли HCl и 1-метил-4-(1H-пиразол-4-ил)пиперазина (промежуточное соединение 2-147, 250 мг). ЖХМС: (ИЭР) m/z 167 [M+H].

Пример 58. Промежуточное соединение 2-148. 2H,4H,6H,7H-пирано[4,3-с]пиразол



Промежуточное соединение 2-148

Стадия 1. (Z)-3-((Диметиламино)метил)-тетрагидропиран-4-он.

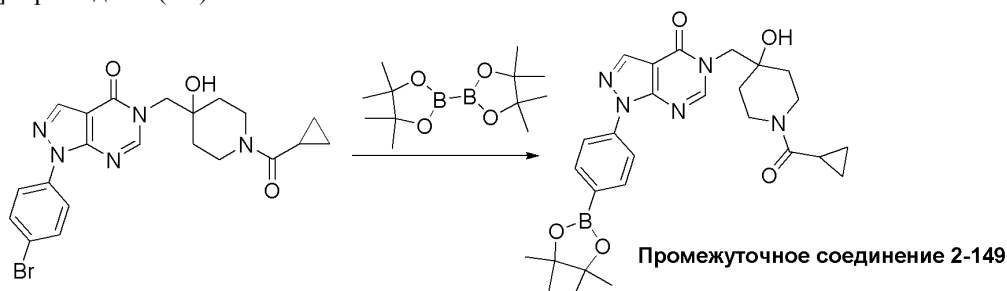
В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали оксан-4-он (1 г, 9,99 ммоль), ДМФА-ДМА (30 мл). Раствор перемешивали в течение 3 ч при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и концентрировали под вакуумом с получением (Z)-3-((диметиламино)метил)тетрагидро-4H-пиран-4-она (600 мг, 39%).

ЖХМС: (ИЭР) m/z 156 [M+H].

Стадия 2. 2Н,4Н,6Н,7Н-Пирано[4,3-с]пиразол.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали (Z)-3-((диметиламино)метил)тетрагидро-4Н-пиран-4-он (стадия 1, 600 мг, 3,87 ммоль), гидразин (1 мл) и этанол (20 мл). Раствор перемешивали в течение 5 ч при 90°C и охлаждали до 25°C. Раствор концентрировали под вакуумом и очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (30:1, об./об.), с получением 2Н,4Н,6Н,7Н-пирано[4,3-с]пиразола в виде твердого белого вещества (промежуточное соединение 2-148, 300 мг, 63%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 125 [M+H].

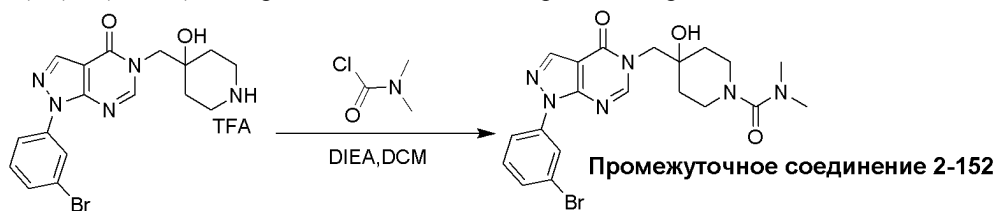
Пример 59. Промежуточное соединение 2-149. 5-((1-(Циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он



В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 1-(4-бромфенил)-5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он (2,5 г, 5,29 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2 г, 7,88 ммоль), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроценпалладия(II)дихлорида и дихлорметана.

(217 мг, 0,27 ммоль), ацетат калия (1,56 г, 15,90 ммоль) и N,N-диметилформамид (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 90°C в атмосфере азота. После охлаждения до 23°C реакционную смесь промывали водой (200 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (4×200 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали метанолом (100 мл) и высушивали в сушильном шкафу с получением 5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-она (промежуточное соединение 2-149, 1,80 г, 65%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,65-0,75 (m, 4H), 1,32 (s, 12H), 1,35-1,65 (m, 4H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,92-3,01 (m, 1H), 3,34-3,45 (m, 1H), 3,95-4,15 (m, 4H), 4,97 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,17 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,40 (s, 1H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 520 [M+H].

Пример 60. Промежуточное соединение 2-152. 4-((1-(3-Бромфенил)-4-оксо-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5(4Н)-ил)метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид



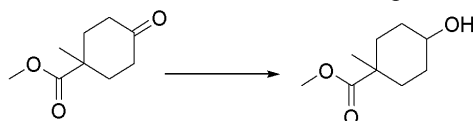
В круглодонную колбу вместимостью 250 мл загружали ТФУ соль 1-(3-бромфенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-она (4,40 г, 9,98 ммоль), дихлорметан (100 мл) и DIEA (3,87 г, 29,94 ммоль). После этого добавляли раствор N,N-диметилкарбамоилхлорида (1,28 г, 11,90 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C. После добавления полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь затем гасили добавлением 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (20:1, об./об.), с получением 4-((1-(3-бромфенил)-4-оксо-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5(4Н)-ил)метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (промежуточное соединение 2-152, 3,28 г, 69%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,36-1,39 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,27-3,32 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,88 (brs, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 8,12-8,15 (m, 1H), 8,34 (t, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,41 (s, 1H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 475, 477 [M+H].

Таблица 29. Промежуточные соединения в табл. 29 получали согласно методике, описанной в примере 60.

Таблица 29

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H].
Промежуточное соединение 2-828a. 4-[[1-(3-бром-4-фторфенил)-4-оксо-1Н, 4Н, 5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил]-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид	1-(3-бром-4-фторфенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль	493

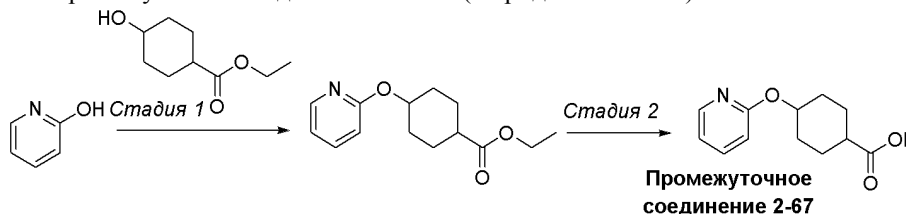
Пример 61. Промежуточное соединение 2-103a. Метил-4-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилат



Стадия 1. Метил-4-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой и термометром, загружали метил-1-метил-4-оксоциклогексан-1-карбоксилат (552 мг, 3,24 ммоль) и метанол (20 мл). Затем добавляли борогидрид натрия (226 мг, 5,97 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 0°C и концентрировали под вакуумом. Твердые вещества фильтровали и промывали этилацетатом (3×50 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением метил-4-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (400 мг, 68%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 173 [M+H].

Пример 62. Промежуточное соединение 2-67. 5-(Пиридин-2-илокси)пиколиновая кислота



Стадия 1. Этил-4-(пиридин-2-илокси)циклогексан-1-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную баллоном с азотом, загружали этил-4-гидроксициклогексан-1-карбоксилат (1,81 г, 10,51 ммоль), пиридин-2-ол (500 мг, 5,26 ммоль), трифенилфосфин (2,76 г, 10,52 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл). Раствор диэтилазодикарбоксилата (1,83 г, 10,51 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли при 0°C. Полученный раствор перемешивали 16 ч при 23°C и затем концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (от 1:30 до 1:10 об./об.), с получением этил-4-(пиридин-2-илокси)циклогексан-1-карбоксилата (600 мг, 46%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 250 [M+H].

Стадия 2. 4-(Пиридин-2-илокси)циклогексан-1-карбоновая кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием этил-4-(пиридин-2-илокси)циклогексан-1-карбоксилата (стадия 1, 600 мг, 2,41 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-67, 450 мг, 85%). ЖХМС (ИЭР) m/z 222 [M+H].

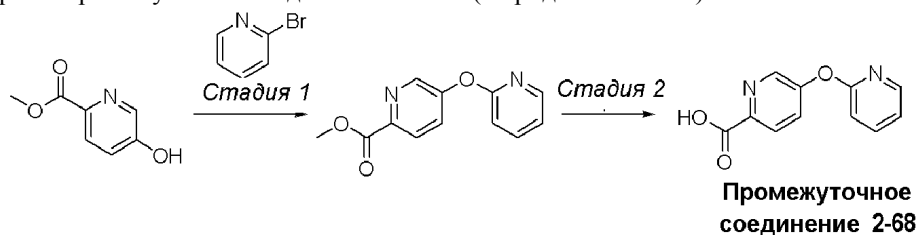
Промежуточные соединения в табл. 30 ниже были синтезированы согласно методикам, приведенным выше.

Таблица 30

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H].
Промежуточное соединение 2-103. 1-метил-4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбоновая	пиридин-2-ол и метил-4-гидрокси-1-метилциклогексан-1-	236

кислота	карбоксилат (Промежуточное соединение 2-103а)	
Промежуточное соединение 2-104. 4-[(5-фторпиридин-2-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	5-фторпиридин-2-ол и этил-4- гидроксициклогексан- 1-карбоксилат	240
Промежуточное соединение 2-105. 4-(6-фторпиридин-2-илокси) циклогексанкарбоновая кислота	6-фторпиридин-2-ол этил-4- гидроксициклогексан- 1-карбоксилат	240
Промежуточное соединение 2-106. 4-(пиридин-3-илокси) циклогексанкарбоновая кислота	3-гидроксипиридин и этил-4- гидроксициклогексан- 1-карбоксилат	222
Промежуточное соединение 2-113. (1r, 4r)-4-(Пиридин-2-илокси) циклогексанкарбоновая кислота	цис-4- гидроксициклогексан- 1-карбоксилат и пиридин-2-ол	222
Промежуточное соединение 2-128. (1s, 3s)-3-(пиридин-2-илокси) циклобутан-1-карбоновая кислота	метил-(1r, 3r)-3- гидроксициклобутан-1- карбоксилат и пиридин-2-ол	194
Промежуточное соединение 2-4000. (1r, 4r)-4-((2-метилпиримидин-5-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	цис-4- гидроксициклогексан- 1-карбоксилат и 2- метил-4- гидроксипиримидин	237

Пример 63. Промежуточное соединение 2-68. 5-(Пиридин-2-илокси)пиколиновая кислота



Стадия 1. Метил-5-(пиридин-2-илокси)пиколинат.

В круглодонную колбу вместимостью 50 мл загружали метил-5-гидроксипиридин-2-карбоксилат (306 мг, 2,00 ммоль), карбонат калия (552 мг, 3,99 ммоль) и 2-бромпиридин (632 мг, 4,00 ммоль) в ДМФА (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 150°C и охлаждали до 23°C. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и продукт экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной тонкослойной хроматографии с элюированием 1/30-1/4 этилацетата/петролейного эфира (от 1:30 до 1:4 об./об.) с получением метил-5-(пиридин-2-илокси)пиколината (320 мг, 70%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 231 [M+H].

Стадия 2. 5-(Пиридин-2-илокси)пиколиновая кислота.

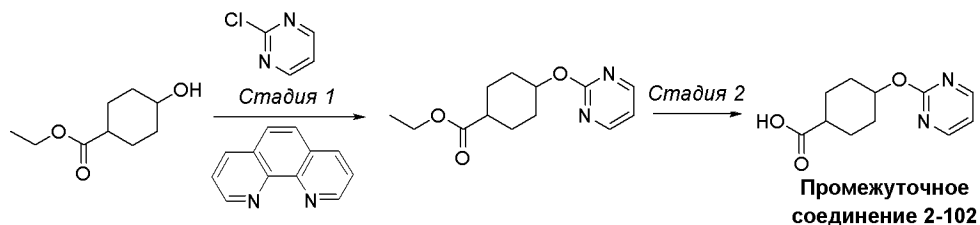
Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 8, стадия 2, с использованием метил-5-(пиридин-2-илокси)пиколината (стадия 1, 230 мг, 1,00 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-68, 180 мг, 83%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 217 [M+H].

Соединения ниже также были синтезированы согласно методикам, описанным выше.

Таблица 31

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H]
Промежуточное соединение 2-69. 4-(Пиридин-2-илокси) бензойная кислота	4-гидроксибензойная кислота и 2-хлорпиридин	216
Промежуточное соединение 2-70. 4-(пиримидин-2-илокси) бензойная кислота	4-гидроксибензойная кислота и 2-бромпиримидин	217
Промежуточное соединение 2-169. (1r,4r)-4-((5-цианопиридин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	цис-4-гидроксициклогексан-1-карбоксилат и 6-хлорникотинонитрил	247
Промежуточное соединение 2-170. (1r,4r)-4-((6-метилпиразин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	цис-4-гидроксициклогексан-1-карбоксилат и 2-хлор-6-метилпиразин	237
Промежуточное соединение 2-171. (1r,4r)-4-((2-метилпиримидин-4-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	цис-4-гидроксициклогексан-1-карбоксилат и 4-хлор-2-метилпиримидин	237
Промежуточное соединение 2-82. 4-(1-метил-1Н-пиразол-4-илокси) бензойная кислота	4-гидроксибензойная кислота и 4-хлор-1-метил-1Н-пиразол	219
Промежуточное соединение 2-118. 2-(Пиридин-2-илокси) оксазол-5-карбоновая кислота	2-хлор-1,3-оксазол-5-карбоксилат и пиридин-2-ол	207

Пример 64. Промежуточное соединение 2-102. 4-(Пиримидин-2-илокси)циклогексанкарбоновая кислота



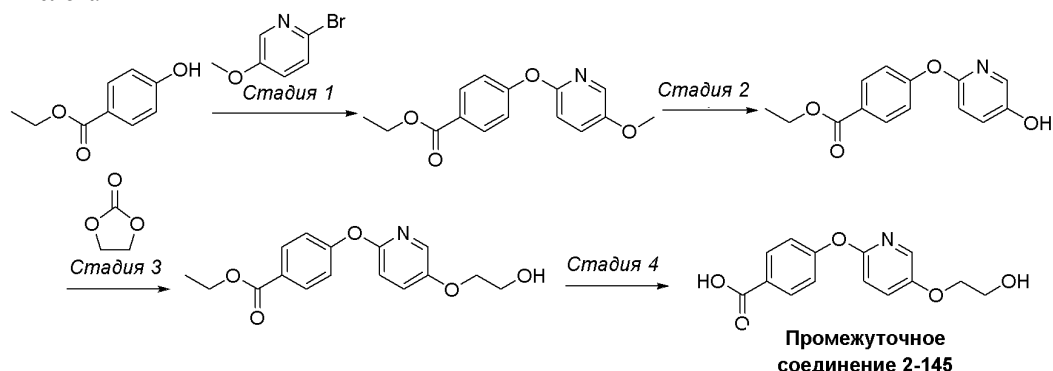
Стадия 1. Этил-4-(пиримидин-2-илокси)циклогексанкарбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали этил-4-гидроксициклогексан-1-карбоксилат (1 г, 5,81 ммоль), CuI (111 мг, 0,58 ммоль), Cs₂CO₃ (3,79 г, 11,6 ммоль), толуол (25 мл), 2-хлорпиримидин (665 мг, 5,81 ммоль), 1,10-фенантролин (209 мг, 1,16 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при 120°C в масляной бане. Полученный раствор охлаждали до 20°C и гасили водой (50 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (5×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/гексаном (1:4, об./об.), с получением этил-4-(пиримидин-2-илокси)циклогексан-1-карбоксилата (0,356 г, 24%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 251 [M+H].

Стадия 2. 4-(Пиримидин-2-илокси)циклогексанкарбоновая кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием этил-4-(пиримидин-2-илокси)циклогексан-1-карбоксилата (стадия 1, 356 мг, 1,42 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-102, (222 мг 70%) ЖХМС: (ИЭР) m/z 223 [M+H].

Пример 65. Промежуточное соединение 2-145. 4-(5-(2-Гидроксиэтокси)пиридин-2-илокси)бензойная кислота



Стадия 1. Этил-4-(5-метоксипиридин-2-илокси)бензоат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали этил-4-гидроксibenzoат (1,66 г, 9,99 ммоль), ДМСО (20 мл), CuI (95 мг, 0,50 ммоль), пиколиновую кислоту (123 мг, 1,00 ммоль), K_3PO_4 (4,24 г, 19,97 ммоль) и 2-бром-5-метоксипиридин (1,88 г, 10,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 90°C. После охлаждения до 25°C, реакцию гасили водой (50 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (10:1, об./об.), с получением этил-4-(5-метоксипиридин-2-илокси)бензоата в виде твердого желтого вещества (1,20 г, 44%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 274 [M+H].

Стадия 2. Этил-4-(5-гидроксипиридин-2-илокси)бензоат.

В круглодонную колбу вместимостью 25 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали этил-4-(5-метоксипиридин-2-илокси)бензоат (стадия 1, 320 мг, 1,17 ммоль), дихлорметан (10 мл) и раствор VBr_3 в дихлорметане (1,5 мл, 1,5 ммоль, 1M). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 25°C. pH доводили до 7-8 с использованием насыщенного бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (2:1, об./об.), с получением этил-4-(5-гидроксипиридин-2-илокси)бензоата (130 мг, 43%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 260 [M+H].

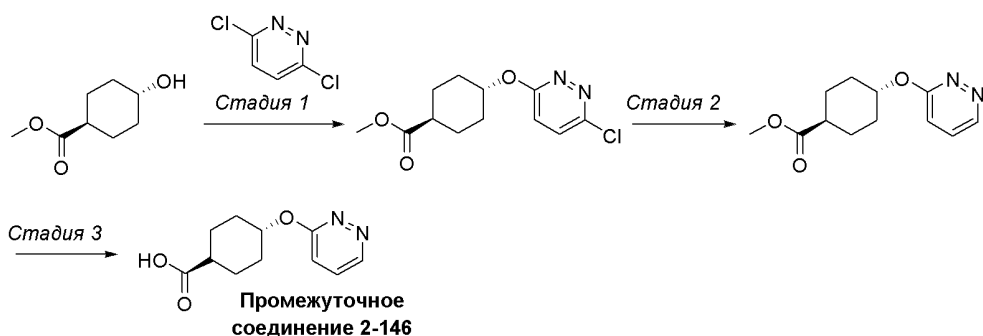
Стадия 3. Этил-4-(5-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-илокси)бензоат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали этил-4-(5-гидроксипиридин-2-илокси)бензоат (стадия 2, 259 мг, 1,00 ммоль), N,N-диметилформамид (15 мл), карбонат цезия (652 мг, 2,00 ммоль) и 1,3-диоксолан-2-он (132 мг, 1,50 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до 27°C. Реакционную смесь гасили водой (25 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (5:1, об./об.), с получением этил-4-(5-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-илокси)бензоата в виде твердого желтого вещества (242 мг, 80%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 304 [M+H].

Стадия 4. 4-(5-(2-Гидроксиэтокси)пиридин-2-илокси)бензойная кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 8, стадия 2, с использованием этил-4-(5-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-илокси)бензоата (стадия 3, 242 мг, 0,80 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-145, 180 мг, 82%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 276 [M+H].

Пример 66. Промежуточное соединение 2-146. транс-4-(Пиридазин-3-илокси)циклогексанкарбоновая кислота



Стадия 1. Транс-метил-4-(6-хлорпиридазин-3-илокси)циклогексанкарбоксилат.

В пробирку для микроволнового реактора вместимостью 5 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали метил-транс-4-гидроксициклогексан-1-карбоксилат (200 мг, 1,26 ммоль), 3,6-дихлорпиридазин (188 мг, 1,26 ммоль) и N,N-диметилформаимид (2,5 мл) и затем по порциям добавляли гидрид натрия (65,6 мг, 1,64 ммоль, 60%). Пробирку для микроволнового реактора запечатывали до прекращения образования пузырей, и реакционную смесь подвергали микроволновому излучению в течение 30 мин при 100°C. После охлаждения до 25°C, полученную смесь вливали в воду (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейный (1:3, об./об.), с получением метил-транс-4-[(6-хлорпиридазин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества (80 мг, 23%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 271, 273 [M+H].

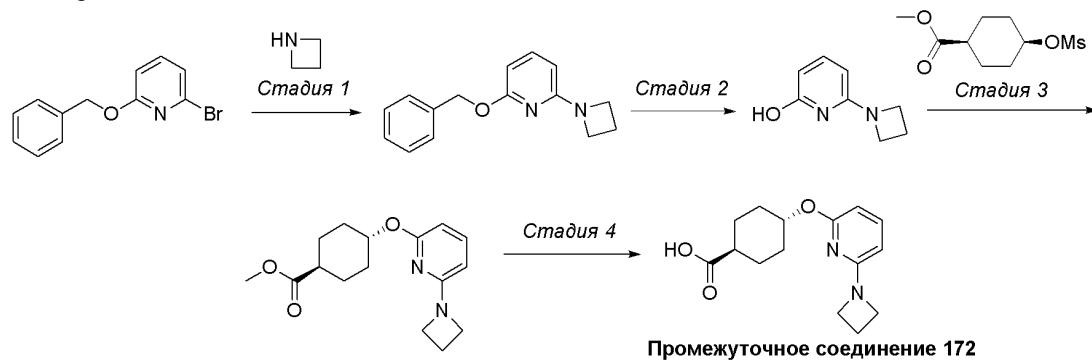
Стадия 2. Транс-метил-4-(пиридазин-3-илокси)циклогексанкарбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную баллоном с водородом, магнитной мешалкой, загружали метил-транс-4-[(6-хлорпиридазин-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоксилат (стадия 1, 80 мг, 0,30 ммоль), метанол (15 мл), триэтанолламин (59,8 мг, 0,59 ммоль) и палладиевый катализатор на углеродном носителе (30 мг, 0,03 ммоль, 10%). Раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C в атмосфере водорода. Твердые вещества удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением метил-транс-4-(пиридазин-3-илокси)циклогексан-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (60 мг). ЖХМС: (ИЭР) m/z 237 [M+H].

Стадия 3. Транс-4-(пиридазин-3-илокси)циклогексанкарбоновая кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 8, стадия 2, с использованием метил-транс-4-(пиридазин-3-илокси)циклогексан-1-карбоксилата (стадия 2, 60 мг, 0,25 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-146, 45 мг). ЖХМС: (ИЭР) m/z 223 [M+H].

Пример 67. Промежуточное соединение 172. Транс-4-[[6-(азетидин-1-ил)пиридин-2-ил]окси]циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1. 2-(Азетидин-1-ил)-6-(бензилокси)пиридин.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой и термометром, загружали 2-(бензилокси)-6-бромпиридин (1 г, 3,79 ммоль), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (400 мг, 0,39 ммоль), BINAP (480 мг, 0,77 ммоль), калия трет-бутоксид (732 мг, 6,52 ммоль), толуол (20 мл) и азетидин (440 мг, 7,71 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 80°C. После охлаждения до 25°C реакционную смесь гасили водой (20 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (4×30 мл) и органические слои объединяли. Раствор высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:5, об./об.), с получением 2-(азетидин-1-ил)-6-(бензилокси)пиридина в виде светло-желтого масла (0,6 г, 66%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 241 [M+H].

Стадия 2. 6-(Азетидин-1-ил)пиридин-2-ол.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 180, с использованием 2-

(азетидин-1-ил)-6-(бензилокси)пиридина (стадия 1, 500 мг, 2,08 ммоль) в качестве исходного вещества (0,35 г, > 95%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 151 [M+H].

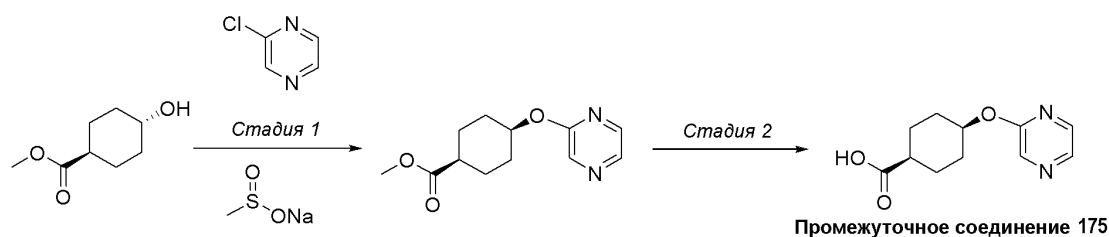
Стадия 3. Транс-метил-4-[[6-(азетидин-1-ил)пиридин-2-ил]окси]циклогексан-1-карбоксилат.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 66, стадия 1, с использованием 6-(азетидин-1-ил)пиридин-2-ола (стадия 2, 127 мг, 0,85 ммоль) и цис-метил-4-(метансульфонил)оксициклогексан-1-карбоксилата (200 мг, 0,85 ммоль) в качестве исходных веществ. Титульное соединение очищали при помощи препаративной ТСХ, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:3, об./об.) (60 мг, 24%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 291 [M+H].

Стадия 4. Транс-4-[[6-(азетидин-1-ил)пиридин-2-ил]окси]циклогексан-1-карбоновая кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием транс-метил-4-[[6-(азетидин-1-ил)пиридин-2-ил]окси]циклогексан-1-карбоксилата (стадия 3, 60 мг, 0,21 ммоль) в качестве исходного вещества (34 мг, 59%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 277 [M+H].

Пример 68. Промежуточное соединение 175. цис-4-(Пиразин-2-илокси)циклогексанкарбоновая кислота



Стадия 1. Цис-метил-4-(пиразин-2-илокси)циклогексанкарбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали метил-транс-4-гидроксициклогексан-1-карбоксилат (400 мг, 2,53 ммоль), N,N-диметилформамид (15 мл), 2-хлорпиразин (348 мг, 3,03 ммоль), карбонат калия (1,05 г, 7,60 ммоль) и метансульфинат натрия (387 мг, 3,79 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 120°C в масляной бане. После охлаждения до 25°C реакционную смесь гасили водой (30 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролеумом (1:4, об./об.), с получением метил-цис-4-(пиразин-2-илокси)циклогексан-1-карбоксилата (80 мг, 13%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 237 [M+H].

Стадия 2. Цис-4-(пиразин-2-илокси)циклогексанкарбоновая кислота.

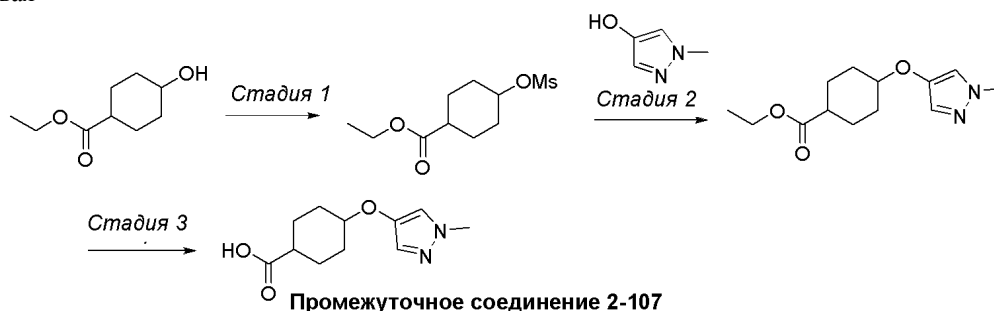
Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 8, стадия 2, с использованием метил-цис-4-(пиразин-2-илокси)циклогексан-1-карбоксилата (стадия 1, 80 мг, 0,34 ммоль) в качестве исходного вещества (65 мг, 86%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 223 [M+H].

Промежуточные соединения в табл. 32 ниже были синтезированы согласно методикам, приведенным выше.

Таблица 32

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H]
Промежуточное соединение 2-132. транс-4-(пиразин-2-илокси)циклогексанкарбоновая кислота	метил-цис-4-гидроксициклогексан-1-карбоксилат и 2-хлорпиразин	223

Пример 69. Промежуточное соединение 2-107. 4-[(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1. Этил-4-(метансульфонил)оксициклогексан-1-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой и термометром, загружали этил-4-гидроксициклогексан-1-карбоксилат (1,5 г, 8,71 ммоль), триэтиламин (2,64 г, 26,09 ммоль) и дихлорметан (50 мл). К реакционной смеси по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,49 г, 13,01 ммоль) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Полученный раствор разбавляли водой (20 мл) и продукт экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:5, об./об.), с получением этил-4-(метансульфонилокси)циклогексан-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (1,2 г, 55%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 251 [M+H], 155 [M-OMs].

Стадия 2. Этил-4-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)окси]циклогексан-1-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали этил-4-(метансульфонилокси)циклогексан-1-карбоксилат (стадия 1, 600 мг, 2,40 ммоль), карбонат калия (993 мг, 7,18 ммоль), N,N-диметилформамид (10 мл) и 1-метил-1Н-пиразол-4-ол (353 мг, 3,60 ммоль). Полученный раствор перемешивали 7 ч при 60°C и охлаждали до 25°C. Продукт разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи а препаративной ТСХ-пластинки, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:1, об./об.), с получением этил-4-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)окси]циклогексан-1-карбоксилата в виде желтого масла (0,42 г, 69%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 253 [M+H].

Стадия 3. 4-[(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота.

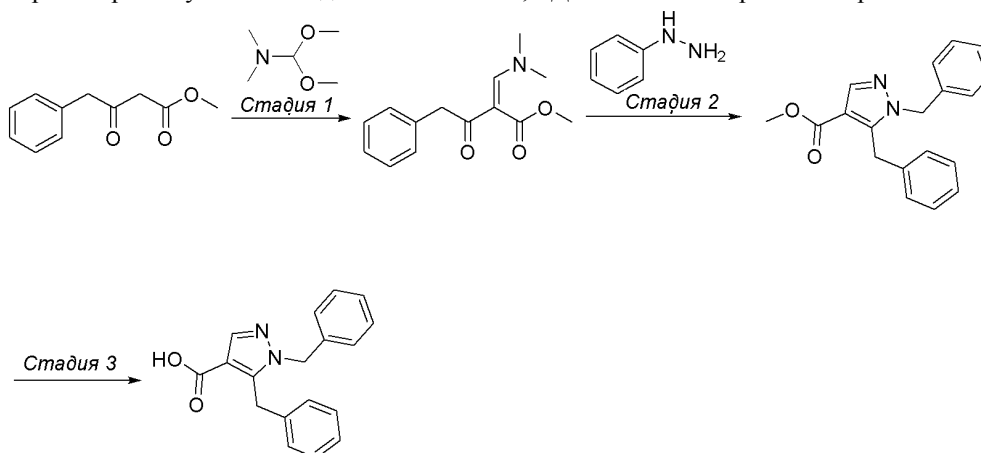
Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 8, стадия 2, с использованием этил-4-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)окси]циклогексан-1-карбоксилата (стадия 2, 300 мг, 1,19 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-107, 0,16 г, 60%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 225 [M+H].

Промежуточные соединения в табл. 33 были синтезированы согласно методике, описанной выше в примере 69.

Таблица 33

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	ЖХМС: (ES) m/z [M+H]
Промежуточное соединение 2-108. 4-(пиридин-4-илокси)циклогексан-1-карбоновая кислота	этил-4-(метансульфонилокси)циклогексан-1-карбоксилат и 4-гидроксипиридин	222
Промежуточное соединение 2-109. 4-[(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	этил-4-(метансульфонилокси)циклогексан-1-карбоксилат и 1-метил-1Н-пиразол-3-ол	225
Промежуточное соединение 2-110. 4-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	этил-4-(метансульфонилокси)циклогексан-1-карбоксилат и 5-метилизоксазол-3-ол	226
Промежуточное соединение 2-174. (1r, 4r)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота	(1s, 4s)-4-((метилсульфонил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота и 2-фторпиридин-3-ол	240
Промежуточное соединение 2-173. 4-[(5-метоксипиридин-2-ил)окси]циклогексан-1-карбоновая кислота	этил-4-(метансульфонилокси)циклогексан-1-карбоксилат и 5-метоксипиридин-2-ол	252
Промежуточное соединение 2-130. (1r, 4r)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-илокси)циклогексан-карбоновая кислота	(1s, 4s)-4-((метилсульфонил)окси)циклогексан-1-карбоновая кислота и 1-метил-1Н-пиразол-5-ол	225

Пример 70. Промежуточное соединение 2-228a. 1,5-Дибензил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота



Стадия 1. Метил-2-((диметиламино)метил)-3-оксо-4-фенилбутаноат.

В круглодонную колбу вместимостью 50 мл загружали метил-3-оксо-4-фенилбутаноат (1,92 г, 9,99 ммоль) и (диметоксиметил)диметиламин (1,43 г, 12,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 23°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:3, об./об.), с получением метил-2-((диметиламино)метил)-3-оксо-4-фенилбутаноата (2,30 г, 93%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 248 [M+H].

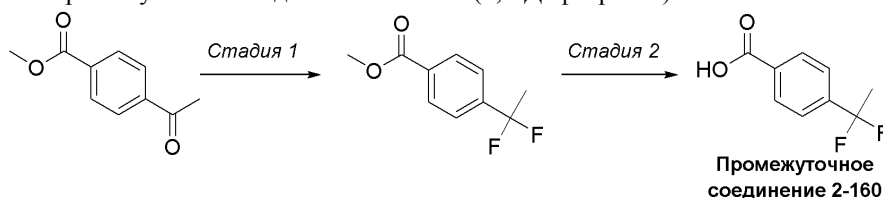
Стадия 2. Метил-1,5-дибензил-1Н-пиразол-4-карбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 50 мл загружали метил-2-((диметиламино)метил)-3-оксо-4-фенилбутаноат (стадия 1, 850 мг, 3,44 ммоль), фенилгидразин (557 мг, 5,15 ммоль) и этанол (25 мл). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли водой (30 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (5×30 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (1:3, об./об.), с получением метил-1,5-дибензил-1Н-пиразол-4-карбоксилата в виде твердого желтого вещества (620 мг, 59%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 307 [M+H].

Стадия 3. 1,5-Дибензил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 14, с использованием метил 1,5-дибензил-1Н-пиразол-4-карбоксилата (стадия 2, 620 мг, 2,02 ммоль) в качестве исходного вещества (472 мг, 80%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 293 [M+H].

Пример 71. Промежуточное соединение 2-160. 4-(1,1-Дифторэтил)бензойная кислота



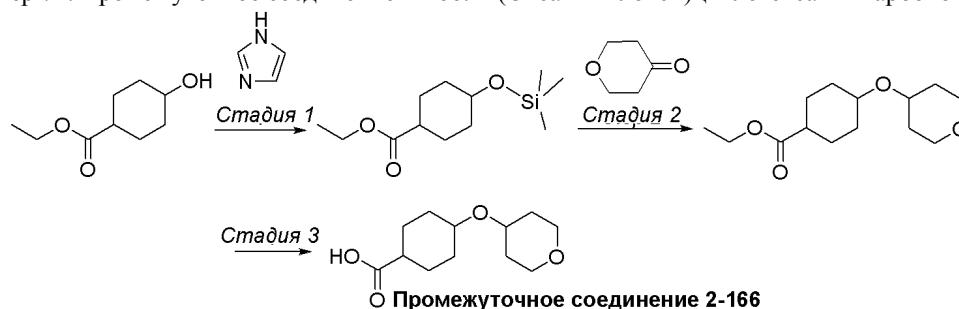
Стадия 1. Метил-4-(1,1-дифторэтил)бензоат.

В реакционную пробирку для реактора высокого давления вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали метил-4-ацетилбензоат (300 мг, 1,68 ммоль), этанол (0,02 мл), диэтил(трифтор-4-сульфанил)амин (814 мг, 5,05 ммоль) и хлороформ (20 мл). Полученный раствор запечатывали и перемешивали в течение 10 ч при 80°C. После охлаждения до 23°C, реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (4:1 об./об.), с получением метил-4-(1,1-дифторэтил)бензоата в виде твердого желтого вещества (200 мг, 59%). ЖХМС (ИЭР) m/z 201 [M+H].

Стадия 2. 4-(1,1-Дифторэтил)бензойная кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием метил-4-(1,1-дифторэтил)бензоата (стадия 1, 150 мг, 0,75 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-160, 150 мг). ЖХМС (ИЭР, m/z 185 [M-H].

Пример 72. Промежуточное соединение 2-166. 4-(Оксан-4-илокси)циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1. Этил-4-[(триметилсилил)окси]циклогексан-1-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой и термометром, загружали этил-4-гидроксициклогексан-1-карбоксилат (500 мг, 2,90 ммоль), 1Н-имидазол (480 мг, 7,05 ммоль) и N,N-диметилформамид (9 мл), и затем по каплям добавляли хлортриметилсилан (382 мг, 3,52 ммоль) при перемешивании при 0°C в течение 5 мин. Полученный раствор нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл). Продукт экстрагировали трет-бутилметилэфиром (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением этил-4-[(триметилсилил)окси]циклогексан-1-карбоксилата в

виде светло-желтого масла (600 мг, 85%). GCMS: m/z 244.

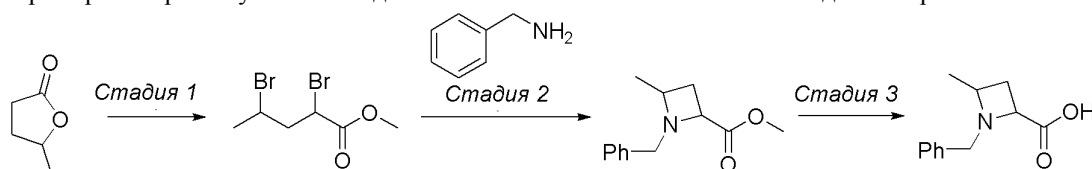
Стадия 2. Этил-4-(оксан-4-илокси)циклогексан-1-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой и термометром, загружали этил-4-[(триметилсилил)окси]циклогексан-1-карбоксилат (стадия 1, 200 мг, 0,82 ммоль), дихлорметан (8 мл) и оксан-4-он (70 мг, 0,70 ммоль) и затем по каплям добавляли трифторметансульфонат триметилсилила (18 мг, 0,08 ммоль) при перемешивании при -78°C в течение 5 мин. Перемешивание продолжали в течение 1 ч перед добавлением триэтилсилана (93 мг, 0,80 ммоль) в дихлорметане (1 мл) по порциям. После добавления реакцию смесь нагревали до 23°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя петролевым эфиром/этилацетатом (10:1, об./об.), с получением этил-4-(оксан-4-илокси)циклогексан-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (120 мг, 57%). GCMS: m/z 256.

Стадия 3. 4-(Оксан-4-илокси)циклогексан-1-карбоновая кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием этил-4-(оксан-4-илокси)циклогексан-1-карбоксилата (стадия 2, 100 мг, 0,39 ммоль) в качестве исходного вещества (промежуточное соединение 2-166, 50 мг, 56%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 227 [M-H].

Пример 73. Промежуточное соединение 2-866а. 1-Бензил-4-метилазетидин-2-карбоновая кислота



Стадия 1. Метил-2,4-дибромпентаноат.

В трехгорлую колбу вместимостью 500 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 5-метилоксан-2-он (10 г, 100 ммоль), метанол (100 мл), хлористоводородную кислоту (20 мл, 12н.) и трехбромистый фосфор (4,5 мл). Бром (6 мл) добавляли по порциям при 25°C . После добавления полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 110°C в масляной бане и охлаждали до 25°C , раствор разбавляли метанолом (100 мл) и хлористоводородную кислоту (20 мл, 12 н.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли водой (100 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл).

Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением метил 2,4-дибромпентаноата в виде бесцветного масла (6 г).

Стадия 2. Метил-1-бензил-4-метилазетидин-2-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 500 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали метил-2,4-дибромпентаноат (стадия 1, 4 г, 14,6 ммоль), ацетонитрил (100 мл) и фенилметанамин (1,72 г, 16,1 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 65°C в масляной бане и охлаждали до 25°C , полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:1, об./об.), с получением метил-1-бензил-4-метилазетидин-2-карбоксилата в виде светло-коричневого масла (2 г, 62%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 220 [M+H].

Стадия 3. 1-Бензил-4-метилазетидин-2-карбоновая кислота.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали метил-1-бензил-4-метилазетидин-2-карбоксилат (стадия 2, 2 г, 9,12 ммоль), воду (30 мл) и гидроксид бария (3,13 г, 18,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 90°C в масляной бане и охлаждали до 25°C , pH доводили до 6 с использованием хлористоводородной кислоты (3н.). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-бензил-4-метилазетидин-2-карбоновой кислоты в виде бесцветного масла (1,8 г, 96%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 206 [M+H].

Пример 74. Промежуточное соединение 2-176а. трет-Бутил-4-метокси-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилат

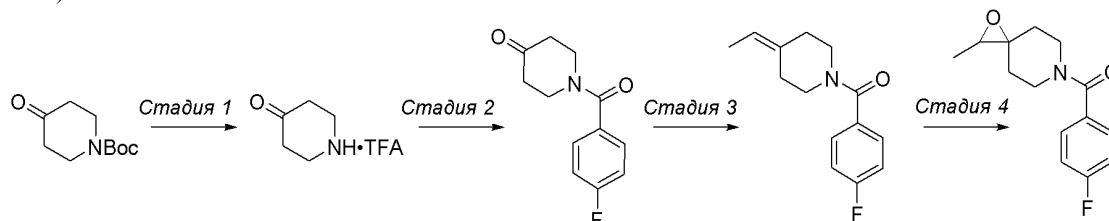


Стадия 1. трет-Бутил-4-метокси-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилат.

Триметилсульфония йодид (1,45 г, 6,55 ммоль), диметилсульфоксид (20 мл) и гидрид натрия (157 мг, 6,54 ммоль) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, в инертной атмосфере. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C . Добавляли

трет-бутил-3-метокси-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 2,18 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали этиловым эфиром (3×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-метокси-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилата (500 мг, 94%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 244 [M+H].

Пример 75. Промежуточное соединение 2-198а. (4-Фторфенил)(2-метил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метанон



Стадия 1. Пиперидин-4-она трифторацетат.

трет-Бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (3 г, 15,0 ммоль), дихлорметан (15 мл) и трифторуксусную кислоту (3 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл с магнитной мешалкой. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением трифторацетата пиперидин-4-она, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 2. 1-(4-Фторбензоил)пиперидин-4-он.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 7, с использованием трифторацетата пиперидин-4-она (стадия 1, 4,69 ммоль) и 4-фторбензойной кислоты (1,44 г, 10,3 ммоль) в качестве исходных веществ, после чего их очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:1 об./об.). (800 мг, 77%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 222 [M+H].

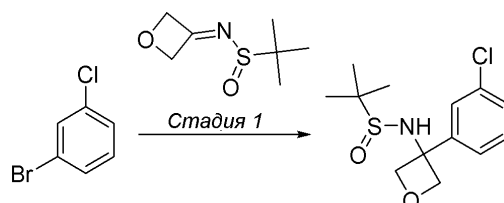
Стадия 3. (4-Этилиденпиперидин-1-ил)(4-фторфенил)метанон.

Тетрагидрофуран (10 мл) и трет-бутоксид калия (814 мг, 7,27 ммоль) добавляли в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой. Раствор бромид этилтрифенилфосфония (4,00 г, 10,8 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси по каплям добавляли раствор 1-(4-фторбензоил)пиперидин-4-она (стадия 2, 800 мг, 3,62 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при перемешивании при комнатной температуре в течение 2 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 40°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляли н-гексаном (50 мл), фильтровали, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:3 об./об.), с получением (4-этилиденпиперидин-1-ил)(4-фторфенил)метанона (250 мг, 30%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 234 [M+H].

Стадия 4. (4-Фторфенил)(2-метил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метанон.

(4-Этилиденпиперидин-1-ил)(4-фторфенил)метанон (стадия 3, 250 мг, 1,07 ммоль), 3-хлорпербензойную кислоту (239 мг, 1,38 ммоль) и хлороформ (20 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл с магнитной мешалкой. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре и затем промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (30 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (5×20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием этилацетата/петролевого эфира (1:4 об./об.) с получением (4-фторфенил)(2-метил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метанона. ЖХМС: (ИЭР) m/z 250 [M+H].

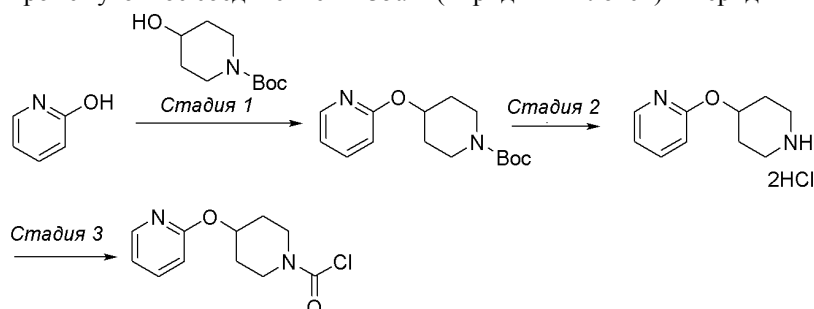
Пример 76. Промежуточное соединение 2-313а. N-[3-(3-хлорфенил)оксетан-3-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамид



В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой, магнитной мешалкой и термометром, загружали 1-бром-3-хлорбензол (1 г, 5,22 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл), после чего по каплям добавляли *n*-BuLi (1,5 мл, 2,5М в гексане) при -78°C. К реакционной смеси добавляли 2-метил-N-(оксетан-3-илиден)пропан-2-сульфинамид (1,11 г, 6,33 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при -78°C и перемешивали в течение 5 ч при -78°C в бане с сухим льдом в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (30 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл).

Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (от 1:50 до 1:10 об./об.), с получением N-[3-(3-хлорфенил)оксетан-3-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (800 мг, 53%) в виде твердого белого вещества. ЖХМС: (ИЭР) m/z 288, 290 [M+H].

Пример 77. Промежуточное соединение 2-235а 4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-карбонилхлорид



Стадия 1. трет-Бутил-4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную баллоном с азотом, загружали пиридин-2-ол (500 мг, 5,26 ммоль), трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (3,17 г, 15,75 ммоль), трифенилфосфин (4,14 г, 15,78 ммоль), тетрагидрофуран (20 мл). Раствор диэтилазодикарбоксилата (2,75 г, 15,79 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли при 0°C. После добавления раствор перемешивали в течение 5 ч при 23°C. Смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (7:100 об./об.), с получением трет-бутил-4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого белого вещества (600 мг, 41%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 279 [M+H].

Стадия 2. 2-(Пиперидин-4-илокси)пиридина дигидрохлорид.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали трет-бутил-4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 1, 600 мг, 2,16 ммоль) и диоксан (10 мл) с последующим добавлением хлористоводородной кислоты в диоксане (3М, 20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 23°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 2-(пиперидин-4-илокси)пиридина дигидрохлорида в виде твердого белого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки (500 мг, > 95%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 179 [M+H].

Стадия 3. 4-(Пиридин-2-илокси)пиперидин-1-карбонилхлорид.

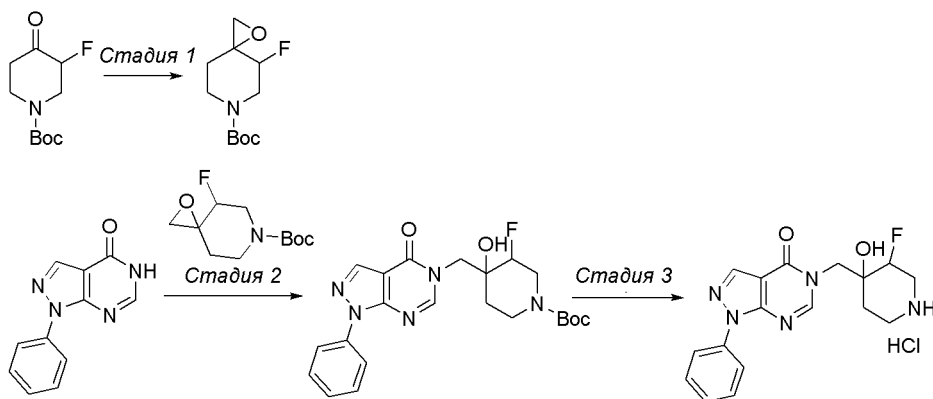
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали трифосген (107 мг, 0,36 ммоль) и дихлорметан (10 мл). По каплям добавляли 2-(пиперидин-4-илокси)пиридина дигидрохлорид (стадия 2, 150 мг, 0,60 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (181,8 мг, 1,41 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 0°C. Смесь концентрировали под вакуумом с получением 4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-карбонилхлорида в виде твердого желтого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки (150 мг, > 95%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 241, 243 [M+H].

Промежуточные соединения в табл. 34 были синтезированы согласно методике, описанной выше.

Таблица 34

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	ЖХМС: (ES) m/z [M+H]
Промежуточное соединение 2-108X. 4-((5-метилизоксазол-3-ил) окси) пиперидин-1-карбонилхлорид	трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат и 5-метилизоксазол-3-ол	245, 247
Промежуточное соединение 2-109Y. 4-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил) окси) пиперидин-1-карбонилхлорид	трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат и 1-метил-1Н-пиразол-4-ол	244, 246

Пример 78. Промежуточное соединение 2-339а. 5-[(3-Фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-фенил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он



Стадия 1. трет-Бутил-4-фтор-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой, магнитной мешалкой и термометром, загружали раствор йодида диметилметансульфинила (13,8 г, 62,5 ммоль) в диметилсульфоксиде (30 мл) и затем гидрид натрия (1,5 г, 62,5 ммоль, 60 мас.%) при 0-5°C. После 20 мин тщательного перемешивания по каплям добавляли трет-бутил-3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (10,4 г, 47,9 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) при 10°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 23°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (30 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-фтор-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилат (2,45 г, 17%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 232 [M+H].

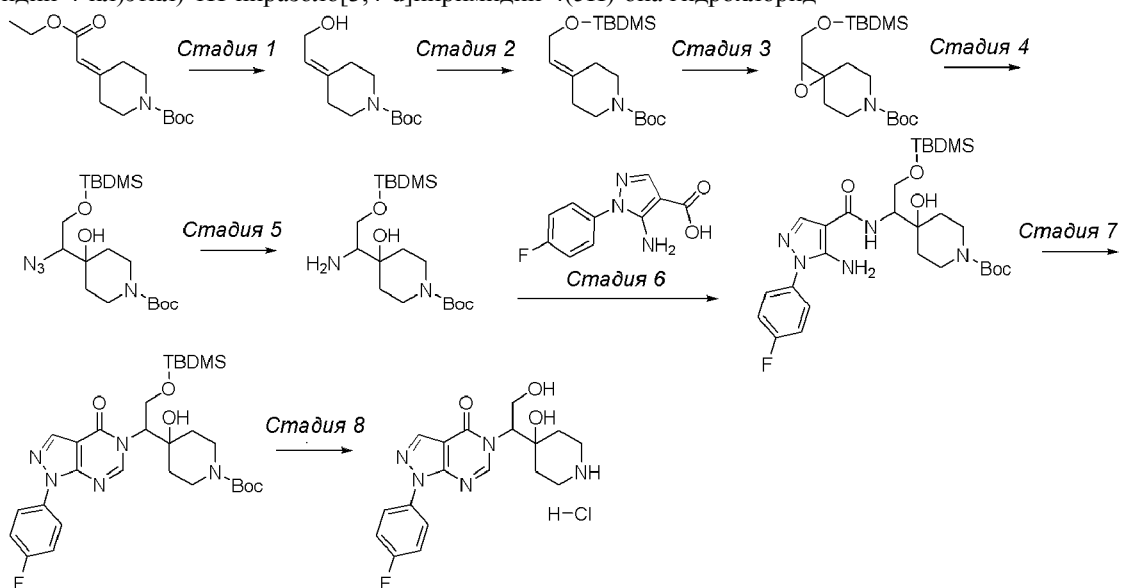
Стадия 2. трет-Бутил-4-гидрокси-4-((4-оксо-1-фенил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 877, с использованием трет-бутил-4-фтор-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилата (стадия 1, 2,45 г, 7,08 ммоль) и 1-фенил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (1,5 г, 10,6 ммоль) и последующей очисткой при помощи колоночной хроматографии с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:2 об./об.) (800 мг, 17%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 444 [M+H].

Стадия 3. 5-((3-Фтор-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 2а, с использованием трет-бутил-3-фтор-4-гидрокси-4-((4-оксо-1-фенил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (стадия 2, 760 мг, 1,72 ммоль) (650 мг, > 95%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 344 [M+H].

Пример 79. Промежуточное соединение 2-345а. 1-(4-Фторфенил)-5-(2-гидрокси-1-(4-гидроксипиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-она гидрохлорид



Стадия 1. трет-Бутил-4-(2-гидроксиэтилиден)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-4-(2-этокси-2-оксоэтилиден)пиперидин-1-карбоксилата (4,99 г, 18,5 ммоль) в толуоле (75 мл) помещали в атмосферу азота в круглодонной колбе вместимостью 500 мл и охлаждали в

бане с сухим льдом/ацетоном при -77°C . Гидрид диизобутилалюминия (1,0М в гептане, 40 мл, 40,0 ммоль) добавляли по каплям при помощи шприца в течение 20 мин. Раствор перемешивали в течение 2,5 ч перед добавлением по каплям насыщенного водного NH_4Cl (12,5 мл) в течение 8 мин. Образец нагревали до 23°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь встряхивали с водой (100 мл). Полученную эмульсию фильтровали через воронку Бюхнера и фильтровальный осадок промывали EtOAc (50 мл). Слои разделяли. Продукт экстрагировали EtOAc (2×50 мл), затем объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением масла. Вещество растворяли в гексанах- EtOAc и очищали при помощи ЖХСД Biotage (100 г колонка с силикагелем, от 10 до 60% EtOAc в гексанах) с получением трет-бутил-4-(2-гидроксиэтилиден)пиперидин-1-карбоксилата (3,71 г, 88%). ^1H ЯМР (300 МГц, XClOPOFORM-d) δ 5,50 (t, $J=7,04$ Гц, 1H), 4,15-4,23 (m, 2H), 3,36-3,50 (m, 4H), 2,27 (dd, $J=5,70$ Гц, 2H), 2,19 (dd, $J=5,70$ Гц, 2H), 1,48 (s, 9H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 250 $[\text{M}+\text{Na}]$.

Стадия 2. трет-Бутил-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этилиден)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-4-(2-гидроксиэтилиден)пиперидин-1-карбоксилата (стадия 1, 3,71 г, 16,3 ммоль) в ДМФА (22 мл) подвергали воздействию имидазола (3,44 г, 50,5 ммоль) и TBDMS-Cl (3,72 г, 24,7 ммоль). Раствор перемешивали при 23°C в течение 72 ч. Желтый раствор разбавляли EtOAc (250 мл), промывали водой (3×250 мл) и соевым раствором (2×250 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением бесцветного масла. Масло растворяли в нескольких мл гексанов и очищали при помощи ЖХСД Biotage (100 г колонка с силикагелем, от 0 до 6,5% EtOAc в гексанах) с получением трет-бутил-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этилиден)пиперидин-1-карбоксилата (5,37 г, 96%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,40 (t, $J=6,45$ Гц, 1H), 4,21 (d, $J=6,45$ Гц, 2H), 3,34-3,49 (m, 4H), 2,10-2,29 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 342 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 3. трет-Бутил-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилат.

Перемешиваемый раствор трет-бутил-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этилиден)пиперидин-1-карбоксилата (стадия 2, 5,37 г, 15,7 ммоль) в хлороформе (200 мл) охлаждали в ледяной бане. К реакционной смеси добавляли $m\text{-CPBA}$ (<77%, 12,57 г, 56,1 ммоль), после чего удаляли ледяную баню. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней, что приводило к образованию белого осадка. Реакционную смесь гасили водным 10% раствором тиосульфата натрия (250 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (250 мл). Смесь встряхивали в течение 5 мин и затем разделяли. Продукт дополнительно экстрагировали дихлорметаном (2×400 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и выпаривали под пониженным давлением с получением 5,74 г желтой жидкости. Вещество растворяли в небольшом количестве гексанов/ EtOAc и очищали при помощи ЖХСД Biotage (100 г колонка с силикагелем, от 0 до 10% EtOAc в гексанах) с получением трет-бутил-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилата (2,55 г, 45%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,60-3,86 (m, 4H), 3,36-3,53 (m, 2H), 2,98 (t, $J=5,57$ Гц, 1H), 1,78 (ddd, $J=13,49, 9,23, 4,25$ Гц, 2H), 1,38-1,66 (m, 11H), 0,91 (s, 9H), 0,07-0,12 (m, 6H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 4. трет-Бутил-4-(1-азидо-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

Раствор трет-бутил-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилата (стадия 3, 179 мг, 0,501 ммоль) в ДМФА (4 мл) подвергали воздействию хлорида аммония (102 мг, 1,91 ммоль) и азидата натрия (153 мг, 2,35 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли EtOAc (40 мл), промывали соевым раствором (2×40 мл) и водой (3×40 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением. Осадок растворяли в гексанах/ EtOAc и очищали при помощи ЖХСД Biotage, элюируя EtOAc /гексанами (10 г колонка с силикагелем, от 0 до 17% об./об.) с получением трет-бутил-4-(1-азидо-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (77,2 мг, выход 39%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 4,79 (s, 1H), 4,01 (dd, $J=10,99, 3,08$ Гц, 1H), 3,62-3,80 (m, 3H), 3,36 (dd, $J=9,23, 3,08$ Гц, 1H), 2,92 (br s, 2H), 1,33-1,52 (m, 13H), 0,88 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 401 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 5. трет-Бутил-4-(1-амино-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

В двухгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл добавляли 10% Pd/C (49,0 мг, 0,046 ммоль Pd) в атмосфере азота. Осторожно добавляли метанол (3 мл) при помощи шприца, и затем аппарат открывали и при помощи пипетки добавляли раствор трет-бутил-4-(1-азидо-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (стадия 4, 1,15 г, 2,87 ммоль) в MeOH (10 мл) и затем триэтиламин (5 капель). Атмосферу удаляли и трижды заменяли водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон, 1 атм.) в течение 24 ч. Образец фильтровали через Целит 545 на воронке Бюхнера и фильтровальный осадок промывали MeOH (40 мл). Фильтрат выпаривали под пониженным давлением с получением трет-бутил-4-(1-амино-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-гидрокси-

пиперидин-1-карбоксилата (1,07 г, 99%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 4,25 (s, 1H), 3,63-3,80 (m, 3H), 3,40 (dd, $J=9,97$, 7,62 Гц, 1H), 2,96 (br s, 3H), 1,04-1,57 (m, 15H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 6H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 375 [M+H].

Стадия 6. трет-Бутил-4-(1-(5-амино-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

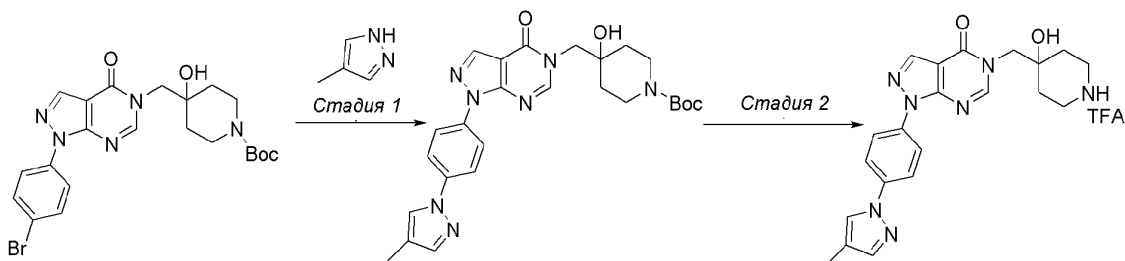
Раствор трет-бутил-4-(1-амино-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (стадия 5, 922 мг, 2,46 ммоль) в дихлорметане (30 мл) подвергали воздействию 5-амино-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (571 мг, 2,58 ммоль), NATU (989 мг, 2,60 ммоль) и триэтиламина (1,72 мл, 12,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 4 дней и разбавляли EtOAc (250 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (250 мл), соевым раствором (250 мл) и водой (2x250 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, обрабатывали силикагелем и выпаривали под пониженным давлением. Вещество очищали при помощи ЖХСД Biotage, элюируя EtOAc/Гексанами (50 г колонка с силикагелем, от 0 до 50% об./об., изократическое элюирование при 42% EtOAc) с получением трет-бутил-4-(1-(5-амино-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (841 мг, 59%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,01 (s, 1H), 7,53-7,63 (m, 2H), 7,25-7,41 (m, 3H), 6,35 (s, 2H), 4,62 (s, 1H), 3,91-4,08 (m, 2H), 3,59-3,77 (m, 3H), 2,99 (br s, 2H), 1,22-1,59 (m, 13H), 0,82 (s, 9H), 0,02 (d, $J=4,40$ Гц, 6H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 578 [M+H].

Стадия 7. трет-Бутил-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(1-(4-фторфенил)-4-оксо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5(4H)-ил)этил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата.

Раствор трет-бутил-4-(1-(5-амино-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (стадия 6, 180 мг, 0,311 ммоль) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (5,0 мг, 0,026 ммоль) в триэтилортоформате (5,4 мл, 32,4 ммоль) перемешивали при 23°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь гасили триэтиламино (12 капель). Образец растворяли в EtOAc/гексанах и добавляли вещество на той же стадии, что при предыдущем запуске (20,1 мг, 0,035 ммоль пиразола в качестве исходного вещества). Образец очищали при помощи ЖХСД Biotage (10 г колонка с силикагелем, от 0 до 50% EtOAc в гексанах, с изократическим элюированием при 16% EtOAc) с получением трет-бутил-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(1-(4-фторфенил)-4-оксо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5(4H)-ил)этил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 64%), и использовали без дальнейшей очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,99-8,13 (m, 2H), 7,38-7,51 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 5,06 (dd, $J=10,11$, 5,72 Гц, 1H), 4,14-4,25 (m, 1H), 4,03-4,13 (m, 1H), 3,53-3,80 (m, 3H), 3,06 (br s, 3H), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,66 (s, 9H), -0,03 (d, $J=9,67$ Гц, 6H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 588 [M+H].

Стадия 8. 1-(4-Фторфенил)-5-(2-гидроксипиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-она гидрохлорид.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 2а, с использованием трет-бутил-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(1-(4-фторфенил)-4-оксо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5(4H)-ил)этил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (стадия 7, 124,5 мг, 0,212 ммоль) в качестве исходного вещества (83,7 мг, 96%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,85 (br s, 1H), 8,46-8,57 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01-8,13 (m, 2H), 7,37-7,49 (m, 2H), 5,44-5,99 (m, 4H), 5,00 (dd, $J=9,23$, 5,42 Гц, 1H), 3,86-4,10 (m, 2H), 3,11-3,24 (m, 1H), 2,80-3,11 (m, 3H), 1,94 (br s, 2H), 1,57-1,74 (m, 1H), 1,28 (br d, $J=14,07$ Гц, 1H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 374 [M+H].



Пример 80. Промежуточное соединение 2-515а. 5-[(4-Гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль.

Стадия 1. трет-Бутил-4-гидрокси-4-[[1-[4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 25 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали трет-бутил-4-[[1-(4-бромфенил)-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 28x, 1,000 г, 1,98 ммоль), 4-метил-1H-пиразол (1,30 г, 15,8 ммоль), меди (I) йодид (0,754 г, 3,96 ммоль), карбонат натрия (0,421 г, 3,97 ммоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамин (0,046 г, 0,40 ммоль) и диоксан (7 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 120°C в атмосфере азота. После

охлаждения до 23°C, смесь разбавляли водой (10 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл), и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя ацетатом/петролевым эфиром (35:65, об./об.), с получением трет-бутил-4-гидрокси-4-([1-[4-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,140 г, 14%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 506 [M+H].

Стадия 2. 5-[(4-Гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль.

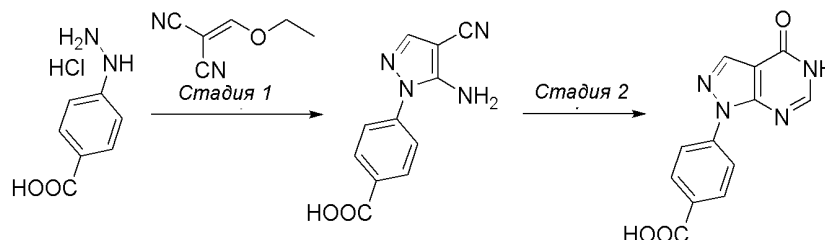
Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 2, с использованием трет-бутил-4-гидрокси-4-([1-[4-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил)пиперидин-1-карбоксилата, стадия 1, в качестве исходного вещества (0,112 г, 95%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 406 [M+H].

Промежуточные соединения в табл. 35 были получены согласно методике, описанной выше.

Таблица 35

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H].
Промежуточное соединение 2-517aa. 1-(4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, ТФУ соль	трет-бутил-4-[[1-(4-бромфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат и 1Н-пиразол	392

Пример 81. Промежуточное соединение 2-619a. 4-(4-Оксо-4,5-дигидропиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензойная кислота



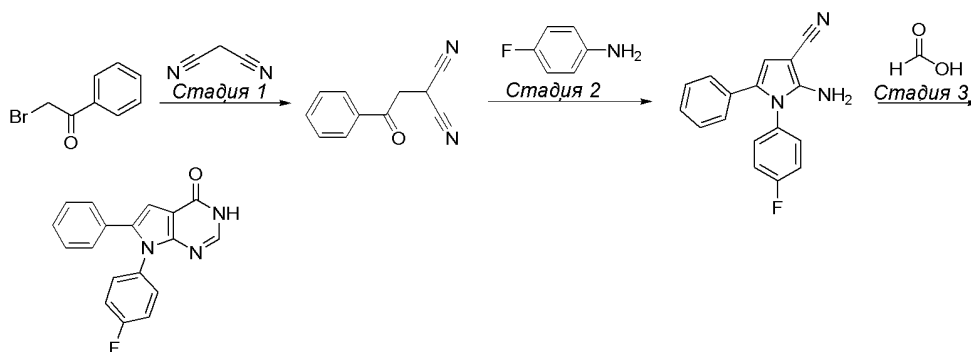
Титульное соединение получали согласно методикам, описанным в примере 21, стадия 1, 2, с использованием гидрохлорида 4-гидразинилбензойной кислоты (4,95 г, 26,2 ммоль) в качестве исходного вещества ЖХМС: (ES) m/z 257 [M+H].

Промежуточные соединения в табл. 36 были получены согласно методике, описанной выше.

Таблица 36

Промежуточное соединение №:	Использованный предшественник	МС (ИЭР, m/z) [M+H].
Промежуточное соединение 2-537аа. 1-(4-Метилфенил)-1Н, 4Н, 5Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-он	(4-метилфенил) гидразина гидрохлорид	227
Промежуточное соединение 2-366а. 1-(4-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил) фенил)-1Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4 (5Н)-он и 1-(4-(2Н-1,2,3-триазол-1-ил) фенил)-1Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4 (5Н)-он	1-(4-гидразинилфенил)-1Н-1,2,3-триазола гидрохлорид и 2-(4-гидразинилфенил)-1Н-1,2,3-триазола гидрохлорид, полученные из 4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) анилина и 4-(1Н-1,2,3-триазол-2-ил) анилина	280
Промежуточное соединение 2-3111. 1-(4-бром-3-метилфенил)-1Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4 (5Н)-он	(4-бром-3-метилфенил) гидразин, полученный согласно методике, использованной для получения промежуточного соединения 2-28 из 4-бром-3-	305, 307
	метиланилина	
Промежуточное соединение 2-3112. 1-(4-фтор-3-метилфенил)-1Н-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4 (5Н)-он	(4-фтор-3-метилфенил) гидразин, начиная с 4-фтор-3-метилбензоламина, как описано в методике, использованной для получения промежуточного соединения 2-28	245

Пример 82. Промежуточное соединение 332аа. 7-(4-Фторфенил)-6-фенил-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7Н)-он



Стадия 1. 2-(2-Оксо-2-фенилэтил)малононитрил.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали пропандинитрил (1,39 г, 21,04 ммоль), этанол (100 мл) и 2-бром-1-фенилэтан-1-он (5 г, 25,1 ммоль) и затем по каплям добавляли гидроксид натрия (1,26 г, 31,5 ммоль) в этаноле (25 мл) апри перемешивании в течение 3 мин. Перемешивание продолжали в течение 1 ч при 23°C, после чего реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли водой (50 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (5×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:1 об./об.), с получением 2-(2-оксо-2-фенилэтил)малононитрила (1,2 г, 31%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 185[M+H].

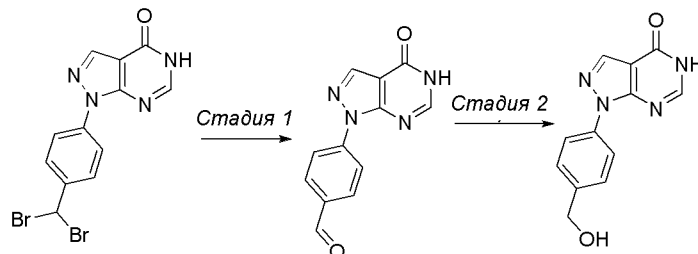
Стадия 2. 2-Амино-1-(4-фторфенил)-5-фенил-1Н-пиррол-3-карбонитрил.

В пробирку для микроволнового реактора вместимостью 10 мл загружали 2-(2-оксо-2-фенилэтил)малононитрил (стадия 1, 340 мг, 1,85 ммоль), 4-фторанилин (204 мг, 1,84 ммоль), этанол (3 мл), хлористоводородную кислоту (0,1 мл, 12н.). Реакционную смесь подвергали микроволновому излучению в течение 1 ч при 120°C и охлаждали до 23°C. pH доводили до 8 с использованием насыщенного карбоната натрия, и продукт экстрагировали этилацетатом (5×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:1 об./об.), с получением 2-амино-1-(4-фторфенил)-5-фенил-1Н-пиррол-3-карбонитрила (180 мг, 35%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 278 [M+H].

Стадия 3. 7-(4-Фторфенил)-6-фенил-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7Н)-он.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, термометром и конденсатором, загружали 2-амино-1-(4-фторфенил)-5-фенил-1Н-пиррол-3-карбонитрил (стадия 2, 90 мг, 0,32 ммоль), муравьиную кислоту (10 мл) и воду (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 100°C и охлаждали до 23°C. Растворитель удаляли под вакуумом, и осадок разбавляли водой (20 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (5×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 7-(4-фторфенил)-6-фенил-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7Н)-она (120 мг) и использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС: (ИЭР) m/z 306 [M+H].

Пример 83. Промежуточное соединение 2-537а. 1-[4-(гидроксиметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он



Стадия 1. 1-[4-(Дибромметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 1-(4-метилфенил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (900 мг, 3,98 ммоль), тетрахлорметан (60 мл, 619 ммоль), N-бромсукцинимид (2,25 г, 12,6 ммоль), бензил пероксид (2,03 г, 7,90 ммоль). Раствор перемешивали в течение 14 ч при 80°C в масляной бане. После охлаждения до 25°C, реакционную смесь гасили водой (50 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (4×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (20:1, об./об.), с получением 1-[4-(дибромметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она в виде твердого желтого вещества (1 г,

65%). ЖХМС: (ES) m/z 383, 385, 387 [M+H].

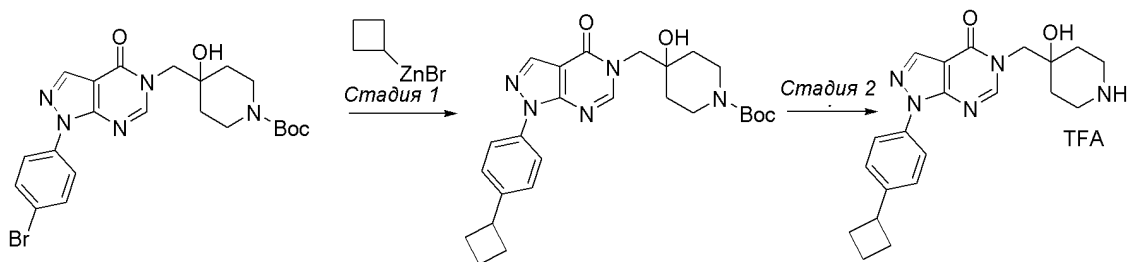
Стадия 2. 4-[4-Оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил]бензальдегид.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 1-[4-(дибромметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (стадия 1, 1 г, 2,60 ммоль), диоксан (20 мл), воду (40 мл) и карбонат кальция (260 мг, 2,55 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 100°C в масляной бане. После охлаждения до 25°C, реакцию смесь водой (20 мл). Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой (2×20 мл) и высушивали в сушильном шкафу с получением 4-[4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил]бензальдегида в виде твердого желтого вещества (900 мг, > 95%). ЖХМС: (ES) m/z 241 [M+H].

Стадия 3. 1-[4-(Гидроксиметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он.

Круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали 4-[4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил]бензальдегид (стадия 2, 500 мг, 2,08 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл). После этого добавляли борогидрид натрия (463 мг, 12,2 ммоль) по порциям при 0°C. Раствор перемешивали в течение 4 ч при 25°C. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (50:1-20:1, об./об.), с получением 1-[4-(гидроксиметил)фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она в виде грязно-белого твердого вещества (100 мг, 20%). ЖХМС: (ES) m/z 243 [M+H].

Пример 84. Промежуточное соединение 2-665а. 1-(4-Циклобутилфенил)-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он, ТФУ соль



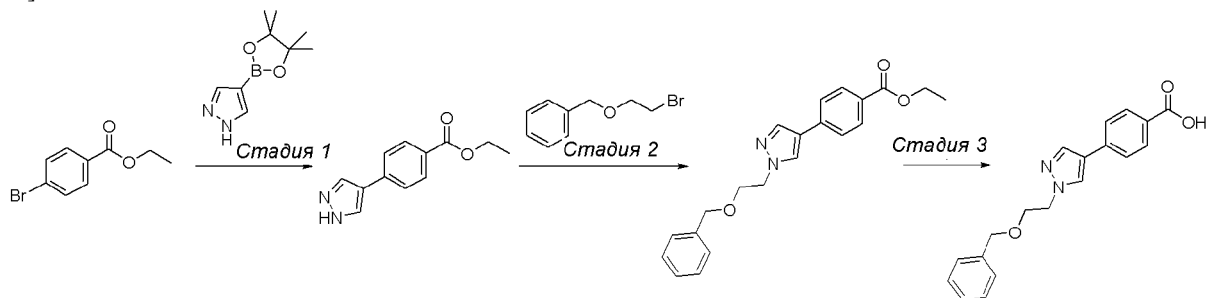
Стадия 1. трет-Бутил-4-[[1-(4-циклобутилфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную баллоном с азотом и магнитной мешалкой, загружали трет-бутил-4-[[1-(4-бромфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 0,99 ммоль), тетрагидрофуран (30 мл), палладия ацетат (11,1 мг, 0,05 ммоль), S-Phos (30,5 мг, 0,07 ммоль), бром(циклобутил)цинк (1,98 мл, 4,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C в атмосфере азота и затем гасили водой (50 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:1, об./об.), с получением трет-бутил-4-[[1-(4-циклобутилфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 11%). ЖХМС: (ES) m/z 480 [M+H].

Стадия 2. 1-(4-Циклобутилфенил)-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он, ТФУ соль.

Титульное соединение получали согласно способу, описанному в примере 2, с использованием трет-бутил-4-[[1-(4-циклобутилфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (стадия 1, 50 мг, 0,10 ммоль) в качестве исходного вещества (52 мг). ЖХМС: (ES) m/z 380 [M+H].

Пример 85. Промежуточное соединение 2-869а. 4-[1-[2-(Бензилокси)этил]-1Н-пиразол-4-ил]бензойная кислота



Стадия 1. Этил-4-(1Н-пиразол-4-ил)бензоат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 500 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали этил-4-бромбензоат (2 г, 8,73 ммоль), 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (2 г, 10,3 ммоль), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (700 мг, 0,86 ммоль), карбонат калия (26,3 мг, 0,19 ммоль), 1,4-диоксан (200 мл) и воду (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 10 ч при 100°C в масляной бане в атмосфере азота. После охлаждения до 25°C, реакционную смесь гасили водой (200 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролеумом (4:1, об./об.), с получением этил-4-(1Н-пиразол-4-ил)бензоата в виде твердого желтого вещества (360 мг, 19%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 217 [M+H].

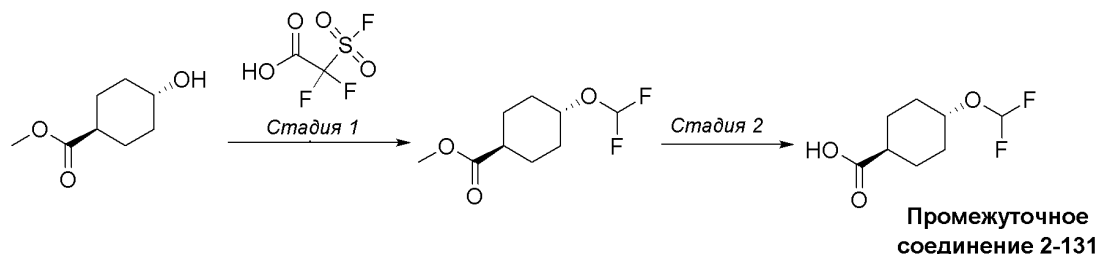
Стадия 2. Этил-4-[1-[2-(бензилокси)этил]-1Н-пиразол-4-ил]бензоат.

Титульное соединение было получено согласно методике, описанной в примере 865, стадия 1, с использованием этил-4-(1Н-пиразол-4-ил)бензоат (стадия 1, 80 мг, 0,37 ммоль) и [(2-бромэтокси)метил]бензола (240 мг, 1,12 ммоль) в качестве исходных веществ, и указанное соединение использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки (100 мг). ЖХМС: (ИЭР) m/z 351 [M+H].

Стадия 3. 4-[1-[2-(бензилокси)этил]-1Н-пиразол-4-ил]бензойная кислота.

Титульное соединение было получено согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием этил-4-[1-[2-(бензилокси)этил]-1Н-пиразол-4-ил]бензоата (стадия 2, 100 мг, 0,29 ммоль) в качестве исходного вещества ЖХМС: (ИЭР) m/z 323 [M+H].

Пример 85а. Промежуточное соединение 2-131. транс-4-(Дифторметокси)циклогексан-1-карбоновая кислота



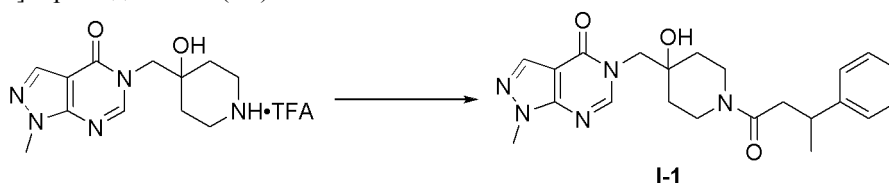
Стадия 1. Метил-(1г,4г)-4-(дифторметокси)циклогексан-1-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали метил-транс-4-гидроксициклогексан-1-карбоксилат (200 мг, 1,26 ммоль), ацетонитрил (20 мл) и йодид меди (239 мг, 1,25 ммоль). К реакционной смеси по каплям добавляли 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (715 мг, 4,01 ммоль) при перемешивании при 65°C в течение 15 мин. Раствор перемешивали в течение 1 ч и охлаждали до 25°C. Реакционную смесь гасили водой (15 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролевым эфиром (1:10-1:5, об./об.), с получением титульного соединения (200 мг). GCMS: m/z 208.

Стадия 2. транс-4-(Дифторметокси)циклогексан-1-карбоновая кислота.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 10, стадия 2, с использованием метил-(1г,4г)-4-(дифторметокси)циклогексан-1-карбоксилата (100 мг, 0,48 ммоль), (промежуточное соединение 2-131, 40 мг, 43%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 193 [M-1]. *Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19×150 мм. Подвижная фаза А: водная трифторуксусная кислота (0,1%)/подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: от 25% В до 45% В в течение 7 мин. Детектор: 220 и 254 нм. Способы синтеза соединений формулы (I), способ А.

Пример 86. 5-((4-Гидрокси-1-(3-фенилбутаноил)пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1)

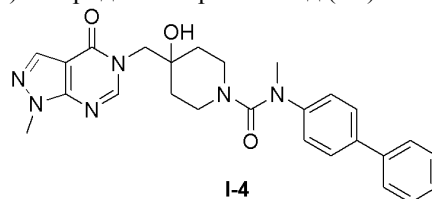


К раствору 5-((4-гидрокси-1-(3-фенилбутаноил)пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она трифторуксусной кислоты (промежуточное соединение 2-2, 21 мг, 0,08 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,2 мл) добавляли 3-фенилбутановую кислоту (0,2М в 1,2-дихлорэтане, 0,480 мл, 0,096 ммоль), DIPEA (0,070 мл, 0,4 ммоль) и HATU (37 мг, 0,096 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлор-

метаном и промывали водой. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (способ 6) с получением 5-((4-гидрокси-1-(3-фенилбутаноил)пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (I-1, 13 мг, 38%). ЖХМС (ИЭР) m/z 410,23 [M+H].

Способ D.

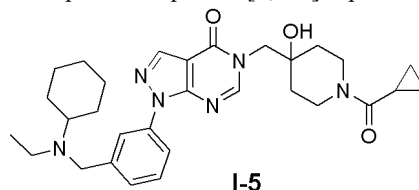
Пример 87. N-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-4-гидрокси-N-метил-4-((1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-4)



Раствор хлорида [1,1'-бифенил]-4-ил(метил)карбаминовой кислоты (получен путем добавления трифосгена (3 мг, 11 мкмоль) к раствору N-метил-[1,1'-бифенил]-4-амин (5,5 мг, 30 мкмоль) и DIPEA (11 мкл, 60 мкмоль) в 1,2-дихлорэтане (200 мкл), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч и использовали без дальнейшей очистки) добавляли к суспензии 5-((4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она, соли хлористоводородной кислоты (промежуточное соединение 2-2а, 9 мг, 30 мкмоль) и DIPEA (11 мкл, 60 мкмоль) в 1,4-диоксане (200 мкл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, концентрировали под пониженным давлением и затем разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Этилацетат отделяли и объединяли со вторым экстрактом этилацетата. Объединенные экстракты концентрировали под пониженным давлением, и неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (Способ 6) с получением N-([1,1'-бифенил]-4-ил)-4-гидрокси-N-метил-4-((1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид (I-4, 6,5 мг, 46%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 473,06 [M+H].

Способ E.

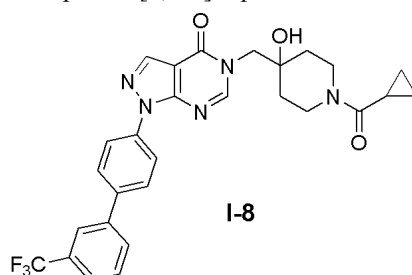
Пример 88. 1-(3-((Циклогексил(этил)амино)метил)фенил)-5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-5)



N-Этилциклогексанамин (0,2M 1,4-диоксан, 180 мкл, 36 мкмоль) добавляли к суспензии (бромметил)трифторбората калия (7 мг, 36 мкмоль) в 1,4-диоксане (162 мкл) и воде (18 мкл). Полученную смесь запечатывали и нагревали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 1-(3-бромфенил)-5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (промежуточное соединение 2-31, 0,2M раствор в ДМФА, 150 мкл, 30 мкмоль) и карбонат цезия (1,0M в метаноле, 90 мкл, 90 мкмоль), и полученную смесь газировали азотом. Добавляли аддукт хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладия (II) и метил-трет-бутилового эфира (0,01M в 1,4-диоксане, 75 мкл, 0,75 мкмоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли соевым раствором (500 мкл) и экстрагировали этилацетатом (2×500 мкл). Органические слои объединяли, концентрировали и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (способ 8) с получением 1-(3-((циклогексил(этил)амино)метил)фенил)-5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (I-5, 3,1 мг, 19%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 533,56 [M+H].

Способ H.

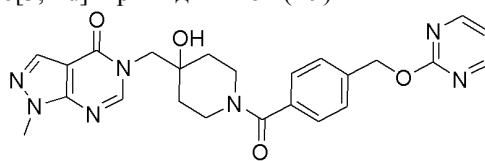
Пример 89. 5-((1-(Циклопропанкарбонил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил)-1-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-8)



1-(4-Бромфенил)-5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (промежуточное соединение 2-30, 0,05М в 1:1 толуоле: ДМФА, 600 мкл, 30 мкмоль), (3-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (0,2М в 1,4-диоксане, 270 мкл, 54 мкмоль), карбонат калия (1,0М водный, 90 мкл, 90 мкмоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (0,02М в 1,2-дихлорэтаноле, 150 мкл, 3 мкмоль), объединяли и нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (500 мкл) и гидроксид натрия (1,0М водный, 400 мкл). Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (500 мкл). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (способ 6) с получением 5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (I-8, 3,2 мг, 20%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 538,37 [M+H].

Способ I.

Пример 90. 5-((4-Гидрокси-1-(4-((пиримидин-2-илокси)метил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-9)

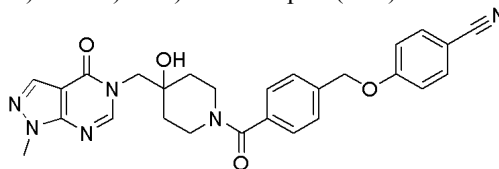


I-9

Во флакон вместимостью 20 мл добавляли 5-((4-гидрокси-1-(4-(гидроксиметил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (промежуточное соединение 2-7, 0,030 г, 0,075 ммоль) и гидрид натрия (60% в минеральном масле, 6 мг, 0,151 ммоль) по порциям при 0°C в ДМФА (0,503 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли 2-хлорпиримидин (0,09 г, 0,075 ммоль) с получением коричневой суспензии. Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 16 ч. ДМФА удаляли под пониженным давлением и неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии (Biotage, 25 г колонка, элюируя 0-10% градиентом метанолом/дихлорметаном) с получением 5-((4-гидрокси-1-(4-((пиримидин-2-илокси)метил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (I-9, 8,2 мг, 23%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 476,19 [M+H].

Способ J.

Пример 91. 4-((4-(4-Гидрокси-4-((1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)бензил)окси)бензонитрил (I-10)

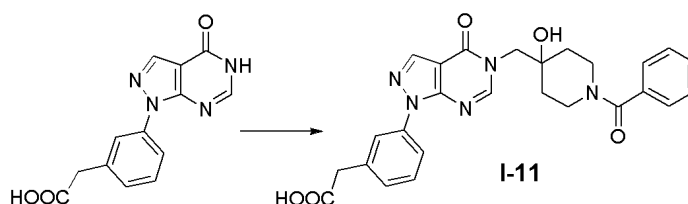


I-10

Во флакон вместимостью 20 мл добавляли 5-((4-гидрокси-1-(4-(гидроксиметил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (промежуточное соединение 2-7, 30 мг, 0,075 ммоль), 4-гидроксибензонитрил (9,89 мг, 0,083 ммоль) и раствор трифенилфосфина (0,022 г, 0,083 ммоль) в тетрагидрофуране (0,503 мл). Добавляли диизопропил азодикарбоксилат (0,016 мл, 0,083 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 23°C. Раствор разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (способ 1) с получением 4-((4-(4-гидрокси-4-((1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)бензил)окси) бензонитрила (I-10, 3,4 мг, 9%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 499,23 [M+H].

Способ K.

Пример 92. 2-(3-(5-((1-Бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)уксусная кислота (I-11)

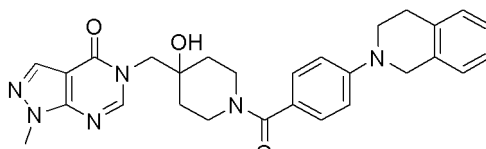


I-11

2-(3-(4-Оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)уксусную кислоту (полученную согласно методике, сходной с использованной для получения промежуточного соединения 2-28 с использованием метил-2-(3-аминофенил)ацетата в качестве исходного вещества и затем методике, описанной в примере 21, с использованием метил-2-(3-гидразинилфенил)ацетата в качестве исходного вещества, что приводило к *in situ* гидролизу метилового эфира) (180 мг, 0,67 ммоль), карбонат цезия (652 мг, 2,00 ммоль), ДМФА (10 мл) и 6-бензоил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан (промежуточное соединение 2-36, 174 мг, 0,80 ммоль) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Реакционную смесь затем гасили добавлением воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (5×20 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением 2-(3-(5-((1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)уксусной кислоты (I-11, 34 мг, 10%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,29-8,28 (m, 1H), 8,28-8,20 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,47-7,34 (m, 7H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,57-3,30 (m, 5H), 1,81-1,67 (m, 3H), 1,45-1,42 (m, 1H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 488,39 [M+H]. *Колонка: преп. колонка Waters XBridge BEH Shield RP18 OBD, 130Å, 5 мкм, 19 мм × 150 мм. Подвижная фаза А: 0,05% водный бикарбонат аммония/подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: от 3% В до 10% В за 8 мин. Детектор: 220 и 254 нм.

Способ L.

Пример 93. 5-((1-(4-(3,4-Дигидроизохинолин-2(1H)-ил)бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-12)

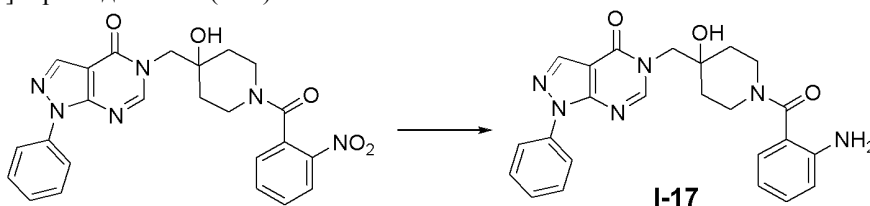


I-12

5-((1-(4-Бромбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (промежуточное соединение 2-3, 0,2М раствор в ДМФА, 150 мкл, 30 мкмоль), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (0,2М раствор в 1,4-диоксане, 300 мкл, 60 мкмоль) и карбонат цезия (39 мг, 120 мкмоль) объединяли в реакционном флаконе вместимостью 2 мл, который затем продували азотом. В отдельном сосуде объединяли BINAP (0,05М 1,4-диоксан, 4 мл) с ацетатом палладия (II) (0,1М 1,4-диоксан, 1,33 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 5 мин. В реакционный сосуд добавляли предварительно составленную каталитическую суспензию (120 мкл). Флакон запечатывали и нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (500 мкл) и солевым раствором (500 мкл). Органический слой удаляли и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (способ 3) с получением 5-((1-(4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (I-12, 2 мг, 15%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 499,17 [M+H].

Способ R.

Пример 94. 5-((1-(2-Аминобензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-17)



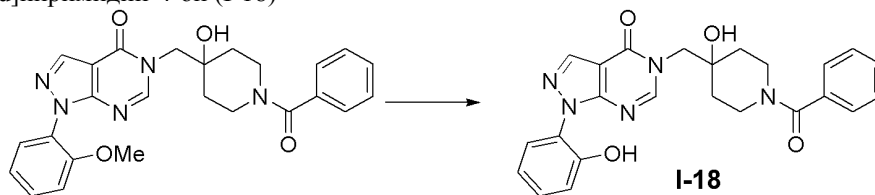
I-17

5-((4-Гидрокси-1-(2-нитробензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, с использованием трифторацетата 5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (промежуточное соединение 2-18) и 2-нитробензойной кислоты в качестве исходных веществ), (100 мг, 0,21 ммоль), палладиевый катализатор на углеродном носителе (10 мас.%, 18 мг) и метанол (20 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную баллоном с водородом и магнитной мешалкой. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре и фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали под вакуумом и неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением 5-((1-(2-аминобензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (I-17, 11 мг, 11%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,36 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,58 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 5,12 (br s, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,32-3,15 (m, 4H), 1,66-1,40 (m, 4H) ppm. ЖХМС: (ИЭР) m/z 445,10

[M+H]. *Колонка: преп. колонка Waters XBridge BEH Shield RP18 OBD, 130Å, 5 мкм, 19 мм × 150 мм. Подвижная фаза А: 0,5% водный бикарбонат аммония/подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: от 30% В до 70% В за 10 мин. Скорость потока: 20 мл/мин. Детектор: 254 нм.

Способ S.

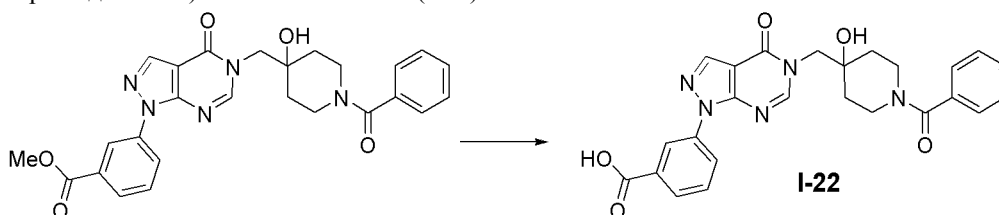
Пример 95. 5-((1-Бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(2-гидроксифенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-18)



5-((1-Бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(2-метоксифенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он и дихлорметан (10 мл) добавляли в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой и термометром. После этого добавляли трехбромистый бор (0,22 мл, 2,00 экв.) при 5°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили добавлением метанола и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (30:1 об./об.). Продукт дополнительно очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением 5-((1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(2-гидроксифенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (I-18, 9 мг, 9%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 446,12. *Колонка: преп. колонка Waters XSelect CSH C18 OBD, 130Å, 5 мкм, 19 мм × 150 мм. Подвижная фаза А: 0,05% водный бикарбонат аммония/подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: от 5% В до 49% В за 7 мин. Детектор: 220 и 254 нм.

Способ W.

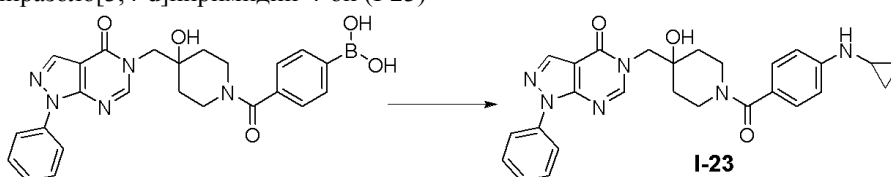
Пример 96. 3-(5-((1-Бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензойная кислота (I-22)



Метил-3-(5-((1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензоат (полученной согласно методике, описанной в способ А с использованием трифторацетата метил-3-(5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензоата (промежуточное соединение 2-20) и бензойной кислоты (60 мг, 0,12 ммоль), гидроксид лития (6 мг, 0,26 ммоль), воду (5 мл) и тетрагидрофуран (10 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 2 с использованием хлористоводородной кислоты (6,0М водный) и затем экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением 3-(5-((1-бензоил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензойной кислоты (I-22, 26 мг, 17%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,51-7,35 (m, 6H), 4,88 (s, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,49-3,37 (m, 2H), 1,91-1,52 (m, 3H), 1,50-1,32 (m, 1H) ppm. ЖХМС: (ИЭР) m/z 474,22 [M+H]. *Колонка: преп. колонка Waters XBridge BEH Shield RP18 OBD, 130Å, 5 мкм, 19 мм × 150 мм. Подвижная фаза А: 10 мм водный бикарбонат аммония/подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: от 10% В до 75% В за 10 мин. Скорость потока: 25 мл/мин. Детектор: 220 и 254 нм.

Способ X.

Пример 97. 5-((1-(4-(Циклопропиламино)бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-23)

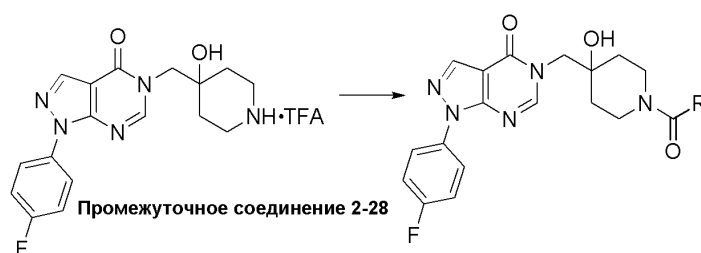


(4-(4-Гидрокси-4-((4-оксо-1-фенил-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)бороновую кислоту (полученную согласно методике, описанной в способе, с ис-

пользованием 5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она трифторацетата (промежуточное соединение 2-18) и 4-(дигидроксиборанил)бензойной кислоты в качестве исходных веществ) (250 мг, 0,53 ммоль), циклопропиламин (60 мг, 1,05 ммоль), меди (II) ацетат (240 мг, 0,53 ммоль), пиридин (125 мг, 1,58 ммоль), дихлорметан (30 мл) и молекулярные сита 4Å (200 мг) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Твердые вещества фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок сначала очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя дихлорметаном/метанолом (20:1 об./об.), и затем дополнительно очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением 5-((1-(4-(циклопропиламино)бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (I-23, 11 мг, 4%). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 8,07-7,93 (m, 3H), 7,64-7,26 (m, 5H), 6,75-6,73 (m, 2H), 4,23-3,98 (m, 3H), 3,48-3,08 (m, 3H), 2,55-2,31 (m, 1H), 2,08-1,40 (m, 4H), 0,90-0,65 (m, 2H), 0,65-0,40 (m, 2H) ppm. ЖХМС: (ИЭР) m/z 485,22 [M+H]. *Колонка: преп. колонка Waters XBridge BEH Shield RP18 OBD, 130Å, 5 мкм, 19 мм × 150 мм. Подвижная фаза А: 0,1% водный гидроксид аммония/подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: от 25% В до 46% В за 8 мин. Детектор: 220 и 254 нм.

Способ В.

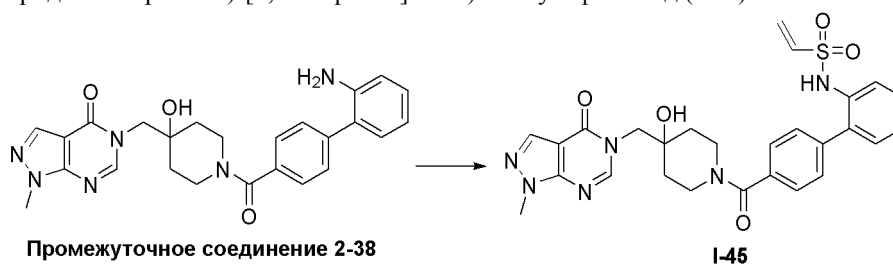
Пример 98



1-(4-Фторфенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она трифторацетат (промежуточное соединение 2-28, 130 мг, 0,28 ммоль), дихлорметан (150 мл) и триэтиламин (152 мг, 1,50 ммоль) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой. По каплям добавляли соответствующий карбамоил или хлорангидрид (0,87 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре и затем гасили добавлением воды (20 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: преп. колонка Waters SunFire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм × 150 мм. Подвижная фаза А: 0,05% водный бикарбонат аммония/подвижная фаза В: ацетонитрил. Детектор: 220 и 254 нм.

Способ С.

Пример 99. N-(4'-(4-Гидрокси-4-((1-метил-4-оксо-1, 4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)этенсульфонамид (I-45)

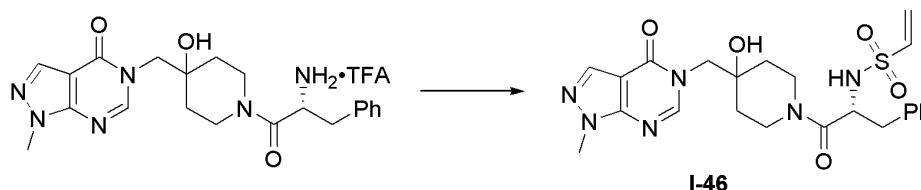


5-((1-(2'-Амино-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (промежуточное соединение 2-38, 40 мг, 0,090 ммоль), дихлорметан (10 мл) и триэтиламин (30,7 мг, 0,30 ммоль) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой и термометром. Раствор 2-хлорэтан-1-сульфонилхлорида (17 мг, 0,10 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли по каплям при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь затем гасили добавлением воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (4×20 мл), и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением N-(4'-(4-гидрокси-4-((1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)этенсульфонамида (I-45, 11 мг, 23%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 5H), 7,40-7,31 (m, 3H), 6,57-6,51 (m, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,46-3,32 (m, 1H), 1,87-1,65 (m, 3H), 1,50-1,47 (m, 1H) ppm. ЖХМС: (ИЭР) m/z 549,11 [M+H]. *Колонка: преп. колонка Waters XBridge BEH Shield RP18 OBD, 130Å, 5 мкм, 19 мм × 150 мм.

Подвижная фаза А: 10 мм водный бикарбонат аммония/подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: от 16% В до 42% В за 7 мин. Детектор: 220 и 254 нм.

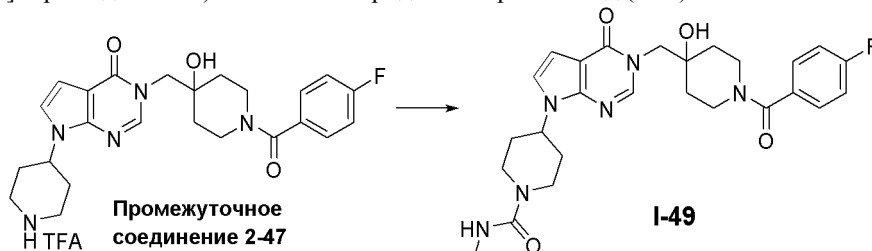
Способ F.

Пример 100. (R)-N-(1-(4-Гидрокси-4-((1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пирозоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)этенсульфонамид (I-46)



5-((1-(D-фенилаланил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1,5-дигидро-4Н-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-он трифторуксусную кислоту (полученную согласно методике, описанной в пример 20, с использованием ТФУ вместо HCl на стадии 2, с использованием 2S)-2-бензил-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пропановой кислоты и 5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-метил-1Н-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-она трифторацетата (промежуточное соединение 2-2) в качестве исходных веществ (200 мг, 0,49 ммоль), дихлорметан (20 мл) и триэтиламин (197 мг, 1,95 ммоль) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой и термометром. Раствор 2-хлорэтан-1-сульфонилхлорида (86 мг, 0,53 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакционную смесь затем гасили добавлением воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл), и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением (R)-N-(1-(4-гидрокси-4-((1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пирозоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)этенсульфонамида (I-46, 28 мг, 11%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 501,09 [M+H]. *Колонка: преп. колонка Waters SunFire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм × 150 мм. Подвижная фаза А: 0,05% водный бикарбонат аммония/подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: от 15% В до 60% В за 8 мин, затем 100% В в течение 4 мин. Детектор: 220 и 254 нм.

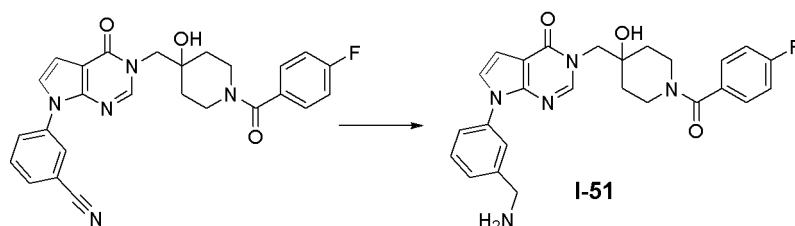
Пример 101. 4-(3-((1-(4-Фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид (I-49)



3-((1-(4-Фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-(пиперидин-4-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она трифторацетат (промежуточное соединение 2-47, 100 мг, 0,18 ммоль), триэтиламин (36 мг, 0,36 ммоль) и дихлорметан (20 мл) добавляли в круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную азотоподводящей трубкой и магнитной мешалкой. Затем по каплям добавляли раствор метилкарбамохлорида (20 мг, 0,21 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением 4-(3-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид (I-49, 35 мг, 39%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 3H), 6,51-6,48 (m, 2H), 6,05 (br s, 1H), 5,03-4,91 (m, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 3H), 4,02 (s, 2H), 3,54-3,36 (m, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,59 (d, 3H), 1,94-1,29 (m, 8H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 511,36 [M+H]. *колонка: преп. Колонка Waters XBridge BEH Shield RP18 OBD, 130Å, 5 мкм, 19 мм × 150 мм. Подвижная фаза А: 0,05% водный бикарбонат аммония/подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: от 20% В до 52% В за 18 мин. Детектор: 220 и 254 нм.

Способ G.

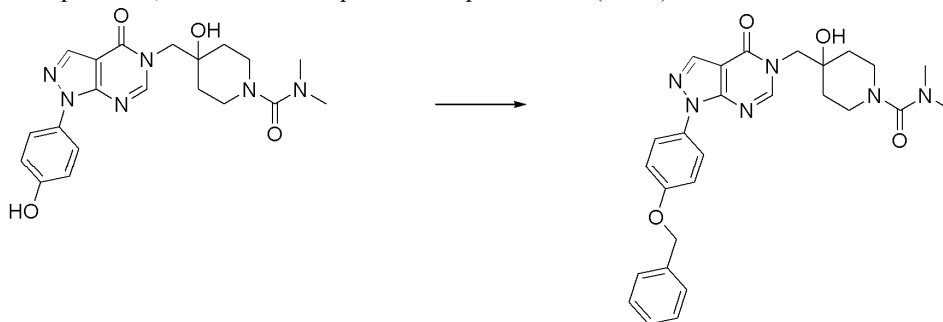
Пример 102. 7-(3-(Аминометил)фенил)-3-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (I-51)



3-(3-((1-(4-Фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бензонитрил (120 мг, 0,25 ммоль), палладиевый катализатор на углеродном носителе (10 мас.%, 10 мг), никелевый катализатор Реня (10 мг), гидроксид лития (10 мг, 0,42 ммоль) и метанол (10 мл) добавляли в бак реактора под высоким давлением вместимостью 25 мл (5 атм.), оборудованный магнитной мешалкой. Смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением 7-(3-(аминометил)фенил)-3-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она (I-51, 26 мг, 21%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 4H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,52-3,37 (m, 2H), 3,32-3,01 (m, 2H), 1,74-1,23 (m, 4H) ppm. ЖХМС: (ИЭР) m/z 476,30 [M+H]. *Колонка: преп. колонка Waters XBridge ВЕН Shield RP18 OBD, 130Å, 5 мкм, 19 мм × 150 мм. Подвижная фаза А: 10 мм водный бикарбонат аммония/подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: от 7% В до 35% В за 10 мин. Скорость потока: 25 мл/мин. Детектор: 220 и 254 нм.

Способ О.

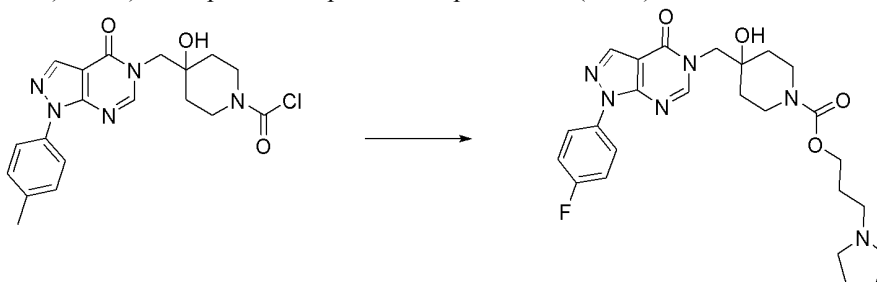
Пример 103. 4-({1-[4-(Бензилокси)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (I-474)



4-Гидрокси-4-((1-(4-гидроксифенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (0,1М в ДМФА, 300 мкл, 30 мкмоль) объединяли с бензилоксибромидом (0,2М ДМФА, 225 мкл, 45 мкмоль, 1,5 эквивалента) над твердым карбонатом калия (21 мг, 150 мкмоль, 5 эквивалентов). Смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли под потоком азота и твердые вещества разделяли между этилацетатом (1,0 мл) и водой (0,5 мл). Органический слой удаляли, концентрировали и очищали при помощи запускаемой массой препаративной ВЭЖХ (способ 4) с получением 4-({1-[4-(бензилокси)фенил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-гидрокси-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (5,5 мг, 37%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 503,34 [M+H].

Способ Р.

Пример 104. 3-(Пирролидин-1-ил)пропил 4-((1-(4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (I-486)

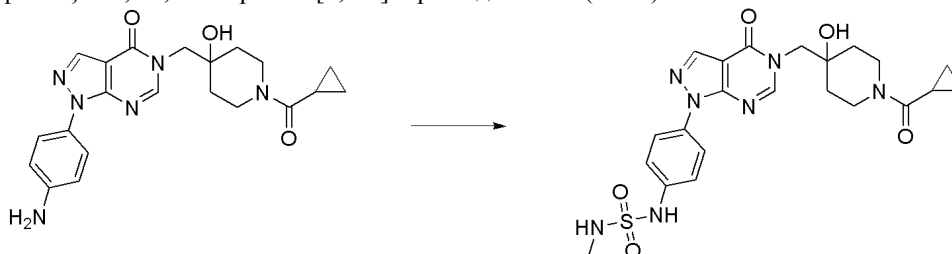


В реакционный флакон вместимостью 2 мл загружали 4-((1-(4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбонилхлорид (0,2М ДМФА, 150 мкл, 30 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (26 мкл, 150 мкмоль) и 2-(пирролидин-1-ил)этанол (0,2М ДМФА, 225 мкл, 45 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12-18 ч. Полученный раствор концентрировали и неочищенный осадок разбавляли солевым раствором (500 мкл) и экстрагиро-

вали 3:1 этилацетатом/метанолом (2×500 мкл). Органические слои помещали в катионообменный картридж с тозиевой кислотой (500 мг) для твердофазной экстракции. Твердую фазу промывали 3 мл 3:1 этилацетата/метанола (3 мл) и продукт разделяли с 2М аммиака в метаноле (3 мл). Метаноловый элюент собирали, концентрировали и очищали при помощи запускаемой массой препаративной ВЭЖХ (способ 6) с получением 3-(пирролидин-1-ил)пропил 4-((1-(4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (3,9 мг, 26%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 499,24 [M+H].

Способ Q.

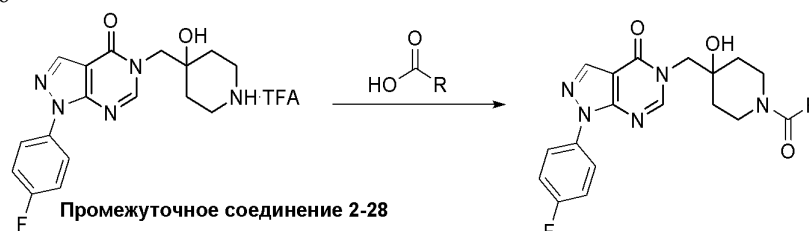
Пример 105. 5-[(1-Циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[(метилсульфамойл)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-504)



Во флакон вместимостью 2 мл загружали 1-(4-аминофенил)-5-((1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (9,8 мг, 24 мкмоль), ДМФА (150 мкл), N,N-диизопропилэтиламин (21 мкл, 120 мкмоль) и метилсульфамойлхлорид (6 мкл, 72 мкмоль). Флакон запечатывали и нагревали при 50°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительный метилсульфамойлхлорид (6 мкл, 72 мкмоль) и содержимое флакона нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, гасили метанолом (100 мкл) и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи запускаемой массой препаративной ВЭЖХ (способ 6) с получением 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[(метилсульфамойл)амино]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (синглтон г, 1,0 мг, 8%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 502,23 [M+H].

Способ T.

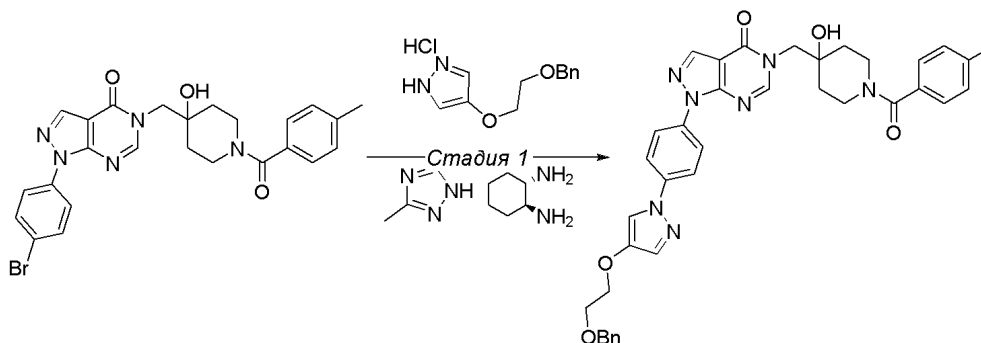
Пример 106



В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали ТФУ соль 1-(4-фторфенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-она (1 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (1.60 ммоль), дихлорметан (10 мл), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимид гидрохлорид (1,3 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (1,3 ммоль) и кислоты (1,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 23°C. Смесь затем гасили добавлением воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи пре-ТСХ, элюируя 20/1-5/1 дихлорметаном/метанолом (20:1 об./об.), с получением требуемого продукта в виде белого или желтого твердого вещества.

Способ U.

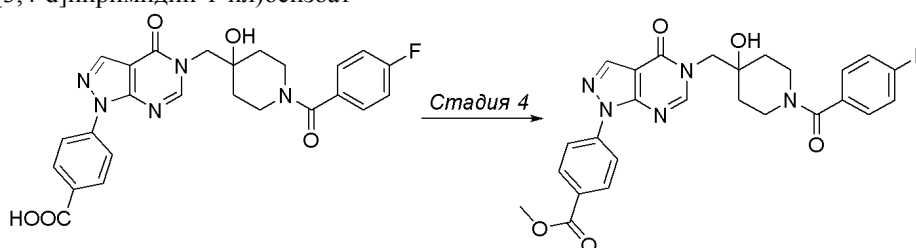
Пример 107. 1-(4-[4-[2-(Бензилокси)этокси]-1Н-пиразол-1-ил]фенил)-5-([4-гидрокси-1-(4-метилфенил)карбонил]пиперидин-4-ил)метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он



В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную азотопроводящей трубкой, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 1-(4-бромфенил)-5-([4-гидрокси-1-[(4-метилфенил)карбонил]пиперидин-4-ил]метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (130 мг, 0,25 ммоль), йодид меди (2,5 мг, 0,01 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл), карбонат калия (75,4 мг, 0,54 ммоль), 4-[2-(бензилокси)этокси]-1Н-пиразола гидрохлорид (76 мг, 0,30 ммоль) и (1R,2R)-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (7,4 мг, 0,05 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 110°C в масляной бане в атмосфере азота. После охлаждения до 25°C, реакционную смесь гасили насыщенным хлоридом аммония (10 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и органические слои объединяли. Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ТСХ-пластинки, элюируя дихлорметаном/этилацетатом (1:1 об./об.), с получением 1-(4-[4-[2-(бензилокси)этокси]-1Н-пиразол-1-ил]фенил)-5-([4-гидрокси-1-[(4-метилфенил)карбонил]пиперидин-4-ил]метил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она (50 мг, 30%) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС: (ИЭР) m/z 660 [M+H].

Способ V.

Пример 108. Метил-4-(5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)бензоат

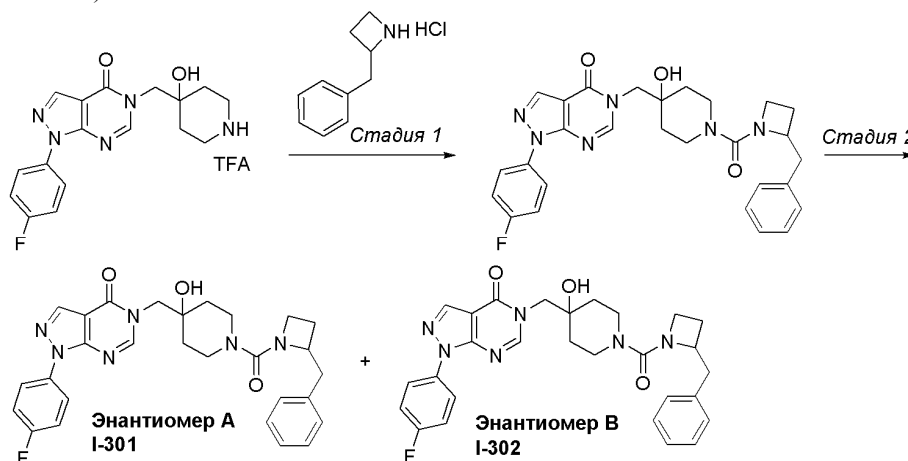


Стадия 4. Метил-4-(5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)бензоат.

В круглодонную колбу вместимостью 25 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали 4-[5-([1-(4-фторфенил)карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил]бензойную кислоту ((полученную согласно методике, описанной в пример 40х с использованием 6-[(4-фторфенил)карбонил]-1-окса-6-азаспиро[2,5]октана и 4-(4-оксо-4,5-дигидропиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)бензойной кислоты в качестве исходных веществ) (49,1 мг, 0,10 ммоль), карбонат цезия (65,2 мг, 0,20 ммоль) и N,N-диметилформамид (5 мл), после чего по каплям добавляли йодметан (28,4 мг, 0,20 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C и гасили водой (20 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (5×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок промывали водой (5 мл) и высушивали в сушильном шкафу с получением метил-4-(5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)бензоата (46,5 мг, 92%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 506 [M+H].

Способ Y.

Пример 109. 5-((1-(2-Бензилазетидин-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (энантиомер А-I-301) и 5-((1-(2-бензилазетидин-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (энантиомер В-I-302)



Стадия 1. 5-((1-(2-Бензилазетидин-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он.

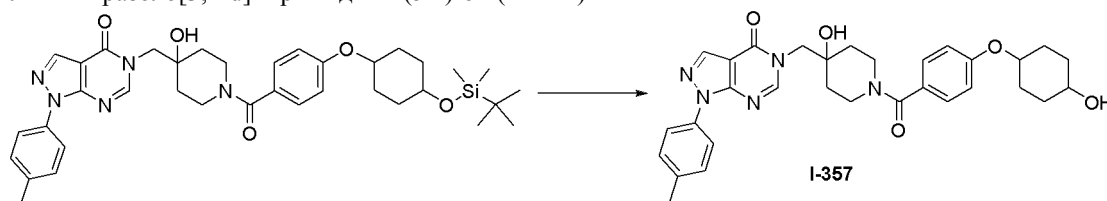
В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой и термометром загружали дитрихлорметилкарбонат (148 мг, 0,50 ммоль), дихлорметан (50 мл), 2-бензилазетидина гидрохлорид (183 мг, 1,24 ммоль). К реакционной смеси по каплям добавляли N,N-диизопропилэтиламин (387 мг, 2,99 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C перед добавлением ТФУ соли 1-(4-фторфенил)-5-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (343 мг, 1,00 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (387 мг, 2,99 ммоль) в дихлорметане (50 мл) по каплям при 0°C. После добавления раствор перемешивали в течение 3 ч при 0°C и разбавляли водой (30 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением 5-([1-[(2-бензилазетидин-1-ил)карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)-1-(4-фторфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она в виде твердого белого вещества (200 мг, 39%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 517 [M+H]. *Колонка: Xbridge Prep C₁₈ OBD, 19×150 мм, 5 мкм. Подвижная фаза А: водный бикарбонат аммония (0,05%)/подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: от 48% В до 53% В за 8 мин. Детектор: 220 и 254 нм.

Стадия 2. 5-((1-(2-Бензилазетидин-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он.

Энантиомеры разделяли при помощи SFC* с получением 5-((1-(2-бензилазетидин-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-она, энантиомер А (I-301) (29,5 мг, 15%, стереохимия не подтверждена). ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,30-1,62 (m, 4H), 1,76-1,95 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 1H), 2,65-2,83 (m, 1H), 2,89-3,17 (m, 3H), 3,41-3,69 (m, 3H), 3,79-3,93 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 4,32-4,59 (m, 1H), 4,90 (brs, 1H), 7,17-7,22 (m, 3H), 7,29 (t, J=7.5 Гц, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,38 (s, 1H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 517 [M+H] и 5-((1-(2-бензилазетидин-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-она, энантиомер В (I-302) (29,5 мг, 15%, стереохимия не подтверждена). ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,30-1,62 (m, 4H), 1,76-1,95 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 1H), 2,69-2,79 (m, 1H), 2,91-3,13 (m, 3H), 3,41-3,65 (m, 3H), 3,82-3,91 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 4,32-4,59 (m, 1H), 4,90 (brs, 1H), 7,17-7,22 (m, 3H), 7,29 (t, J=7.2 Гц, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,38 (s, 1H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 517 [M+H]. *Колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм. Подвижная фаза А: метанол/подвижная фаза В: дихлорметан. Скорость потока: 17 мл/мин. Градиент: от 10% В до 100% В за 11 мин. Детектор: 254 и 220 нм. RT₁: 7,93 мин; RT₂: 9,40 мин.

Способ Z.

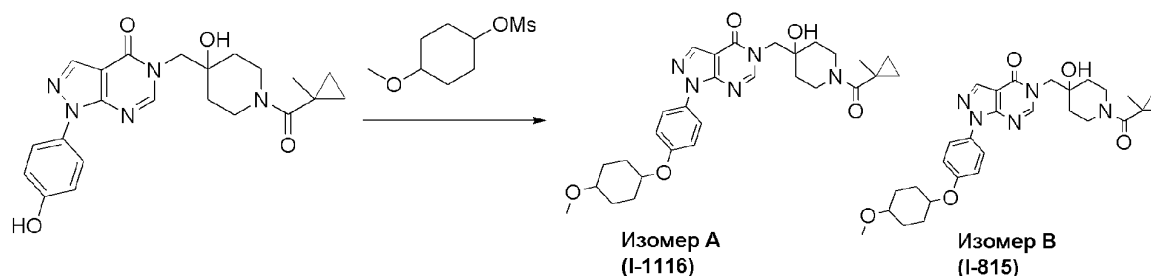
Пример 110. 5-((4-Гидрокси-1-(4-(4-гидроксициклогексилокси)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1-п-толил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-1141)



В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали 5-((1-(4-(4-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклогексилокси)бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-п-толил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (полученный согласно стадии 1: методики, описанной в способе А, с использованием 5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-п-толил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-она и 4-гидроксибензойной кислоты. Стадия 2: методика, описанная в эксперименте 172 с использованием 4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]циклогексан-1-ол) (50 мг, 0,07 ммоль), тетрагидрофурана (5 мл) и тетрабутиламмония фторида в тетрагидрофуране (1M, 1,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 40°C в масляной бане. После охлаждения до 23°C реакционную смесь гасили водой (20 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (5×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением 5-((4-гидрокси-1-(4-(4-гидроксициклогексилокси)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1-п-толил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-она (2,4 мг, 6%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,23-1,45 (m, 5H), 1,57-1,64 (m, 5H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,99-2,01 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 3,16-3,31 (m, 2H), 3,50-3,62 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,36-4,60 (m, 2H), 4,98 (brs, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 7,31-7,33 (m, 2H), 7,38 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,92 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,34 (s, 1H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 558 [M+H]. *Колонка: X Bridge RP, 19×150 мм, 5 мкм. Подвижная фаза А: водный бикарбонат аммония (10 мМ)/подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: от 15% В до 71% В за 7 мин. Скорость потока: 20 мл/мин. Детектор: 254 и 220 нм.

Способ АА.

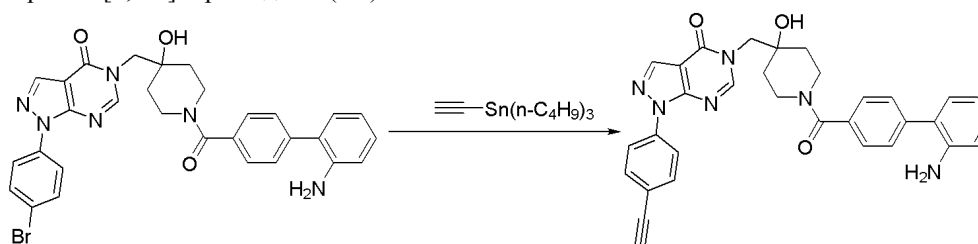
Пример 111. 5-((4-Гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(4-((4-метоксициклогексил)окси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он, изомер А и изомер В



В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 5-([4-гидрокси-1-[(1-метилциклопропил)карбонил]пиперидин-4-ил]метил)-1-(4-гидроксифенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (51 мг, 0,12 ммоль), 4-метоксициклогексилметансульфонат[#] (25 мг, 0,12 ммоль), карбонат калия (34 мг, 0,25 ммоль) и N,N-диметилформамид (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при 80°C в масляной бане. После охлаждения до 23°C реакционную смесь затем гасили добавлением воды (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением рацемической смеси (15 мг, 23%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 536[M+H]. *Колонка: XBridge Prep C18 OBD колонка, 5 мкм, 19×150 мм. Подвижная фаза А: водный гидроксид аммония (0,05%)/подвижная фаза В: ацетонитрил. Скорость потока: 20 мл/мин. Градиент: от 25% В до 55% В за 7 мин. Детектор: 220 и 254 нм. Смесь (15 мг) разделяли при помощи хиральной ВЭЖХ** с получением 5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(4-((4-метоксициклогексил)окси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-она, изомер А (2,1 мг, 3%). ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 0,56-0,64 (m, 2H), 0,85-0,89 (m, 2H), 1,25-1,28 (s, 4H), 1,48-1,58 (m, 2H), 1,60-1,96 (m, 10H), 3,27-3,36 (m, 4H), 4,05-4,16 (m, 4H), 4,42-4,75 (m, 2H), 7,06 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,83 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,26 (s, 1H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 536 [M+H], и 5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(4-((4-метоксициклогексил)окси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-она, изомер В (2,1 мг, 3%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 0,56-0,63 (m, 2H), 0,85-0,89 (m, 2H), 1,26-1,28 (m, 4H), 1,38-1,72 (m, 8H), 2,01-2,15 (m, 4H), 3,05-3,35 (m, 4H), 4,07-4,47 (m, 4H), 4,36-4,43 (m, 1H), 4,52-4,56 (m, 1H), 7,05 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,83 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,26 (s, 1H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 536 [M+H]. **Колонка: Chiralpak IC колонка, 5 мкм, 2×25 см. подвижная фаза: метанол (0,1% диэтиламин). Скорость потока: 18 мл/мин за 24 мин. Детектор: 254 и 220 нм. RT₁: 16,2 мин; RT₂: 20,5 мин. # Похожий способ может быть использован для алкилирования, где исходное вещество представляет собой эпоксид, такой как 1,5-диоксаспиро[2,3]гексан и 5-(дифенилметил)-1-окса-5-азаспиро[2,3]гексан (легко получаемый из соответствующего кетона и йодида триметилсульфония).

Способ АВ.

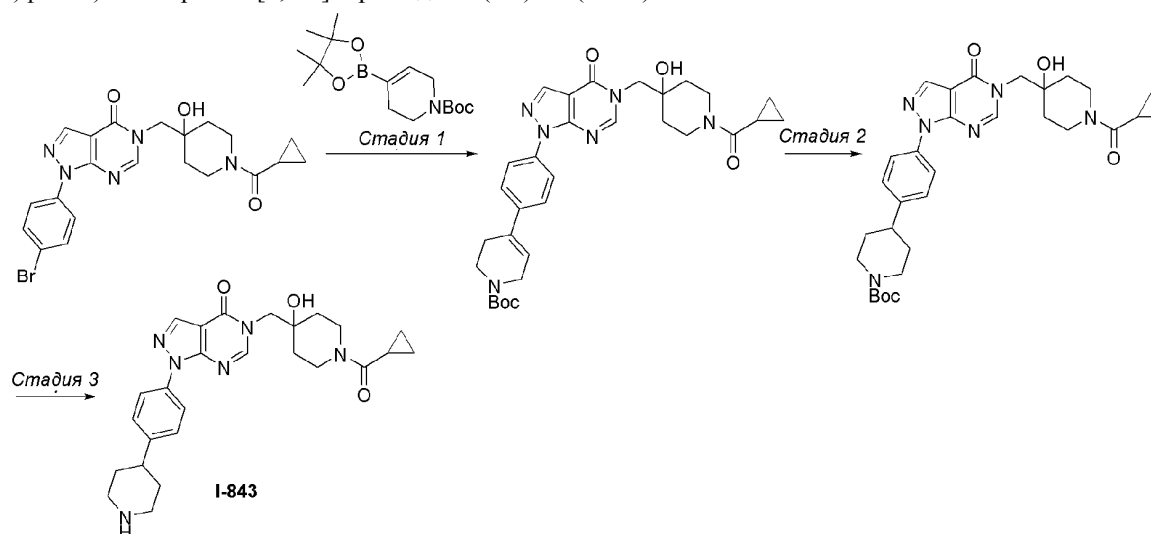
Пример 112. 5-((1-(2'-Аминобифенилкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-этинилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он



В пробирку для микроволнового реактора вместимостью 5 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали 5-((1-(2'-аминобифенилкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-бромфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (полученный согласно методике, описанной в способе А, с использованием 1-(4-бромфенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-она и 4-(2-аминофенил)бензойной кислоты в качестве исходных веществ) (100 мг, 0,17 ммоль), диоксан (2 мл), трибутил(этинил)станнан (64,5 мг, 0,20 ммоль), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорида и дихлорметана (12,4 мг, 0,02 ммоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенил (16,2 мг, 0,03 ммоль). Полученный раствор подвергали микроволновому излучению в течение 1 ч при 160°C. После охлаждения до 25°C, реакционную смесь вливали в воду (20 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (5×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя петролейным эфиром/этилацетатом (7:1, об./об.), с получением 5-((1-(2'-аминобифенилкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-этинилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-она в виде желтого масла (40 мг, 44%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 545 [M+H].

Способ М.

Пример 113. 5-((1-(Циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (I-843)



Стадия 1. трет-Бутил-4-(4-(5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)фенил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 1-(4-бромфенил)-5-[(1-циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (500 мг, 1,06 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (76 мг, 0,10 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл), воду (2 мл), карбонат калия (440 мг, 3,18 ммоль) и 1-трет-бутил-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4,7,8-тетрагидро-2Н-1-3,3-оксазоцин-2-он (393 мг, 1,27 ммоль). Раствор перемешивали в течение 8 ч при 100°C и охлаждали до 25°C. Полученный раствор разбавляли водой (30 мл) и продукт экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ТСХ, элюируя дихлорметаном/метанолом (50:1, об./об.), с получением трет-бутил-4-(4-(5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)фенил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата в виде желтого масла (0,45 г, 65%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 575 [M+H].

Стадия 2. трет-Бутил-4-(4-(5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат.

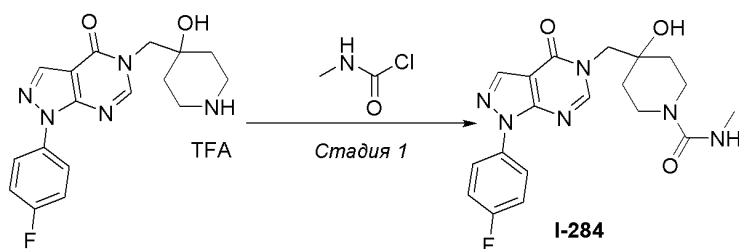
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную баллоном с водородом и магнитной мешалкой, загружали трет-бутил-4-(4-(5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)фенил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (стадия 1, 400 мг, 0,69 ммоль), палладиевый катализатор на углеродном носителе (0,1 г, 10%) и N,N-диметилформамид (20 мл). Раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C в атмосфере водорода. Твердые вещества удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-(4-(5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (0,37 г). ЖХМС: (ИЭР) m/z 577 [M+H].

Стадия 3. 5-((1-(Циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной в примере 2, с использованием трет-бутил-4-(4-(5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (стадия 2, 400 мг, 0,69 ммоль) в качестве исходного вещества, которое дополнительно очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* (15 мг, 18%). ¹Н-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 0,72-0,92 (m, 4H), 1,57-1,83 (m, 6H), 1,87-2,01 (m, 3H), 2,84-2,87 (m, 3H), 3,08-3,24 (m, 3H), 3,52-3,59 (m, 1H), 4,01-4,23 (m, 4H), 7,45 (d, J=8.4 Гц, 2H), 8,00 (d, J=8.1 Гц, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 477 [M+H]. *Колонка, SunFire Prep C18, 19×150 мм. Подвижная фаза А: водный бикарбонат аммония (0,05%)/подвижная фаза В: ацетонитрил. Скорость потока: 20 мл/мин. Градиент: от 40% В до 60% В за 8 мин. Детектор: 254 и 220 нм.

Способ AD.

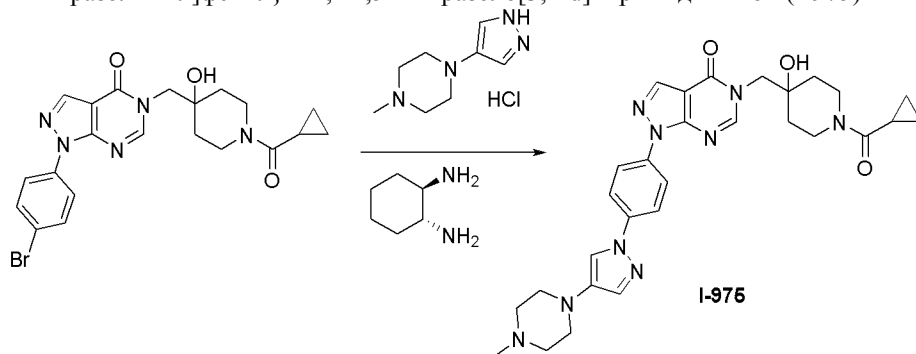
Пример 114. 4-{{1-(4-Фторфенил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5-ил}метил}-4-гидрокси-N-метилпиперидин-1-карбоксамид (I-284)



В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, оборудованную магнитной мешалкой и термометром, загружали ТФУ соль 1-(4-фторфенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (промежуточное соединение 2-28, 95 мг, 0,21 ммоль), дихлорметан (100 мл) и триэтиламин (65 мг, 0,64 ммоль). Реакционную смесь подвергали воздействию N-метилкарбамоилхлорида (45 мг, 0,48 ммоль) в дихлорметане (1 мл), который добавляли по порциям при 0°C. Полученный раствор нагревали до 23°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), и продукт экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением 4-((1-(4-фторфенил)-4-оксо-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-5(4Н)-ил)метил)-4-гидрокси-N-метилпиперидин-1-карбоксамид (16,5 мг, 20%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,25-1,57 (m, 4H), 2,54-2,59 (m, 3H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,54-3,68 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,86 (s, 1H), 6,33-6,41 (m, 1H), 7,39-7,51 (m, 2H), 8,01-8,12 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,38 (s, 1H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 401 [M+H]. *Колонка: XBridge Prep C18 OBD колонка, 5 мкм, 19×150 мм. Подвижная фаза А: водный бикарбонат аммония (0,05%)/подвижная фаза В: ацетонитрил. Скорость потока: 20 мл/мин. Градиент: от 25% В до 66% за 10 мин. Детектор: 220 и 254 нм.

Способ АЕ.

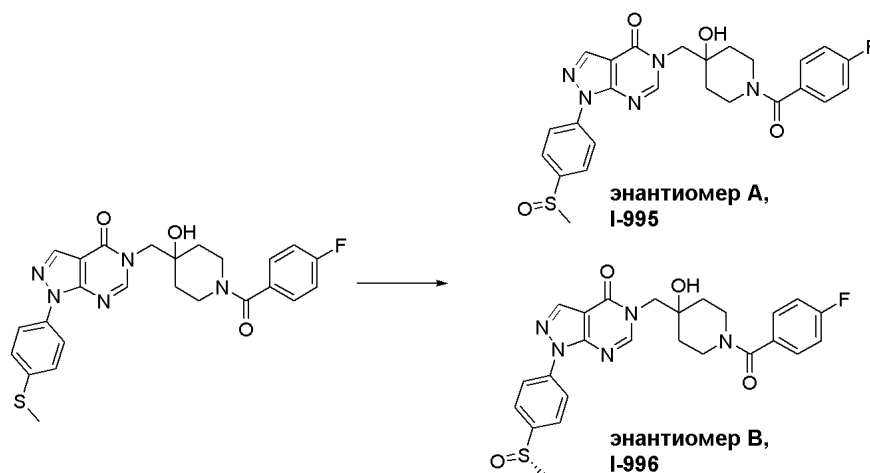
Пример 115. 5-[(1-Циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-{4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (I-975)



В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 1-(4-бромфенил)-5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (100 мг, 0,21 ммоль), 1-метил-4-(1Н-пиразол-4-ил)пиперазин (35 мг, 0,21 ммоль), карбонат калия (8,77 мг, 0,06 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамин (2,4 мг, 0,02 ммоль) и йодид меди (4 мг, 0,02 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 110°C в масляной бане. После охлаждения до 25°C, реакционную смесь гасили водой (30 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (1:1, об./об.). Продукт дополнительно очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением 5-[(1-циклопропанкарбонил-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-1-[4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил]-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он в виде твердого белого вещества (8,7 мг, 7%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,66-0,71 (m, 4H), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,95-1,99 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,44-2,48 (m, 4H), 2,98-3,01 (m, 5H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,99-4,10 (m, 4H), 4,98 (brs, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,95 (d, J=9.0 Гц, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,13 (d, J=9.0 Гц, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,39 (s, 1H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 558 [M+H]. *Колонка: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19×150 мм. Подвижная фаза А: водный бикарбонат аммония (10 ммоль/л)/подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: от 18% В до 38% В за 8 мин. Скорость потока: 20 мл/мин. Детектор: 254 и 220.

Способ АЕ.

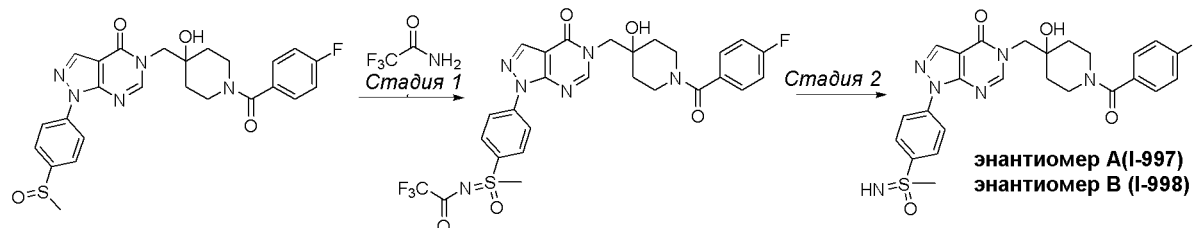
Пример 116. 5-((1-(4-Фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(метилсульфинил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он, энантиомер А (I-995) и 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(метилсульфинил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он, энантиомер В (I-996)



Круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(метилтио)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (100 мг, 0,20 ммоль), дихлорметан (15 мл) и mCPBA (34,4 мг, 0,20 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем гасили водой (10 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл) и объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(метилсульфинил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-она в виде твердого белого вещества (60 мг, 58%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 510 [M+H]. *Колонка: XBridge Prep C18 OBD колонка, 5 мкм, 19×150 мм. Подвижная фаза А: водный бикарбонат аммония (0,05%)/подвижная фаза В: ацетонитрил. Скорость потока: 20 мл/мин. Градиент: от 25% до 50% В за 8 мин. Детектор: 220 и 254 нм. 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(метилсульфинил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (122 мг, 0,24 ммоль) разделяли при помощи хиральной препаративной ВЭЖХ с получением 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(метилсульфинил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-она, энантиомер А (I-995) (36,3 мг, 30%), и 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(метилсульфинил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-она, энантиомер В (I-996) (38,9 мг, 32%). А: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,48-1,80 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 3,43-3,48 (m, 3H), 4,18 (s, 2H), 4,33-4,35 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,88 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,43 (d, J=8,8 Гц, 2H). В: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,48-1,82 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 3,43-3,56 (m, 3H), 4,18 (s, 2H), 4,32-4,35 (m, 1H), 7,19 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,88 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,43 (d, J=8,8 Гц, 2H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 510 [M+H]. **Колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм, подвижная фаза: метанол за 45 мин. Детектор: 220 и 254 нм. RT₁: 9,33 мин; RT₂: 6,22 мин.

Способ AG.

Пример 117. 5-((1-(4-Фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он, энантиомер А (I-997), и 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он, энантиомер В (I-998)



Стадия 1. 2,2,2-Трифтор-N-([4-[5-([1-(4-фторфенил)карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил]бензол)(метан)сульфинилиден)ацетамид.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(метилсульфинил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5Н)-он (пример 116, 102 мг, 0,20 ммоль), дихлорметан (20 мл), MgO (32 мг, 0,80 ммоль), димер ацетата родия (3,8 мг, 0,02 ммоль) и трифторацетамида (45,2 мг, 0,40 ммоль) и затем диацетат йодбензола (128 мг, 0,40 ммоль) при 40°C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (20:1, об./об.), с получением 2,2,2-трифтор-N-([4-[5-([1-(4-фторфенил)карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-

1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]бензол](метан)сульфинилиден)ацетамида в виде твердого желтого вещества (82 мг, 66%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 621 [M+H].

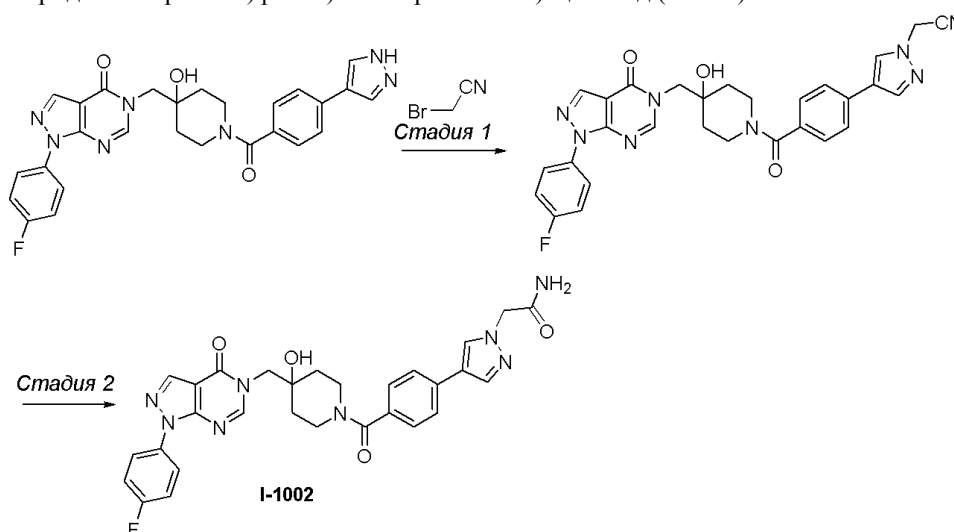
Стадия 2. 5-((1-(4-Фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он.

В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали 2,2,2-трифтор-N-([4-[5-([1-[(4-фторфенил)карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]бензол](метан)сульфинилиден)ацетамид (стадия 1, 124 мг, 0,20 ммоль), метанол (10 мл) и карбонат калия (83 мг, 0,60 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 27°C. Твердые вещества удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (20:1, об./об.), с получением титульного соединения (95 мг, 91%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 525 [M+H].

Стадия 3. Хиральное разделение 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (70 мг) разделяли при помощи хиральной препаративной ВЭЖХ с получением (5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она, энантиомер А (I-997) (23,0 мг, 33%), и энантиомера В (I-998) 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (22,0 мг, 33%). Энантиомер А: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,30-1,68 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,44-3,53 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 4,22-4,24 (m, 1H), 7,12 (t, J=2,7 Гц, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 8,11 (d, J=7,2 Гц, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,49 (d, J=9,0 Гц, 2H). 0B: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,39-1,68 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 3,30-3,45 (m, 3H), 4,08 (s, 2H), 4,21-4,23 (m, 1H), 7,10 (t, J=8,7 Гц, 2H), 7,36-7,41 (m, 2H), 8,11 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,41 (d, J=8,1 Гц, 2H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 525 [M+H]. **Колонка: Repaired IA, 21,2×150 мм, 5 мкм. подвижная фаза А: МТВЕ/подвижная фаза В: метанол. Градиент: от 20% В до 30% В за 24 мин. Детектор: 220 и 254 нм. RT₁: 13,917 мин; RT₂: 20,080 мин.

Способ АН.

Пример 118. 2-(4-(4-(4-((1-(4-Фторфенил)-4-оксо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5(4H)-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид (I-1002)



Стадия 1. 2-(4-(4-(4-((1-(4-Фторфенил)-4-оксо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5(4H)-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрил.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 5-((1-(4-(1H-пиразол-4-ил)бензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (полученный согласно методике, описанной в способе А, с использованием ТФУ соли 1-(4-фторфенил)-5-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-она и 4-(1H-пиразол-4-ил)бензойной кислоты) (100 мг, 0,19 ммоль), N,N-диметилформамид (10 мл), 2-бромацетонитрил (150 мг, 1,25 ммоль) и карбонат цезия (500 мг, 1,53 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 120°C. После охлаждения до 23°C, реакционную смесь гасили водой (20 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя дихлорметаном/метанолом (50/1-20/1, об./об.), с получением 2-(4-(4-(4-((1-(4-фторфенил)-4-оксо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5(4H)-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)фенил)-1H-пиразол-1-

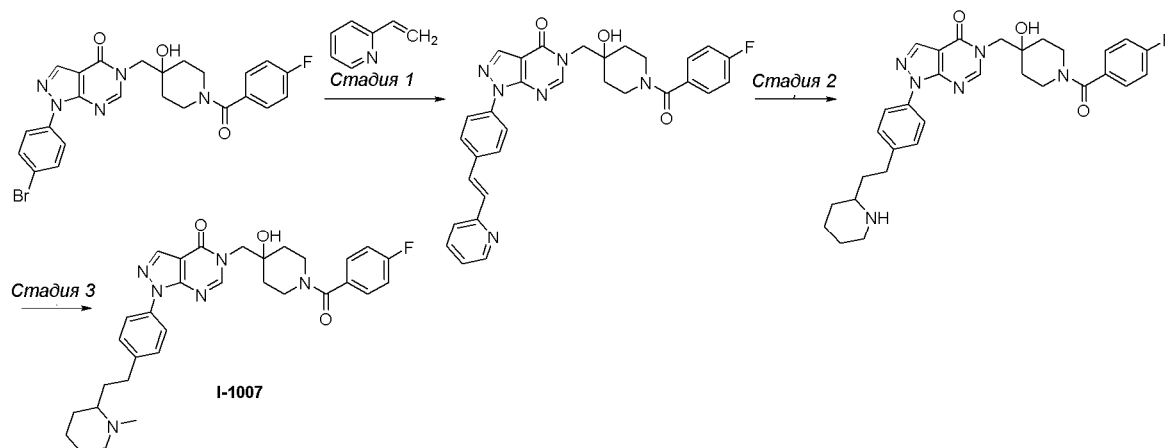
ил)ацетонитрила в виде твердого желтого вещества (80 мг, 74%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 553 [M+H].

Стадия 2. 2-(4-(4-(4-((1-(4-Фторфенил)-4-оксо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5(4H)-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали 2-(4-(4-(4-((1-(4-фторфенил)-4-оксо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5(4H)-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрил (60 мг, 0,11 ммоль), ДМСО (20 мл), этанол (10 мл), карбонат калия (250 мг, 1,81 ммоль) и пероксид водорода (5 мл, 30%). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 23°C. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (20 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (4×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением 1-(4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил)-5-((4-гидрокси-1-(4-(пиримидин-2-илокси)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-она (10 мг, 9%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,30-1,55 (m, 2H), 1,56-1,71 (m, 2H), 3,05-3,30 (m, 2H), 3,38-3,61 (m, 1H), 4,02-4,29 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 5,00 (brs, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,32-7,49 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,01-8,11 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,37 (s, 1H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 571 [M+H]. *Колонка: XBridge Prep C18 OBD колонка, 5 мкм, 19×150 мм. Подвижная фаза А: водный бикарбонат аммония (0,05%)/подвижная фаза В: ацетонитрил. Скорость потока: 20 мл/мин. Градиент: от 15% В до 48% В за 10 мин. Детектор: 220 и 254 нм.

Способ А1.

Пример 119. 5-((1-(4-Фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(2-(1-метилпиперидин-2-ил)этил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (I-1007)



Стадия 1. (E)-5-((1-(4-Фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(2-(пиридин-2-ил)винил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он.

В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 1-(4-бромфенил)-5-([1-(4-фторфенил)карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (200 мг, 0,38 ммоль), 2-этилпиридин (210 мг, 2,00 ммоль), ацетат палладия (30 мг, 0,13 ммоль), (±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (30 мг, 0,05 ммоль), ацетат калия (113 мг, 1,15 ммоль) и N,N-диметилформамид (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 10 ч при 100°C в масляной бане и охлаждали до 25°C. Реакционную смесь гасили водой (40 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом/петролейным эфиром (10:1, об.:об.), с получением титульного соединения (100 мг, 48%). ЖХМС: (ИЭР) m/z 551 [M+H].

Стадия 2. 5-((1-(4-Фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(2-(пиперидин-2-ил)этил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он.

В бак реактора высокого давления, оборудованный магнитной мешалкой, загружали (E)-5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(2-(пиридин-2-ил)винил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (стадия 1, 150 мг, 0,27 ммоль), метанол (20 мл) и оксид платины (20 мг, 0,05 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч в атмосфере водорода (0,8 МПа) при 23°C. Твердые вещества удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (120 мг). ЖХМС: (ИЭР) m/z 559 [M+H].

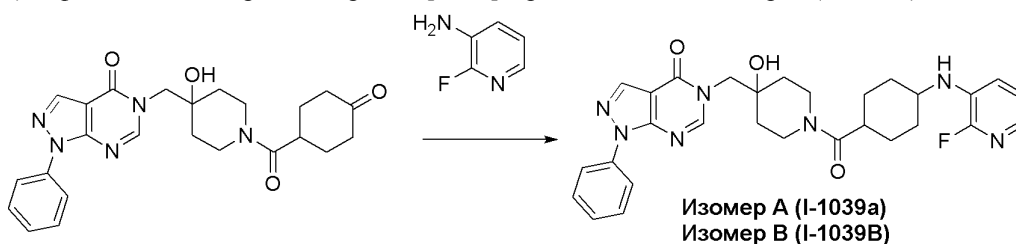
Стадия 3. 5-((1-(4-Фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(2-(1-метилпиперидин-2-ил)этил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали 5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(2-(пиперидин-2-ил)этил)фенил)-1H-пиразо-

ло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (стадия 2, 50 мг, 0,09 ммоль), раствор формальдегида в воде (2 мл, 37%), тетрагидрофуран (15 мл), цианоборогидрид натрия (17 мг, 0,3 ммоль) и уксусную кислоту (5 мг, 0,08 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением титульного соединения (20 мг, 39%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,26-1,75(m, 11H), 1,80-2,49 (m, 6H), 2,55-2,78 (m, 2H), 2,91-3,33 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 4,07- 4,18 (m, 1H), 5,03 (brs, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,40-7,49 (m, 4H), 7,91-7,94 (d, J=8.4 Гц, 2H), 8,34 (s, 2H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 573 [M+H]. *Колонка: X Bridge C18, 19×150 мм, 5 мкм. Подвижная фаза А: Вода (0,05% бикарбонат аммония)/подвижная фаза В: ацетонитрил. Скорость потока: 20 мл/мин. Градиент: от 10% В до 80% В за 10 мин). Детектор: 220 и 254 нм.

Способ АК.

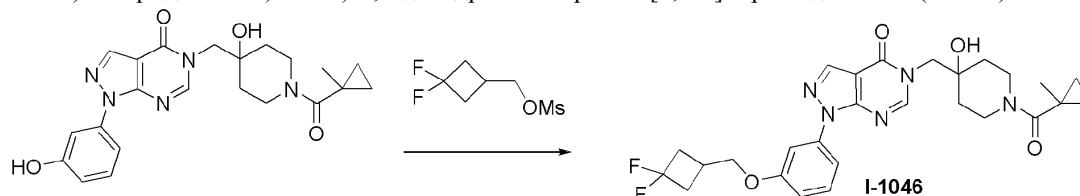
Пример 120. Син-5-((1-(4-((2-фторпиримидин-3-ил)амино)циклогексан-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, изомер А (I-1039a); и анти-5-((1-(4-((2-фторпиримидин-3-ил)амино)циклогексан-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, изомер В (I-1039b)



В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали 5-((4-гидрокси-1-(4-оксоциклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он (220 мг, 0,5 ммоль), дихлорметан (20 мл), 2-фторпиримидин-3-амин (70 мг, 0,6 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (300 мг, 1,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 23°C. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и продукт экстрагировали дихлорметаном (4×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением 5-((1-(4-((2-фторпиримидин-3-ил)амино)циклогексан-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она, изомер А (I-1039a); (12,5 мг, 5%). ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,22-1,78 (m, 10H), 1,90-1,99 (m, 2H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,87-3,01 (m, 1H), 3,17-3,30 (m, 2H), 3,65-3,76 (m, 1H), 4,01-4,16 (m, 3H), 5,02 (brs, 1H), 5,46 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,43 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7,59 (t, J=7,8 Гц, 2H), 8,07 (d, J=8.1 Гц, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,38 (s, 1H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 546 [M+H] и 5-((1-(4-((2-фторпиримидин-3-ил)амино)циклогексан-1-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-фенил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она, изомер В (I-1039b) (30,7 мг, 11%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,35-1,88 (m, 12H), 2,67-2,78 (m, 1H), 2,87-3,01 (m, 1H), 3,17-3,30 (m, 1H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,95-4,16 (m, 3H), 4,98 (brs, 1H), 5,24 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,43 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,59 (t, J=8,1 Гц, 2H), 8,07 (d, J=7,8 Гц, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,39 (s, 1H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 546 [M+H]. *Колонка: XBridge Prep C18 OBD колонка, 5 мкм, 19×150 мм. Подвижная фаза А: вода (0,1% FA)/подвижная фаза В: ацетонитрил. Скорость потока: 20 мл/мин. Градиент: от 18% В до 57% за 12,5 мин. Детектор: 220 и 254 нм.

Способ AL.

Пример 121. 1-(3-((3,3-Дифторциклобутил)метокси)фенил)-5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (I-1046)

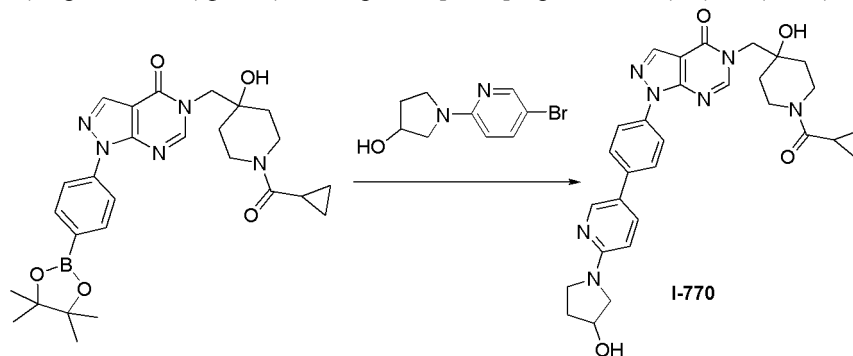


В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 5-([4-гидрокси-1-[(1-метилциклопропил)карбонил]пиперидин-4-ил]метил)-1-(3-гидроксифенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (320 мг, 0,68 ммоль), N,N-диметилформамид (10 мл), (3,3-дифторциклобутил)метилметансульфонат (197 мг, 0,94 ммоль) и карбонат калия (313 мг, 2,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 120°C в масляной бане. После охлаждения до 25°C, реакционную смесь гасили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной

ВЭЖХ* с получением титульного соединения (13 мг, 4%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,49-0,51 (m, 2H), 0,74-0,77 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,39-1,42 (m, 2H), 1,50-1,55 (m, 2H), 2,44-2,47 (m, 1H), 2,55-2,79 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,94-3,98 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,10 (d, $J=6.4$ Гц, 2H), 4,94 (brs, 1H), 6,98 (dd, $J=1,6, 6.8$ Гц, 1H), 7,47 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,35 (s, 1H). ЖХМС: (ИЭР) m/z 528 $[\text{M}+\text{H}]$. *Колонка: XBridge Prep C18 OBD колонка, 100Å, 19×250 мм, 5 мкм. Подвижная фаза А: 0,05% водный бикарбонат аммония/подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: от 30% В до 41% В за 8 мин. Скорость потока: 20 мл/мин. Детектор: 254 и 220 нм.

Способ АМ.

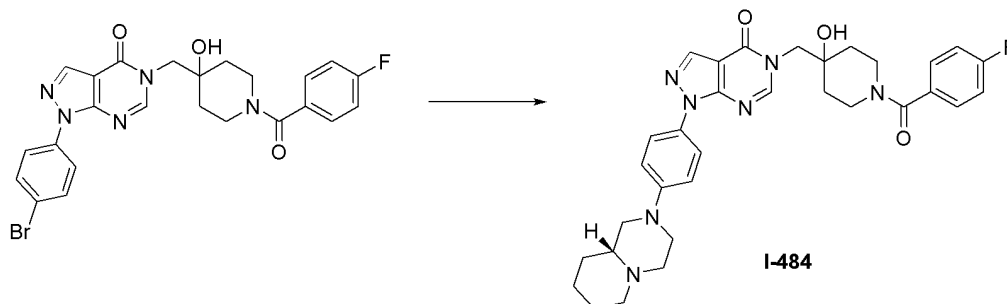
Пример 122. ((1-(Циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4(5Н)-он (I-770)



В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную баллоном с азотом, магнитной мешалкой, конденсатором и термометром, загружали 1-(5-бромпиридин-2-ил)пирролидин-3-ол (промежуточное соединение 2-7b, 85 мг, 0,35 ммоль), 5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4(5Н)-он (промежуточное соединение 2-149, 200 мг, 0,39 ммоль), ДМФА (30 мл), воду (3 мл), карбонат натрия (112 мг, 1,06 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (12 мг, 0,02 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 100°C в масляной бане. После охлаждения до 23°C, реакцию гасили добавлением воды (60 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (5×40 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок дополнительно очищали при помощи препаративной ВЭЖХ* с получением 5-((1-(циклопропанкарбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4(5Н)-она (44 мг, 37%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ES) m/z 556 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,63-0,74 (m, 4H), 1,33-1,64 (m, 4H), 1,86-2,10 (m, 3H), 2,92-2,99 (m, 1H), 3,30-3,42 (m, 2H), 3,43-3,55 (m, 3H), 3,91-4,23 (m, 4H), 4,35-4,39 (m, 1H), 4,97 (brs, 2H), 6,54 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,88 (dd, $J=2,8, 8,8$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,49 (s, 1H). *Колонка: XBridge Prep C18 5 мкм OBD 19×150 мм. Подвижная фаза А: 0,05% водный бикарбонат аммония/подвижная фаза В: ацетонитрил. Градиент: от 30% В до 80% В за 20 мин. Скорость потока: 20 мл/мин. Детектор: УФ 254/220 нм.

Способ N.

Пример 123. (R)-5-((1-(4-Фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(4-(октагидро-2Н-пиридо[1,2-*a*]пиазин-2-ил)фенил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он (I-484)



В реакционный флакон загружали 1-(4-бромфенил)-5-((1-(4-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он (15,8 мг), и (R)-октагидро-2Н-пиридо[1,2-*a*]пиазин. Реакционный флакон промывали азотом, и вводили ДМФА, метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II). Флакон запечатывали и нагревали при 120°C в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли солевым раствором (500 мкл) и экстрагировали этилацетатом (2×500 мкл). Очистка при помощи ВЭЖХ (способ 6) позволяла получить титульное соединение. ЖХМС: (ES) m/z 586 $[\text{M}+\text{H}]$.

Очистка.

Пример 124. Хиральная и диастереомерная очистка и разделение.

R- и S-энантимеры рацемических соединений и диастереомеры (включая цис- и транс-) соединений разделяли либо при помощи хиральной SFC или хиральной ВЭЖХ, либо препаративной ВЭЖХ или SFC с использованием различных колонок, таких как XBridge Shield RP18 OBD, (CHIRALCEL OJ, CHIRALCEL OD, ChiralPAK AD, (R,R)-WHELK-O1-Kromasil, ChiralPAK IA, ChiralPAK IC, ChiralPAK ID, Lux Cellulose-4, SHIMADZU-SPD-20A, Phenomenex Lux, Cellulose-4, Amchemteq ACI Am-1 с различными параметрами и диаметром.

Колонки элюировали двумя подвижными фазами (фаза А и фаза В) с градиентом от 0 до 100% для обеих фаз. Некоторые примеры использованных фаз, без ограничения: 0,1% диэтиламин в MeOH, воде (0,05% ТФУ), MeCN, гексане (0,1% диэтиламин или диизопропиламин), MeOH, дихлорметане, изопропанол, этаноле, МТБЕ, 0,2% изопропанол в EtOH, 0,1% изопропанол в гексане, 0,1% водный диэтиламин, 0,1% или 0,2% 2,6-диэтиланилин в трет-бутилметиловом эфир. Пики детектировали при 220 и 254 нм.

Биохимические анализы.

Пример 125. Анализ А USP7 (анализ Убиквина-Родамина 110).

Каждый анализ проводили в конечном объеме 15 мкл в аналитическом буфере, содержащем 20 мМ Tris-HCl (pH 8,0, (1M Tris-HCl, раствор с pH 8,0; Corning 46-031-СМ)), 1 мМ GSH (с пониженным содержанием L-глутатиона; Sigma #G4251), 0,03% BGG (0,22 мкм, отфильтрованный, Sigma, #G7516-25G) и 0,01% Triton X-100 (Sigma, #T9284-10L). Нанолитровые количества 8-точечного или 10-точечного 3-кратного разведения в ДМСО предварительно распределяли в аналитические планшеты (Perkin Elmer, ProxiPlate-384 F Plus, #6008269) для конечного тестирования в диапазоне концентраций от 25 мкм до 11 нм или от 25 мкм до 1,3 нм соответственно. Конечная концентрация фермента (USP7, конструктор USP7 (208-1102) 6*His, Viva Biotech) в анализе составляла 62,5 пМ. Конечная концентрация субстрата (Ub-Rh110; Убиквитин-Родамин 110, R&D Systems #U-555) составляла 25 нм с [Ub-Rh110] <<Kм. 5 мкл 2-кратного фермента добавляли в аналитические планшеты (с предварительно нанесенным соединением), предварительно инкубированные с USP7 в течение 30 мин, после чего в аналитические планшеты добавляли 5 мкл 2 x Ub-Rh110. Планшеты инкубировали в виде стопок в течение 20 мин при комнатной температуре, после чего добавляли 5 мкл стоп-раствора (конечная концентрация -10 мМ лимонной кислоты в аналитическом буфере (Sigma, #251275-500G)). Флуоресценцию считывали на приборе Envision (возбуждение при 485 нм и эмиссия при 535 нм; Perkin Elmer) или приборе PheraSTAR (возбуждение при 485 нм и эмиссия при 535 нм; BMG Labtech).

Пример 126. Анализ USP7 В (анализ Убиквитина-Родамина 110) Каждый анализ проводили в конечном объеме 20 мкл в аналитическом буфере, содержащем 20 мМ Tris-HCl (pH 8,0, (1M Tris-HCl, раствор с pH 8,0, Corning 46-031-СМ)), 2 мМ CaCl₂ (1M раствор хлорида кальция; Sigma #21114) 1 мМ GSH (L-глутатион, восстановленный; Sigma #G4251), 0,01% Prionex (0,22 мкм, фильтрованный, Sigma #G-0411) и 0,01% Triton X-100. Маточные растворы соединений хранили при -20°C в виде 10 мМ в ДМСО. В период до 1 месяца до начала анализа, 2 мМ тестируемых соединений предварительно распределяли в аналитические планшеты (черные, малого объема; Corning #3820) и замораживали при -20°C. Аналитические планшеты с предварительно нанесенными соединениями оставляли для нагревания до комнатной температуры в день анализа. Для скрининга 100 нл 2 мМ предварительно распределяли в конечной скрининговой концентрации 10 мкМ (ДМСО_(fc)=0,5%). Для последующих исследований 250 нл 8-точечного 3-кратного серийного разбавления в ДМСО предварительно распределяли в аналитические планшеты с конечной тестируемой концентрацией 25 мкМ - 11 нМ (1,25% конечной концентрации ДМСО). Если не указано иное, все последующие анализы осуществляли в трех повторностях планшетов. Время концентрации и инкубации фермента (USP7, конструктор Met (208-1102)- TEV- 6*His; Viva Q93009-1) оптимизировали до максимального отношения сигнал/фон при поддержании исходных условий скорости при фиксированной концентрации субстрата. Конечная концентрация фермента в анализе составляла 75 пМ или 250 пМ. Конечная концентрация субстрата (Ub-Rh110; Убиквитин-Родамин 110, R&D Systems (biotechnique)#U-555) составляла 25 нм с [Ub-Rh110]<<Kм. Планшеты с предварительно нанесенными соединениями либо не подвергали предварительной инкубации, либо инкубировали с USP7 от 30 до 120 минут перед добавлением 10 мкл 2 x Ub-Rh110 в планшеты с соединениями. Планшеты инкубировали в виде стопок в течение 23 или 45 мин при комнатной температуре, после чего производили считывание флуоресценции на приборе Envision (возбуждение при 485 нм и эмиссия при 535 нм; Perkin Elmer) или приборе PheraSTAR (возбуждение при 485 нм и эмиссия при 535 нм; BMG Labtech).

Данные анализов USP7 А и В приводили в виде процента ингибирования (инг.) по сравнению с контрольными лунками на основании следующего уравнения:

$$\% \text{ инг.} = 1 - ((\text{ФЛУ Сред}_{\text{низ.}}) / (\text{Сред}_{\text{выс.}} - \text{Сред}_{\text{низ.}})),$$

где ФЛУ - измеренная флуоресценция (см. табл. 6-10); Сред_{низ.} - средняя флуоресценция для контроля без фермента (n=16); Сред_{выс.} - средняя флуоресценция для контроля с ДМСО (n=16). Значения IC₅₀ определяли путем обработки кривых по стандартному 4-параметрическому логистическому алгоритму подбора кривой, включенному в пакет программного обеспечения Activity Base: IDBS XE Designer Model205. Данные обрабатывали с использованием алгоритма Левенберга-Марквардта. Данные IC₅₀ из

анализов USP7 А-В для соединений согласно изобретению могут быть обнаружены в таблице ниже.

Таблица 37. USP7-активность соединений согласно изобретению в анализе USP7 А и В

№ Соединений:	Способ	ЖХМС: (ИЭР) m/z [M+H]	Время удержания ВЭЖХ/мин.	USP7_IC50
I-1024	AK	564	1,4734	++++
I-1023	AK	564	1,3952	++++
I-1047	AL	542	1,4897	++++
I-1046	AL	542	1,4357	+++
I-1016	A	562	0,9501	+++
I-1022	A	562	1,1794	+++
I-1015	A	562	1,3548	+++
I-1037	A	584	1,5436	++
I-1036	A	584	1,5542	++++
I-1018	A	602	1,2874	++++
I-1035	A	518	0,7317	+++
I-1034	A	518	0,7343	++
I-1033	A	536	0,9366	++
I-1032	A	536	0,9096	+++
I-1031	A	518	0,7292	+++
I-1030	A	518	0,7317	+++
I-1014	A, I	572	1,4575	+++
I-1021	A,	548	1,2992	+++
I-1038	A,	546	1,2334	++++
I-1042	A	492	1,3042	+++
I-1020	A	559	1,3817	+++
I-1019	A	559	1,4217	+++

038204

I-1039	AK	546	1,2834	+++
I-1039b	AK	546	1,3467	++++
I-1041	AK	548	0,89	+++
I-1040	AK	548	0,8933	++
I-1017	A	547	1,3283	+++
I-1112	A	520	1,375	++
I-926	A	554	1,2733	+++
I-925	A	554	1,175	++
I-1212	A	548	1,1083	+++
I-1113	A	548	1,2783	++++
I-794	A	549	1,1617	+++
I-1114	A	549	1,1833	++
I-1167	A	550	1,455	++
I-1166	A	550	1,46	++++
I-807	AK	550	1,2017	++
I-806	AK	550	1,2333	+++
I-1067	A	549	1,1933	+++
I-791	A	597	1,5683	+++
I-790	A	597	1,5683	++++
I-785	A	597	1,535	+++
I-784	A	597	1,5333	++++
I-765	AK	549	0,845	++
I-1075	A,W	537	1,0933	++
I-1124	A	546	1,2917	++++
I-766	AK	549	0,9167	+++
I-1116	AA	536	1,3033	+++
I-815	AA	536	1,2967	+++
I-924	A,W	537	0,9783	++
I-1029	A	498	1,2117	++
I-1028	A	498	1,2083	++++
I-1445	N	509	1,1583	+++
I-1561	N	509	1,2233	++++
I-1570	N	547	1,2283	+++
I-1732	N	547	1,2833	+++
I-764	AK	549	0,91	+++
I-763	AK	549	0,8283	++
I-748	A	548	1,166	+++

038204

I-747	A	548	1,2083	++
I-1728	N	527	1,3143	+++
I-1675	N	527	1,3433	++++
I-1674	N	521	1,0417	+++
I-1676	N	521	1,0933	++++
I-1677	N	479	0,8767	+++
I-1678	N	479	0,9232	+++
I-1679	N	481	1,1433	+++
I-1680	N	481	1,1867	+++
I-1636	N	548	0,6033	+++
I-1637	N	548	0,6317	+++
I-742	A	547	1,4783	+++
I-741	A	547	1,4867	++++
I-789	A	601	1,2383	++++
I-788	A	601	1,2367	++
I-1126	A	533	1,2874	++++
I-1125	A	533	1,2883	+++
I-1638	N	534	0,6067	++++
I-1639	N	520	0,5883	++++
I-1640	N	520	0,5883	++++
I-1641	N	506	0,565	++++
I-1642	N	547	0,8717	+++
I-1643	N	505	1,025	+++
I-1644	N	532	0,6467	++++
I-1645	N	534	0,6383	++++
I-1646	N	520	0,6183	++++
I-1689	N	520	0,6167	++++
I-1690	N	506	0,595	++++
I-1691	N	547	0,96	+++
I-1692	N	505	1,07	++++
I-1693	N	556	0,695	+++
I-1694	N	556	0,7217	++++
I-1079	A	477	1,065	+++
I-1078	A	451	0,977	+++
I-1077	A	452	1,0183	+++
I-744	A	547	1,4367	+++
I-743	A	547	1,4433	++

038204

I-793	A	595	0,6433	++++
I-792	A	595	0,6417	+++
I-746	A	561	1,4517	++
I-745	A	561	1,4333	++
I-740	A	565	1,5083	+++
I-739	A	565	1,5167	++++
I-738	A	565	1,4733	+++
I-737	A	565	1,4783	++++
I-752	A	547	0,74	++++
I-751	A	547	0,8433	++
I-1695	A	453	0,9433	++++
I-1696	A	453	0,9433	+
I-736	A	530	1,27	+
I-735	A	530	1,27	++
I-734	A	550, 552	1,3733	+
I-733	A	550, 552	1,3683	+++
I-732	A	550, 552	1,3667	++
I-731	A	550, 552	1,3683	++++
I-728	H, W, Λ	534	1,1683	+++
I-727	H, W, A	534	1,2383	+++
I-1697	A	454	0,8917	++++
I-1698	A	454	0,8917	+
I-1700	N	548	0,62	+++
I-1701	N	548	0,5933	+++
I-1702	N	546	0,9517	+++
I-1747	N	546	0,9117	+++
I-1748	N	546	0,9533	+++
I-1749	N	546	0,9117	+++
I-1750	N	550	0,6283	+++
I-1751	N	516	1,155	+++
I-1752	N	516	1,1083	+++
I-797	A	530	1,37	++
I-796	A	530	1,37	++++
I-786	N	541	1,3067	+++
I-760	Y	517	1,4762	++
I-759	Y	517	1,4767	++
I-768	AK	545	1,1033	++++

038204

I-767	AK	545	0,935	+++
I-758	A	550	1,16	+++
I-757	A	550	1,17	+++
I-855	AK, K, Пример 2, A	567	0,5967	++++
I-1133	AA	528	1,4	++++
I-770	Пример 2, A, S, AA	581	1,39	++++
I-1072	A, AK	509	0,7342	++
I-769	A, AK	509	0,685	+++
I-756	A	551	1,355	+++
I-755	A	551	1,335	+++
I-853	A, J	559	1,03	+++
I-852	A, J	559	0,9383	++++
I-1163	A	556	1,325	++
I-1162	A	556	1,3233	++++
I-1753	A	454	0,8983	+++
I-1754	AE	492	1,2583	+++
I-1710	AE	488	1,185	+++
I-1711	A, AE	504	1,0683	++
I-799	A	475	1,2167	+++
I-981	A, S, AA	563	1,36	++++
I-1508	A, S, AA	559	1,6483	+++
I-771	A	510	1,1817	+++
I-846	A	489	1,3952	+++
I-783	A	535	1,2334	+++
I-1135	A, S, AA	537	1,2717	++++
I-772	A	468	1,1308	+++
I-762	АН, Пример 2, D	507	1,058	++
I-725	A	506	1,058	++
I-761	D	493	0,6767	++++
I-798	A	500	1,2603	+++
I-754	A	550	1,2	+++
I-753	A	550	1,2175	+++
I-750	A	547	0,8817	+++
I-749	A	547	0,8417	++++
I-1025	A	556	1,3278	+++

038204

I-1716	N	533	0,9467	++++
I-1717	AE	556	1,5436	++++
I-1043	AE	542	1,4357	+++
I-1045	AE	508	1,3548	++++
I-724	A	492	0,95	+++
I-1136	A, S, AA	523	1,245	++++
I-1118	A, S, AA	508	1,1333	++++
I-923	AA	552	1,14	++
I-835	A	598	1,08	++++
I-847	A	516	1,5075	+++
I-726	A	478	1,085	+++
I-1137	A, S, AA	524	1,4842	++++
I-1119	S, AA	510	1,3792	++++
I-840	A	562	0,9906	++
I-839	A	562	0,9906	++++
I-838	A	562	0,9906	++
I-837	A	562	0,9906	++++
I-836	A	598	1,0825	++
I-834	A	598	1,085	++
I-833	A	598	1,745	++++
I-1718	N	581	1,4917	++++
I-490	N	567	1,375	+++
I-1719	H	572	1,1983	++++
I-1720	H	528	1,2733	++++
I-1721	H	538	1,3267	++++
I-1722	H	558	1,0933	++++
I-1723	H	514	1,1617	+++
I-489	H	524	1,22	+++
I-781	A	474	1,1242	+++
I-782	A	488	1,2358	++++
I-780	AE, Пример 2, A	527	1,1242	++++
I-778	N, Пример 2, A	547	0,6264	++++
I-777	N, Пример 2, A	547	0,6264	++++
I-822	A	582	0,9333	+++
I-821	A	582	0,9232	++
I-818	AE	559	0,6399	++++

038204

I-975	N, Пример 2а, АЕ	559	0,6128	+++
I-712	H	530	1,1367	++
I-1117	A, S, AA	543	1,4583	+++
I-1134	A, S, AA	569	1,3548	+++
I-776	H	541	1,031	++++
I-775	H, Пример 2, T	488	1,031	+++
I-795	A, W, J	572	0,8675	++
I-922	Y	552	1,3325	++
I-1052	A	562	0,9892	+++
I-819	AE	546	1,0392	+++
I-817	A, S, AA	595	1,4492	++++
I-1110	A	559	1,4357	++++
I-987	U	528	0,6938	++
I-988	U	528	0,68	++
I-820	AE	570	1,2064	+++
I-976	AE	571	1,19	++
I-1681	N	572	0,74	++
I-1682	N	572	0,73	++
I-1683	N	586	0,76	++
I-553	A	584	1,1792	+++
I-1096	A	577	0,84	++
I-672	R	571	1,1255	+++
I-1089	A	546	1,2675	+++
I-1684	AE	557	0,9092	++++
I-1685	AE	595	1,4342	++++
I-1686	AE	561	1,3548	++++
I-779	A	541	1,2317	++++
I-1687	AE	531	0,8133	++++
I-1688	AE	569	1,34	++++
I-1733	AE	535	1,2575	++++
I-488	AE	515	1,1255	++++
I-1734	AE	544	1,0175	+++
I-1735	N	572	0,7333	++
I-487	N	572	0,7343	++
I-921	A	532	1,02	++
I-557	A	529	1,39	+++

I-1164	A	543	1,39	++++
I-1161	A	542	1,24	++++
I-687	L, AM	556	0,63	+++
I-686	L, AM	556	0,63	+++
I-685	N, H, Пример 2а	569	0,5	++++
I-684	N, H, Пример 2а	569	0,5	++++
I-977	AE, R	520	0,92	++
I-985	N	538	0,77	+++
I-920	I, A	564	0,8	++
I-1736	H	510	1,2033	+++
I-1737	H	539	1,3526	++
I-1738	H	511	1,1567	++
I-1739	N	533	0,7283	++
I-1740	N	601	0,9486	+++
I-1741	N	547	0,785	+++
I-699	N	580	1,32	+++
I-551	T	570	1,2	+++
I-543	A	534	1,32	+++
I-542	A	534	1,32	++++
I-1092	A	494	0,82	++
I-673	AE	529	1,08	++
I-983	H	528	0,69	++
I-984	H	542	0,69	++
I-919	A	531	1,11	++
I-552	A	569	0,99	+++
I-549	A	520	1,21	++
I-548	A	521	1,1933	++
I-832	A, Пример 2, A	561	0,48	++++
I-561	A	545	1,53	+++
I-560	A	545	1,54	+++
I-559	A	563	1,51	++
I-558	A	545	1,53	+++
I-845	N, H, Пример 2а	569	0,5	++++
I-1093	A	494	1,31	++
I-1091	A	496	1,33	++

038204

I-696	A, S, AA	550	1, 49	+++
I-692	A, S, AA,	533	0, 66	++++
I-1101	H	558	0, 83	++
I-1090	A	531	1, 23	+++
I-1744	H	646	1, 14	+++
I-1745	H	618	1, 18	+++
I-1746	H	554	1, 29	+++
I-1614	H	598	1, 21	+++
I-1615	H	570	1, 14	+++
I-1616	H	586	1, 18	+++
I-1617	H	586	1, 14	+++
I-1095	A	494	1, 2333	+++
I-556	A	480	1, 17	++
I-693	A, S, AA	580	1, 31	+++
I-1099	H	558	0, 83	++
I-1087	A	532	1, 27	+++
I-1621	A	614	0, 68	++++
I-1622	A	560	0, 56	++++
I-1755	N	503	1, 11	++
I-1756	O	548	1, 26	+++
I-486	P	499	0, 71	++
I-612	A, AE	544	1, 06	++
I-613	AE, W, T, R	543	0, 71	++
I-550	A	556	1, 18	+++
I-546	A	548	1, 3283	+++
I-545	A	547	1, 24	+++
I-544	A	547	1, 24	++
I-918	A	534	1, 3	+
I-1159	A	534	1, 3	++++
I-660	A, Пример 2, B	553	1, 38	+++
I-850	A	492	1, 15	+++
I-849	A	478	1, 13	++++
I-1010	A	508	0, 6	++
I-629	A	501	1, 33	++++
I-816	S, AA, R, AK	563	0, 65	++++
I-1088	A	530	0, 81	+++
I-697	D, AA	586	0, 91	+

038204

I-646	A	574	1,52	++
I-645	A	574	1,52	+++
I-1006	A, H, R	558	1,07	++
I-1002	A, H, AH	571	1,02	++
I-1001	A	569	0,72	++
I-1000	A	569	0,72	++
I-611	A	555	0,71	++
I-917	A	515	1,34	++
I-1160	A	597	1,21	+++
I-831	A, Пример 2, A	561	0,52	++++
I-1009	A	490	0,59	++
I-830	A	596	0,64	+++
I-829	A	597	0,635	++++
I-915	A	538	0,96	++
I-1140	A	493	1,4	+++
I-1086	A	548	1,22	++
I-547	A	542	1,23	++
I-610	Y	548	1,33	++
I-827	A	596	0,6	++
I-826	A	597	0,6117	++++
I-825	A	596	0,61	++++
I-1132	A	532	1,33	+++
I-1131	A	532	1,33	++
I-604	A	558	0,72	++
I-1005	A, Пример 2	544	0,71	++
I-643	A	582	1,36	+++
I-555	A	524	1,04	+++
I-1764	H	524	1,29	++
I-1768	H	510	0,65	+++
I-1725	H	485	0,79	++
I-1726	H	485	0,92	+++
I-554	A	497	1,33	++
I-1085	A	553	0,76	++
I-1108	A	511	1,27	+
I-912	A	534	1,27	++
I-913	A	534	1,27	++
I-1727	N	526	0,66	++

038204

I-1729	N	580	0,77	++
I-562	AA, W, A	544	1,22	++
I-563	AA, T	545	1,35	++
I-1673	H	516	1	++
I-1672	H	528	1,15	++
I-603	A, R	528	1,16	++++
I-1178	N	570	1	++
I-1176	N	584	1	++
I-1170	N	569	0,71	+++
I-1168	N	547	1,14	+++
I-1657	N	493	0,98	++
I-1434	N	533	1,07	++
I-1655	N	479	0,9	++
I-1654	N	569	1,05	+++
I-1632	N	442	1,29	++
I-541	A	528	1,29	+++
I-1003	A, R, B	495	1,01	++
I-680	H, S, J	569	0,87	+++
I-679	H, S, J	569	0,87	++++
I-484	N	586	0,88	++++
I-720	A	496	1,18	++
I-1625	A	401	1,14	+
I-1623	AE	528	1,31	++
I-690	N, AM, Пример 2	568	0,88	+++
I-689	N, H, Пример 2а	568	0,76	++++
I-842	H, AA, Пример 2	555	0,85	+++
I-841	H, AA, Пример 2	555	0,85	+++
I-856	A, H, S, I	557	0,94	+++
I-972	K, Пример 2, A, L	525	1,3	++
I-971	K, Пример 2, A, L	525	1,29	+++
I-719	A	544	1,2	++
I-605	A, H, R, Пример 2, AK	545	0,89	+
I-911	T	530	1,09	++

038204

I-536	A	522	1,21	++
I-678	H, AA	569	0,87	+++
I-675	H, AA, Пример 2	555	0,85	+++
I-601	W, T, AK	561	0,88	+
I-1667	O	494	1,05	++
I-1666	AE	497	1,26	+
I-537	L, W, T	564	0,89	++
I-1129	A	531	1,4	++
I-688	N, AM, Пример 2	568	0,88	+++
I-701	N	526	0,75	++
I-633	N	525	1,3	++
I-691	H, Пример 2a	541	0,8	++
I-698	L, H, Пример 2	554	0,95	+++
I-1659	A	537	1,44	+++
I-482	AD	469	1,3	+
I-1584	N	532	0,71	+++
I-535	A	514	1,21	+++
I-1128	A	531	1,22	+++
I-970	N	546	0,8	++
I-638	N	511	1,05	+++
I-637	N	511	1,05	+++
I-528	A	560	1,27	++
I-527	A	560	1,27	++
I-634	N	546	0,81	++
I-533	A	561	0,9	++
I-657	A, Пример 2, B	539	1,29	+++
I-636	N	511	1,05	+++
I-529	AK, A	531	0,88	++
I-1127	AK, A	547	1,03	++
I-843	H, R, Пример 2	477	0,69	+++
I-526	A	560	1,27	++
I-580	A, Пример 2, B	495	1,01	+++
I-713	K, Пример 10	504	1,07	++
I-525	A	523	0,98	+
I-524	A	523	0,99	++
I-1142	A, AA, Пример	529	0,94	++

038204

	2, АК			
I-1007	AI	573	0,92	++
I-1576	AD	534	0,98	++
I-1437	A	529	1,36	++
I-1526	AE	531	1,34	++
I-508	N, Пример 2а	549	0,69	+++
I-523	A	523	0,98	+
I-522	A	520	1,22	+
I-521	A	520	1,22	+
I-520	A	520	1,2	+
I-519	A	520	1,2	+
I-998	AG	525	0,88	++
I-997	AG	525	0,88	++
I-1544	N	494	1,4	++
I-1543	N	523	0,68	+++
I-654	A	556	1,41	+
I-653	A	556	1,41	+++
I-652	A	556	1,41	+++
I-518	A	516	1,16	++++
I-517	A	516	1,16	++
I-1061	A	512	1,22	++
I-1060	A	512	1,23	++++
I-704	A	514	1,3	++
I-952	A, Пример 2, Т	493	1,04	+++
I-1525	N	535	0,7	++
I-707	A, Пример 2, A, R, АК	491	1,23	+++
I-705	A	526	1,11	++
I-996	AF	510	0,92	++
I-995	AF	510	0,92	++
I-1141	Z	558	1,2	++
I-507	AD	466	0,79	++
I-506	AD	466	0,76	++
I-505	Q	516	0,94	++
I-504	Q	502	0,83	++
I-1535	A	515	1,08	+++
I-606	A	546	0,86	++

038204

I-538	AA, T	541	1,28	++
I-1528	A	558	1,26	++
I-1527	A	496	1,16	++
I-1569	A	510	1,2	++
I-1130	A	495	1,26	+++
I-1524	A	469	1,19	++
I-1523	A	496	1,5	++
I-1521	A	506	1,36	++
I-1519	A	557	1,42	++
I-1063	AA, W, T	538	1,17	+++
I-1542	A	475	1,17	+++
I-1514	A	449	1,11	+++
I-1510	A	537	1,34	+++
I-1145	A, Пример 2	543	0,94	++
I-1104	A	508	1,37	++
I-1103	A	508	1,37	++++
I-992	H, R, Пример 2	522	0,73	++
I-1102	A	508	1,36	++++
I-1138	N	496	1,08	
I-974	N	500	0,94	++
I-851	K, Пример 2, A	526	1,04	+++
I-635	N, R	481	1,07	++
I-539	AA, W, T	542	1,11	++
I-658	A, Пример 2, A	551	1,33	++
I-650	A	538	1,4	++
I-649	A	538	1,4	+++
I-1144	A	544	1,3	++
I-576	A, B	523	1,04	++
I-1461	N	516	1,23	++
I-648	A	538	1,4	++
I-515	A	480	1,07	++
I-514	A	480	1,07	+++
I-513	A	480	1,07	+++
I-967	AD, N, Пример 2	481	0,63	++
I-655	K, Пример 2, AD	477	1,29	++
I-803	A, Пример 2, T	479	0,97	+++

038204

I-574	А, Пример 2, В	481	0,95	+++
I-824	А, N, Пример 2а	550	0,84	+++
I-639	N	551	1,24	++
I-1501	AD	480	1,3	++
I-1499	AD	506	0,9	++
I-1496	А	548	0,63	++
I-1493	А	520	1,02	++
I-1492	А	531	1,19	++
I-1490	А	513	1,15	++
I-1487	А	508	0,64	+++
I-1058	А	510	1,39	+++
I-572	А, Пример 2, В	481	0,96	+
I-589	АН, W, А, Пример 2, Т	507	1,07	++
I-703	А	452	0,89	++
I-641	Пример 83, А	544	1,12	++
I-1708	AD	464	0,85	++
I-1468	I-1468	548	0,65	++
I-993	Н, R, Пример 2	531	0,84	++
I-640	Пример 83, А	496	1,03	++
I-664	D, Пример 2	532	1,12	++
I-663	D, Пример 2	532	1,12	+
I-492	AD	480	0,81	++
I-1448	AD	529	0,74	++
I-1433	С	581	1,16	++
I-1432	С	513	0,94	++
I-1431	С	487	0,84	++
I-1428	С	583	1,23	++
I-1425	С	563	1,17	++
I-1422	С	583	1,24	++
I-1421	С	568	1,09	++
I-1417	С	487	0,87	++
I-1406	С	583	1,25	++
I-1400	С	554	0,76	++
I-1395	А	521	0,85	++
I-1383	А	514	1,08	++
I-1380	А	531	1,12	++

038204

I-1377	A	477	0,93	++
I-965	A,R	409	0,73	++
I-964	A,R	409	0,79	++
I-989	A	526	1,07	++
I-665	Пример 38, A	536	1,29	++
I-662	D, Пример 2	532	1,11	+
I-1325	O	562	1,35	++
I-1324	O	562	1,3	++
I-1363	O	522	1,16	++
I-1320	O	503	1,16	++
I-1318	O	579	1,42	++
I-1314	O	575	0,9	+++
I-1313	O	575	0,87	+++
I-1307	O	521	0,91	++
I-1295	O	481	1,44	++
I-475	H	509	1,43	++
I-1289	O	467	1,3	++
I-823	N	548	0,85	+++
I-632	S	482	1,06	++
I-1285	O	554	1,57	++
I-1800	H	524	1,2198	++++
I-1801	A, S, AL	514	1,3533	++++
I-814	F	563	1,27	+++
I-627	A	496	1,26	++
I-1257	N	542	1,16	+++
I-1277	N	511	1,09	++
I-1191	N	516	1,09	++
I-1234	N	570	1,09	++
I-950	T, Пример 2, T	493	1	++
I-621	A	478	1,25	++
I-510	A	531	0,9	+
I-706	AD	490	1,33	++
I-1232	N	486	0,71	++
I-500	X	489	1,39	+
I-511	A, Пример 2	517	0,9	+
I-531	A	453	1,05	++
I-624	A	492	1,29	+++

038204

I-625	A	504	1,27	++
I-499	N, Пример 2а	478	0,64	+++
I-498	N, Пример 2а	478	0,68	++++
I-1216	N	533	1,2	++
I-1082	N	525	1,59	++
I-1211	N	520	0,85	++
I-1209	N	520	0,72	+++
I-1208	N	534	0,81	++
I-1205	N	553	1,62	++
I-1202	N	477	1,2	++
I-1200	N	463	1,32	+++
I-1199	N	463	1,29	++
I-1197	N	520	0,74	+++
I-1196	N	495	1,19	++
I-1194	N	522	0,68	++
I-1158	N	500	0,77	++
I-1155	N	499	1,31	+++
I-1402	N	507	1,01	++
I-1151	N	520	0,71	+++
I-1149	N	495	1,15	++
I-1146	N	520	0,69	+++
I-1187	N	513	1,37	++
I-615	A	492	1,32	+++
I-614	AD	429	1,14	+
I-620	A	478	1,21	+++
I-469	A	448	1,25	++
I-467	A	486	1,25	++
I-464	A	440	1,24	+++
I-452	E	493	0,76	++
I-449	E	495	0,68	++
I-446	E	516	0,69	++
I-443	E	547	0,68	++
I-440	E	556	0,73	++
I-437	E	539	0,83	++
I-434	E	495	0,66	++
I-431	E	491	0,69	++
I-425	AD	459	1,3	++

038204

I-11	K	488	0,99	+
I-423	A	506	1,41	++
I-422	A	517	1,31	+
I-419	A	534	1,09	++
I-416	E	533	0,85	++
I-51	Г	476	0,76	++
I-409	H	557	0,97	++
I-406	H	509	1,32	++
I-403	H	518	1,2	++
I-401	H	557	1,19	++
I-399	H	539	1,73	++
I-393	H	509	1,29	+
I-390	H	518	1,19	++
I-387	H	489	1,14	++
I-385	H	486	1,17	++
I-844	H,N	568	0,72	++++
I-369	H	557	0,85	++
I-1214	H	471	0,89	++
I-362	H	513	1,46	+
I-359	H	495	1,32	++
I-350	H	541	1,11	++
I-347	H	504	1,59	++
I-333	H	567	1,18	++
I-330	H	488	1,48	++
I-50	AD	511	0,85	+
I-44	E	480	1,34	++
I-317	A	516	1,78	+++
I-315	A	482	1,75	++
I-314	A	479	1,15	+++
I-312	A	453	1,75	++
I-309	A	484	1,94	++
I-306	A	514	1,33	++
I-304	A	488	1,6	++
I-303	A	482	1,55	++
I-302	A	482	1,54	+++
I-296	A	486	1,61	++
I-294	A	494	1,42	++

038204

I-49	А	461	1,3	+++
I-291	А	542	1,3	++
I-290	К, Пример 2, А	488	1,44	++
I-289	К, Пример 2, А	420	1,24	+++
I-287	А	465	1,15	++
I-284	AD	401	0,96	++
I-283	А	504	1,41	++
I-282	А	515	1,29	++
I-281	А	460	0,98	++
I-280	К, Пример 2, А	464	1,41	++
I-279	AD	415	1,06	++
I-278	Р	430	1,34	+
I-277	А	462	1,24	++
I-48	А	447	1,2	++
I-276	А	470	1,45	++
I-274	А	496	1,29	++
I-272	А	474	1,01	++
I-271	А	408	1,08	++
I-268	А	466	1,25	++
I-31	А	472	0,9	++
I-26	А	436	1,19	+
I-267	А	478	1,24	+++
I-266	А	448	1,23	++
I-35	А	428	1,25	++
I-28	А	462	1,35	++
I-1139	А	486	1,46	++++
I-34	А	462	1,33	+
I-264	А	462	1,17	+
I-27	А	436	1,3	++
I-259	А, Пример 2, А	475	0,95	++
I-33	А	462	1,43	++
I-30	А	395	0,76	++
I-29	А	400	1,11	+
I-38	А	412	1,02	++
I-25	А	450	1,49	+++

I-252	А	497	1,29	+++
I-23	Х	485	1,3	+++
I-233	К, Пример 2, А	479	1,27	+++
I-232	А	479	1,29	+++
I-230	К, Пример 2, А	465	1,05	++
I-229	К, Пример 2, А	448	1,04	++
I-227	К, Пример 2, А	446	1	+
I-226	К, Пример 2, А	494	1,34	++
I-224	А	498	1,66	+++
I-223	К, Пример 2, А	498	1,39	+++
I-221	К, Пример 2, А	490	1,21	++
I-218	К, Пример 2, А	494	1,32	++
I-214	К, Пример 2, А	494	1,3	+++
I-213	К, Пример 2, А	498	1,52	++
I-212	К, Пример 2, А	478	1,43	+++
I-211	К, Пример 2, А	478	1,42	+++
I-210	К, Пример 2, А	482	1,36	++
I-209	К, Пример 2, А	466	1,26	++
I-206	К, Пример 2, А	462	1,31	++
I-203	К, Пример 2, А	490	1,26	+
I-200	К, Пример 2, А	458	1,37	++
I-197	К, Пример 2, А	458	1,39	++
I-195	К, Пример 2, А	422	1,24	+++
I-194	К, Пример 2, А	408	1,15	++
I-191	К, Пример 2, А	431	0,92	++
I-190	А	448	1,23	+++

038204

I-189	К, Пример 2, А	436	1,32	+++
I-20	А, Пример 2а	459	0,81	++
I-184	А	487	0,95	+++
I-182	А	523	1,07	++
I-19	А, S	446	1,02	++
I-181	А	487	1,01	++
I-179	А	473	0,92	+++
I-178	А	461	1,23	++
I-177	А	461	1,29	++++
I-176	А	462	1,04	++
I-175	А	462	1,04	++++
I-173	А	535	1,11	+++
I-172	А	473	0,93	++
I-18	S	446	0,98	+
I-170	F	515	0,93	+
I-164	А, С	523	1,03	+++
I-160	А	447	0,84	+++
I-158	А	394	1,04	++
I-157	А	460	1,21	+++
I-156	А	470	1,38	+++
I-155	А	434	0,83	++
I-154	А	368	0,9	++
I-153	А	430	1,2	++
I-152	А	486	1,26	++
I-150	А	509	1,44	++++
I-147	А	446	1,0237	++
I-145	А	540	1,5492	++++
I-144	А	540	1,54	++
I-861	А	464	1,1238	+
I-143	А	464	1,1238	++
I-142	А	526	1,4591	++++
I-141	А	526	1,4591	++
I-45	С	549	1,04	+++
I-121	L	501	0,7002	+
I-119	L	487	0,7118	+++
I-13	L	459	1,08	++

I-115	A	499	1,2061	++
I-111	A	523	0,9237	++
I-108	A	501	0,9267	++
I-106	A	523	0,9933	++
I-105	A	399	0,8414	+++
I-102	A	482	0,7118	+
I-4	D	473	1,29	+
I-83	A	483	1,1	++
I-78	A	428	1,058	+++
I-73	A	522	1,4567	+++
I-72	A	472	1,35	++++
I-70	K, Пример 2, A	473	1,08	+++
I-69	A	536	1,59	+++
I-68	A	486	1,46	++++
I-67	K, Пример 2, A	540	1,62	++++
I-66	A	540	1,54	+++
I-65	K, Пример 2, A	490	1,43	++++
I-62	K, Пример 2, A	488	1,35	+
I-61	K, Пример 2, A	438	1,19	+++
I-60	K, Пример 2, A	502	1,51	+
I-59	K, Пример 2, A	452	1,35	+++
I-57	A	410	1	+++
I-55	A	589	1,14	++
I-1	A	410	1,03	+++

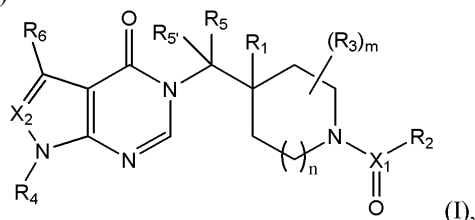
++++ обозначает IC_{50} менее примерно 0,2 мкМ; +++ обозначает IC_{50} от примерно 0,2 мкМ до примерно 1 мкМ; ++ обозначает IC_{50} от примерно 1 мкМ до примерно 10 мкМ; и + обозначает IC_{50} более 10 мкМ.

Эквиваленты.

Специалистам в данной области будут очевидны, или они смогут достоверно установить при помощи обычных экспериментальных методик, многочисленные эквиваленты конкретных вариантов реализации, конкретно описанных в настоящем документе. Предполагается, что такие эквиваленты входят в объем охраны следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X_1 представляет собой C, S или S(O);

X_2 представляет собой CR_7 или N;

R_1 представляет собой H, D, OH, SH, NH_2 , $NH(C_1-C_4)$ алкил, $N((C_1-C_4)алкил)_2$ или F;

R_2 представляет собой (C_1-C_8) алкил, арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклил, $NR_{10}R_{11}$ или OR_{10} , где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_8 ;

каждый R_3 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, арила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S,

(C₃-C₈)циклоалкила, гетероциклила, CN, OH, C(O)R₁₇, C(O)OR₁₇, OC(O)OR₁₇, OC(O)NR₁₇R₁₈, NR₁₇R₁₈, NR₁₇C(O)R₁₈, NR₁₇C(O)OR₁₈, C(O)NR₁₇R₁₈, NR₁₇C(O)NR₁₇R₁₈, S(O)_qNR₁₇R₁₈, S(O)_qR₁₇R₁₈, NR₁₇S(O)_qR₁₇R₁₈ или галогена, где алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из OH или NH₂;

или два R₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C₃-C₈)циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₁₉, или два R₃ совместно образуют (C₃-C₈)спироциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₁₉, или два R₃ совместно образуют 3-12-членный спирогетероциклил, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещенный одним или более R₁₉, или два R₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₉; или два R₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R₁₉;

R₄ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₀-C₃)алкиленарил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C₃-C₈)циклоалкил, CD₃ или гетероциклил, где арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R₁₂;

R₅ и R_{5'} независимо представляют собой H, D, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси или галоген; или

R₅ и R_{5'} совместно образуют (C₃-C₆)циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, (C₁-C₆)алкила, OH, CH₂OH, (C₀-C₂)алкилен-O(C₁-C₆)алкила или (C₀-C₂)алкилен-NR₁₇R₁₈;

R₆ независимо представляет собой H, D, галоген, CN, NR₁₇R₁₈, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или OH, когда X₂ представляет собой N;

R₇ представляет собой H, D, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, галоген, арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, CN или NR₁₀R₁₁, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R₁₀;

каждый R₈ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₃)алкилен-O(C₁-C₆)алкила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C₃-C₁₀)циклоалкила, гетероциклила, (C₀-C₄)алкилен-O-арила, (C₀-C₄)алкилен-O-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, галогена, CN, C(O)R₁₀, CO(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, (C₀-C₃)алкилен-NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₉;

или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R₉, или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉;

каждый R₉ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, C(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, оксо, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅, O-арила, CN или O-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, арила, NR₁₄C(O)R₁₅, NR₁₄S(O)_qR₁₅, OH или CN;

или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C₃-C₁₀)циклоалкильное кольцо;

каждый R₁₀ и R₁₁ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₀-C₃)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, гетероциклила, арила, S(O)_q(C₁-C₃) алкила, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)R₁₅, галогена, OH или CN;

или R₁₀ и R₁₁ совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или

более заместителями, выбранными из оксо, $C(O)(C_1-C_3)$ алкила или $NR_{14}R_{15}$;

каждый R_{12} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_3-C_8) циклоалкила, арила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-арила, O-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-гетероциклила, O- (C_3-C_8) циклоалкила, $S(O)_qR_{10}$, $(CH_2)_pC(O)OR_{10}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{10}$, $NR_{14}SO_qR_{10}$, $NR_{14}COR_{10}$, галогена, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R_{13} ;

каждый R_{13} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, галогена, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкила, гетероциклила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, арила, OR_{14} , $C(O)R_{14}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qR_{14}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{15}$, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, OH, CN, $C(O)R_{14}$ или $NR_{14}R_{15}$;

или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ; или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R_{16} ; или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членный спирогетероциклил, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещенный одним или более R_{16} ;

каждый R_{14} и R_{15} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_4) алкилен (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен 5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R_{16} ;

или R_{14} и R_{15} совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ;

каждый R_{16} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, $C(O)(C_1-C_3)$ алкила, $NHC(O)(C_1-C_4)$ алкила, CN, CH_2CN , оксо, $S(O)_q(C_1-C_6)$ алкила или OH;

или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членное спирогетероциклильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы;

каждый R_{17} и R_{18} независимо в каждом случае представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

R_{19} независимо в каждом случае представляет собой H, D, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, CN или $NR_{17}R_{18}$;

m равен 0, 1 или 2;

n равен 0, 1, 2 или 3;

p равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2,

где каждый арил или арильное кольцо независимо выбрано из группы, состоящей из фенила, бифенила, нафтила, антраценила, феноленила, фенантренила, инданила, инденила, тетрагидронафталинила, тетрагидробензоаннуленила; и

каждый гетероциклил или гетероциклическое кольцо независимо выбрано из группы, состоящей из оксетанила, азетадинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинила, оксазолинила, оксазолидинила, тиазолинила, тиазолидинила, пиранила, тиопиранила, тетрагидропиранила, диоксалинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоморфолинил S-оксида, тиоморфолинил S-диоксида, пиперазинила, азепинила, оксепинила, диазепинила, тропанила, оксазолидинонила и гомотропанила.

2. Соединение по п.1, где X_1 представляет собой C или S(O).

3. Соединение по п.1 или 2, где R_1 представляет собой OH или F.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R_3 представляет собой галоген или (C_1-C_6) алкокси.

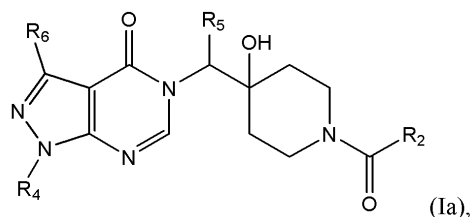
5. Соединение по любому из пп.1-4, где R_5 и R_5' независимо представляют собой H или (C_1-C_6) алкил.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R_6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R_7 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или арил.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где n равен 1.

9. Соединение по п.1, имеющее формулу (Ia):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где R_2 представляет собой (C_1 - C_8)алкил, арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C_3 - C_8)циклоалкил, гетероциклил, $NR_{10}R_{11}$ или OR_{10} , где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_8 ;

R_4 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, (C_0 - C_3)алкиленарил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C_3 - C_8)циклоалкил, CD_3 или гетероциклил, где арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R_{12} ;

R_5 представляет собой H, (C_1 - C_6)алкил, (C_2 - C_6)алкенил, (C_2 - C_6)алкинил, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)галогеналкил, (C_1 - C_6)галогеналкокси или галоген;

R_6 независимо представляет собой H, D, галоген, CN, $NR_{17}R_{18}$, (C_1 - C_6)алкил, (C_1 - C_6)алкокси или OH;

каждый R_8 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)галогеналкила, (C_1 - C_6)галогеналкокси, (C_1 - C_3)алкилен- O (C_1 - C_6)алкила, (C_0 - C_4)алкиленарила, (C_0 - C_4)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C_3 - C_{10})циклоалкила, гетероциклила, (C_0 - C_4)алкилен- O -арила, (C_0 - C_4)алкилен- O -5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O -(C_3 - C_8)циклоалкила, S-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, галогена, CN, $C(O)R_{10}$, $CO(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, (C_0 - C_3)алкилен- $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_9 ;

или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ;

каждый R_9 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)алкокси, (C_3 - C_8)циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, $C(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, оксо, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 , O -арила, CN или O -5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)галогеналкила, галогена, арила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, OH или CN;

или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C_3 - C_{10})циклоалкильное кольцо;

каждый R_{10} и R_{11} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1 - C_6)алкила, (C_2 - C_6)алкенила, (C_2 - C_6)алкинила, (C_0 - C_3)алкиленарила, (C_0 - C_4)алкилен(C_3 - C_8)циклоалкила, (C_0 - C_4)алкиленгетероциклила, (C_0 - C_4)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)галогеналкила, (C_1 - C_6)галогеналкокси, (C_3 - C_8)циклоалкила, гетероциклила, арила, $S(O)_q(C_1-C_3)$ алкила, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)R_{15}$, галогена, OH или CN;

или R_{10} и R_{11} совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, $C(O)(C_1-C_3)$ алкила или $NR_{14}R_{15}$;

каждый R_{12} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)галогеналкила, (C_3 - C_8)циклоалкила, арила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O -арила, O -5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O -гетероциклила, O -(C_3 - C_8)циклоалкила, $S(O)_qR_{10}$, $(CH_2)_pC(O)OR_{10}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{10}$, $NR_{14}SO_qR_{10}$, $NR_{14}COR_{10}$, галогена, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R_{13} ;

каждый R_{13} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)галогеналкила,

(C₁-C₆)алкокси, галогена, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₆)гидроксиалкила, гетероциклила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, арила, OR₁₄, C(O)R₁₄, C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, S(O)_qR₁₄, NR₁₄S(O)_qR₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₅, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, NR₁₄C(O)R₁₅, OH, CN, C(O)R₁₄ или NR₁₄R₁₅;

или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членный спирогетероциклил, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещенный одним или более R₁₆;

каждый R₁₄ и R₁₅ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₄)алкилен(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен-5-24-членного гетероара, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R₁₆;

или R₁₄ и R₁₅ совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆;

каждый R₁₆ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, C(O)(C₁-C₃)алкила, NHC(O)(C₁-C₄)алкила, CN, CH₂CN, оксо, S(O)_q(C₁-C₆)алкила или OH;

или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членное спирогетероциклильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы;

каждый R₁₇ и R₁₈ независимо в каждом случае представляет собой H или (C₁-C₆)алкил,

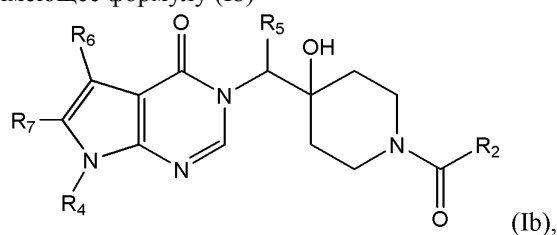
r равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2,

где каждый арил независимо выбран из группы, состоящей из фенила, бифенила, нафтила, антрацена, феналенила, фенантренила, инданила, инденила, тетрагидронафталинила, тетрагидробензоаннуленила; и

каждый гетероциклил независимо выбран из группы, состоящей из оксетанила, азетадинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинила, оксазолинила, оксазолидинила, тиазолинила, тиазолидинила, пиридина, тиопиридина, тетрагидропиридина, диоксалинида, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоморфолинил S-оксида, тиоморфолинил S-диоксида, пиперазинила, азепинила, оксепинила, диазепинила, тропанила, оксазолидинонила и гомотропанила.

10. Соединение по п. 1, имеющее формулу (Ib)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где R₂ представляет собой (C₁-C₈)алкил, арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил, NR₁₀R₁₁ или OR₁₀, где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₈;

R₄ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₀-C₃)алкиленарил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C₃-C₈)циклоалкил, CD₃ или гетероциклил, где арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R₁₂;

R₅ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси или галоген; или

R₆ независимо представляет собой H, D, галоген, CN, NR₁₇R₁₈, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или OH;

R₇ представляет собой H, D, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, галоген, арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, CN или NR₁₀R₁₁, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R₁₀;

каждый R_8 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_3) алкилен- $O(C_1-C_6)$ алкила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C_3-C_{10}) циклоалкила, гетероциклила, (C_0-C_4) алкилен- O -арила, (C_0-C_4) алкилен- O -5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, $O-(C_3-C_8)$ циклоалкила, S-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, галогена, CN, $C(O)R_{10}$, $CO(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, (C_0-C_3) алкилен- $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$ или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_9 ;

или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R_9 , или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ;

каждый R_9 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, $C(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, оксо, O -арила или O -5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, арила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, OH или CN;

или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C_3-C_{10}) циклоалкильное кольцо;

каждый R_{10} и R_{11} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_0-C_3) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен- (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, гетероциклила, арила, $S(O)_q(C_1-C_3)$ алкила, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)R_{15}$, галогена, OH или CN;

или R_{10} и R_{11} совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, $C(O)(C_1-C_3)$ алкила или $NR_{14}R_{15}$;

каждый R_{12} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_3-C_8) циклоалкила, арила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O -арила, O -5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O -гетероциклила, $O-(C_3-C_8)$ циклоалкила, $S(O)_qR_{10}$, $(CH_2)_pC(O)OR_{10}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{10}$, $NR_{14}SO_qR_{10}$, $NR_{14}COR_{10}$, галогена, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R_{13} ;

каждый R_{13} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, галогена, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкила, гетероциклила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, арила, OR_{14} , $C(O)R_{14}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qR_{14}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{15}$, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, OH, CN, $C(O)R_{14}$ или $NR_{14}R_{15}$;

или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ; или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R_{16} ; или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членный спирогетероциклил, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещенный одним или более R_{16} ;

каждый R_{14} и R_{15} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_4) алкилен- (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R_{16} ;

или R_{14} и R_{15} совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ;

каждый R_{16} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, $C(O)(C_1-C_3)$ алкила, $NHC(O)(C_1-C_4)$ алкила, CN, CH_2CN , оксо, $S(O)_q(C_1-C_6)$ алкила или OH;

или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членное спирогетероциклическое кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы;

каждый R_{17} и R_{18} независимо в каждом случае представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

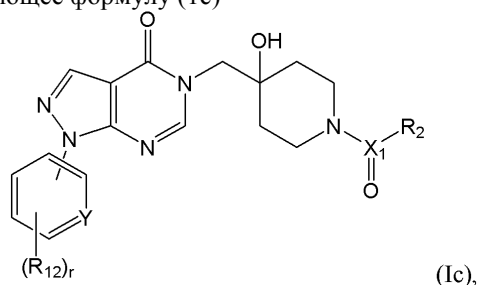
r равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2,

где каждый арил независимо выбран из группы, состоящей из фенила, бифенила, нафтила, антрацена, феналенила, фенантренила, инданила, инденила, тетрагидронафталиненила, тетрагидробензоаннуленила; и

каждый гетероцикл независимо выбран из группы, состоящей из оксетанила, азетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинила, оксазолинила, оксазолидинила, тиазолинила, тиазолидинила, пиридина, тиопиридина, тетрагидропиранила, диоксалинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоморфолинил S-оксида, тиоморфолинил S-диоксида, пиперазинила, азепинила, оксепинила, диазепинила, тропанила, оксазолидинонила и гомотропанила.

11. Соединение по п. 1, имеющее формулу (1c)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X_1 представляет собой C, S или $S(O)$;

Y представляет собой CH или N;

R_2 представляет собой (C_1-C_8) алкил, арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C_3-C_8) циклоалкил, гетероцикл, $NR_{10}R_{11}$ или OR_{10} , где алкил, арил, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R_8 ;

каждый R_8 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_3) алкилен- $O(C_1-C_6)$ алкила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C_3-C_{10}) циклоалкила, гетероцикла, (C_0-C_4) алкилен- O -арила, (C_0-C_4) алкилен- O -5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, $O-(C_3-C_8)$ циклоалкила, S -5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, галогена, CN, $C(O)R_{10}$, $CO(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, (C_0-C_3) алкилен- $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-P(O)((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-P(O)$ (арил) $_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R_9 ;

или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ;

каждый R_9 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, $C(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, оксо, $-P(O)((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-P(O)$ (арил) $_2$, $-SiMe_3$, SF_5 , O -арила, CN или O -5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, арила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, OH или CN;

или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C_3-C_{10}) циклоалкильное кольцо;

каждый R_{10} и R_{11} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_0-C_3) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, гетероциклила, арила, $S(O)_q(C_1-C_3)$ алкила, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)R_{15}$, галогена, OH или CN;

или R_{10} и R_{11} совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, $C(O)(C_1-C_3)$ алкила или $NR_{14}R_{15}$;

каждый R_{12} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_3-C_8) циклоалкила, арила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-арила, O-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-гетероциклила, O- (C_3-C_8) циклоалкила, $S(O)_qR_{10}$, $(CH_2)_pC(O)OR_{10}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{10}$, $NR_{14}SO_qR_{10}$, $NR_{14}COR_{10}$, галогена, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R_{13} ;

каждый R_{13} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, галогена, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкила, гетероциклила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, арила, OR_{14} , $C(O)R_{14}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qR_{14}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{15}$, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, OH, CN, $C(O)R_{14}$ или $NR_{14}R_{15}$;

или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ; или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R_{16} ; или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членный спирогетероциклил, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещенный одним или более R_{16} ;

каждый R_{14} и R_{15} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_4) алкилен- (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R_{16} ;

или R_{14} и R_{15} совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ;

каждый R_{16} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, $C(O)(C_1-C_3)$ алкила, $NHC(O)(C_1-C_4)$ алкила, CN, CH_2CN , оксо, $S(O)_q(C_1-C_6)$ алкила или OH;

или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членное спирогетероциклильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы;

p равен 0, 1 или 2; и

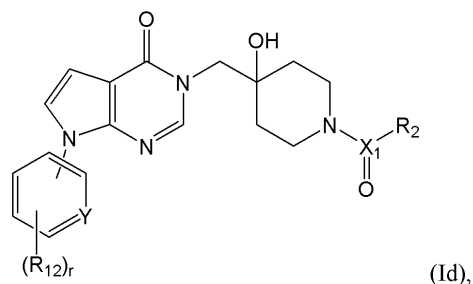
каждый q равен 0, 1 или 2; и

r равен 1, 2, 3, 4 или 5,

где каждый арил независимо выбран из группы, состоящей из фенила, бифенила, нафтила, антрацена, феноленила, фенантренила, инданила, инденила, тетрагидронафталинила, тетрагидробензоаннуленила; и

каждый гетероциклил независимо выбран из группы, состоящей из оксетанила, азетадинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинила, оксазолинила, оксазолидинила, тиазолинила, тиазолидинила, пиранила, тиопиранила, тетрагидропиранила, диоксалинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоморфолинил S-оксида, тиоморфолинил S-диоксида, пиперазинила, азепинила, оксепинила, диазепинила, тропанила, оксазолидинонила и гомотропанила.

12. Соединение по п.1, имеющее формулу (Id)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X_1 представляет собой C, S или S(O);

Y представляет собой CH или N;

R_2 представляет собой (C₁-C₈)алкил, арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил, NR₁₀R₁₁ или OR₁₀, где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₈;

каждый R₈ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₃)алкилен-O(C₁-C₆)алкила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C₃-C₁₀)циклоалкила, гетероциклила, (C₀-C₄)алкилен-O-арила, (C₀-C₄)алкилен-O-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, галогена, CN, C(O)R₁₀, CO(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, (C₀-C₃)алкилен-NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₉;

или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉;

каждый R₉ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, C(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, оксо, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, SiMe₃, SF₅, O-арила, CN или O-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, арила, NR₁₄C(O)R₁₅, NR₁₄S(O)_qR₁₅, OH или CN;

или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C₃-C₁₀)циклоалкильное кольцо;

каждый R₁₀ и R₁₁ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₀-C₃)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, гетероциклила, арила, S(O)_q(C₁-C₃) алкила, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)R₁₅, галогена, OH или CN;

или R₁₀ и R₁₁ совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, C(O)(C₁-C₃)алкила или NR₁₄R₁₅;

каждый R₁₂ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₃-C₈)циклоалкила, арила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-арила, O-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-гетероциклила, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S(O)_qR₁₀, (CH₂)_pC(O)OR₁₀, C(O)NR₁₄R₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₀, NR₁₄SO_qR₁₀, NR₁₄COR₁₀, галогена, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R₁₃;

каждый R₁₃ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, галогена, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₆)гидроксиалкила, гетероциклила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, арила,

OR₁₄, C(O)R₁₄, C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, S(O)_qR₁₄, NR₁₄S(O)_qR₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₅, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероцикл и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, NR₁₄C(O)R₁₅, OH, CN, C(O)R₁₄ или NR₁₄R₁₅;

или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членный спирогетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещенный одним или более R₁₆;

каждый R₁₄ и R₁₅ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₄)алкилен(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероцикла, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R₁₆;

или R₁₄ и R₁₅ совместно образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆;

каждый R₁₆ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, C(O)(C₁-C₃)алкила, NHC(O)(C₁-C₄)алкила, CN, CH₂CN, оксо, S(O)_q(C₁-C₆)алкила, или OH;

или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членное спирогетероциклическое кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы;

p равен 0, 1 или 2; и

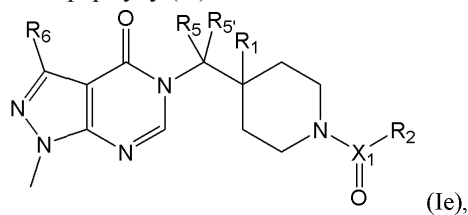
каждый q равен 0, 1 или 2; и

г равен 1, 2, 3, 4 или 5,

где каждый арил независимо выбран из группы, состоящей из фенила, бифенила, нафтила, антрацена, феналенила, фенантренила, инданила, инденила, тетрагидронафталинила, тетрагидробензоаннуленила; и

каждый гетероцикл независимо выбран из группы, состоящей из оксетанила, азетадинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинила, оксазолинила, оксазолидинила, тиазолинила, тиазолидинила, пиридина, тиопиридина, тетрагидропиридина, диоксалинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоморфолинил S-оксида, тиоморфолинил S-диоксида, пиперазинила, азепинила, оксепинила, диазепинила, тропанила, оксазолидинонила и гомотропанила.

13. Соединение по п. 1, имеющее формулу (Ie)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X₁ представляет собой C, S или S(O);

R₁ представляет собой H, D, OH, SH, NH₂, NH(C₁-C₄)алкил, N((C₁-C₄)алкил)₂ или F;

R₂ представляет собой (C₁-C₈)алкил, арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C₃-C₈)циклоалкил, гетероцикл, NR₁₀R₁₁ или OR₁₀, где алкил, арил, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R₈;

R₅ и R_{5'} независимо представляют собой H, D, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси или галоген; или

R₅ и R_{5'} совместно образуют (C₃-C₆)циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, (C₁-C₆)алкила, OH, CH₂OH, (C₀-C₂)алкилен-O(C₁-C₆)алкила или (C₀-C₂)алкилен-NR₁₇R₁₉;

R₆ независимо представляет собой H, D, галоген, CN, NR₁₇R₁₈, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси или OH;

каждый R₈ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₃)алкилен-O(C₁-C₆)алкила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C₃-C₁₀)циклоалкила, гетероцикла, (C₀-C₄)алкилен-O-арила, (C₀-C₄)алкилен-O-5-24-членного

гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, галогена, CN, C(O)R₁₀, CO(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, (C₀-C₃)алкилен-NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R₉;

или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉;

каждый R₉ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, C(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, оксо, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅, O-арила, CN или O-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, арила, NR₁₄C(O)R₁₅, NR₁₄S(O)_qR₁₅, OH или CN;

или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C₃-C₁₀)циклоалкильное кольцо;

каждый R₁₀ и R₁₁ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₀-C₃)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, гетероциклила, арила, S(O)_q(C₁-C₃) алкила, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)R₁₅, галогена, OH или CN;

или R₁₀ и R₁₁ совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, C(O)(C₁-C₃)алкила или NR₁₄R₁₅;

каждый R₁₄ и R₁₅ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₄)алкилен(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкиленарила, C₀-C₄алкилен 5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R₁₆;

или R₁₄ и R₁₅ совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆;

каждый R₁₆ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, C(O)(C₁-C₃)алкила, NHC(O)(C₁-C₄)алкила, CN, CH₂CN, оксо, S(O)_q(C₁-C₆)алкила, или OH;

или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членное спирогетероциклильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы;

каждый R₁₇ и R₁₈ независимо в каждом случае представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

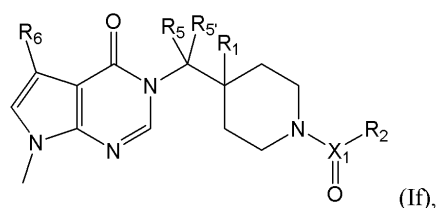
r равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2,

где каждый арил независимо выбран из группы, состоящей из фенила, бифенила, нафтила, антрацена, феналенила, фенантренила, инданила, инденила, тетрагидронафталинила, тетрагидробензоаннуленила; и

каждый гетероциклил независимо выбран из группы, состоящей из оксетанила, азетадинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинила, оксазолинила, оксазолидинила, тиазолинила, тиазолидинила, пиранила, тиопиранила, тетрагидропиранила, диоксалинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоморфолинил S-оксида, тиоморфолинил S-диоксида, пиперазинила, азепинила, оксепинила, диазепинила, тропанила, оксазолидинонила и гомотропанила.

14. Соединение по п.1, имеющее формулу (If)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X_1 представляет собой C, S или S(O);

R_1 представляет собой H, D, OH, SH, NH_2 , $NH(C_1-C_4)$ алкил, $N((C_1-C_4)алкил)_2$ или F;

R_2 представляет собой (C_1-C_8) алкил, арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклил, $NR_{10}R_{11}$ или OR_{10} , где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_8 ;

R_5 и $R_{5'}$ независимо представляют собой H, D, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси или галоген; или

R_5 и $R_{5'}$ совместно образуют (C_3-C_6) циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, (C_1-C_6) алкила, OH, CH_2OH , (C_0-C_2) алкилен- $O(C_1-C_6)$ алкила или (C_0-C_2) алкилен- $NR_{17}R_{18}$;

R_6 независимо представляет собой H, D, галоген, CN, $NR_{17}R_{18}$, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси или OH;

каждый R_8 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_3) алкилен- $O(C_1-C_6)$ алкила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C_3-C_{10}) циклоалкила, гетероциклила, (C_0-C_4) алкилен- O -арила, (C_0-C_4) алкилен- O -5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, $O-(C_3-C_8)$ циклоалкила, S-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, галогена, CN, $C(O)R_{10}$, $CO(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, (C_0-C_3) алкилен- $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_9 ;

или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ;

каждый R_9 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, $C(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, оксо, $-P(O)((C_1-C_6)алкил)_2$, $-P(O)(арил)_2$, $-SiMe_3$, SF_5 , O -арила, CN или O -5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, арила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, OH или CN;

или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C_3-C_{10}) циклоалкильное кольцо;

каждый R_{10} и R_{11} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_0-C_3) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен- (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, гетероциклила, арила, $S(O)_q(C_1-C_3)$ алкила, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)R_{15}$, галогена, OH или CN;

или R_{10} и R_{11} совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, $C(O)(C_1-C_3)$ алкила или $NR_{14}R_{15}$;

каждый R_{14} и R_{15} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_4) алкилен- (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R_{16} ;

или R_{14} и R_{15} совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или

более R₁₆;

каждый R₁₆ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, C(O)(C₁-C₃)алкила, NHC(O)(C₁-C₄)алкила, CN, CH₂CN, оксо, S(O)_q(C₁-C₆)алкила или OH;

или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членное спирогетероциклическое кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы;

каждый R₁₇ и R₁₈ независимо в каждом случае представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

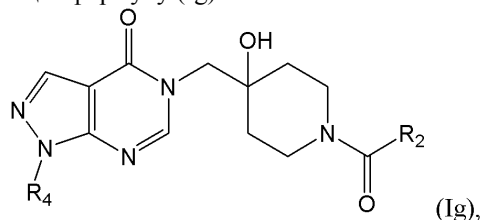
r равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2,

где каждый арил независимо выбран из группы, состоящей из фенила, бифенила, нафтила, антрацена, феналенила, фенантренила, инданила, инденила, тетрагидронафталинила, тетрагидробензоаннуленила; и

каждый гетероциклический независимо выбран из группы, состоящей из оксетанила, азетадинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинила, оксазолинила, оксазолидинила, тиазолинила, тиазолидинила, пиранила, тиопиранила, тетрагидропиранила, диоксалинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоморфолинил S-оксида, тиоморфолинил S-диоксида, пиперазинила, азепинила, оксепинила, диазепинила, тропанила, оксазолидинонила и гомотропанила.

15. Соединение по п.1, имеющее формулу (Ig)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где R₂ представляет собой (C₁-C₈)алкил, арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклический, NR₁₀R₁₁ или OR₁₀, где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклический необязательно замещены одним или более R₈;

R₄ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₀-C₃)алкиленарил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C₃-C₈)циклоалкил, CD₃ или гетероциклический, где арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, гетероциклический и циклоалкил необязательно замещены одним или более R₁₂;

каждый R₈ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₃)алкилен-O(C₁-C₆) алкила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C₃-C₁₀)циклоалкила, гетероциклический, (C₀-C₄)алкилен-O-арила, (C₀-C₄)алкилен-O-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, галогена, CN, C(O)R₁₀, CO(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, (C₀-C₃)алкилен-NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклический необязательно замещены одним или более R₉;

или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉;

каждый R₉ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, C(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, оксо, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅, O-арила, CN или O-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S,

где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, арила, NR₁₄C(O)R₁₅, NR₁₄S(O)_qR₁₅, OH или CN;

или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S; или два R₉

совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C₃-C₁₀)циклоалкильное кольцо;

каждый R₁₀ и R₁₁ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₀-C₃)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, гетероциклила, арила, S(O)_q(C₁-C₃) алкила, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)R₁₅, галогена, OH или CN;

или R₁₀ и R₁₁ совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, C(O)(C₁-C₃)алкила или NR₁₄R₁₅;

каждый R₁₂ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₃-C₈)циклоалкила, арила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-арила, O-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-гетероциклила, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S(O)_qR₁₀, (CH₂)_pC(O)OR₁₀, C(O)NR₁₄R₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₀, NR₁₄SO_qR₁₀, NR₁₄COR₁₀, галогена, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R₁₃;

каждый R₁₃ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, галогена, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₆)гидроксиалкила, гетероциклила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, арила, OR₁₄, C(O)R₁₄, C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, S(O)_qR₁₄, NR₁₄S(O)_qR₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₅, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, NR₁₄C(O)R₁₅, OH, CN, C(O)R₁₄ или NR₁₄R₁₅;

или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членный спирогетероциклил, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещенный одним или более R₁₆;

каждый R₁₄ и R₁₅ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₄)алкилен(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R₁₆;

или R₁₄ и R₁₅ совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆;

каждый R₁₆ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, C(O)(C₁-C₃)алкила, NHC(O)(C₁-C₄)алкила, CN, CH₂CN, оксо, S(O)_q(C₁-C₆)алкила, или OH;

или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членное спирогетероциклильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы;

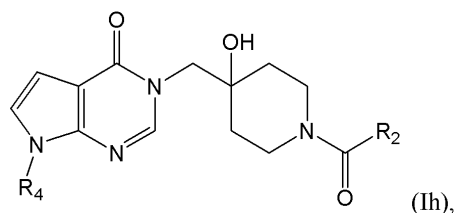
p равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2,

где каждый арил независимо выбран из группы, состоящей из фенила, бифенила, нафтила, антрацена, феноленила, фенантренила, инданила, инденила, тетрагидронафталинила, тетрагидробензоаннуленила; и

каждый гетероциклил независимо выбран из группы, состоящей из оксетанила, азетадинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинила, оксазолинила, оксазолидинила, тиазолинила, тиазолидинила, пиранила, тиопиранила, тетрагидропиранила, диоксалинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоморфолинил S-оксида, тиоморфолинил S-диоксида, пиперазинила, азепинила, оксепинила, диазепинила, тропанила, оксазолидинонила и гомотропанила.

16. Соединение по п.1, имеющее формулу (Ih)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где R_2 представляет собой (C_1-C_8) алкил, арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклил, $NR_{10}R_{11}$ или OR_{10} , где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_8 ;

R_4 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_0-C_3) алкиленарил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C_3-C_8) циклоалкил, CD_3 или гетероциклил, где арил, гетероарил, гетероциклил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R_{12} ;

каждый R_8 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_3) алкилен- $O(C_1-C_6)$ алкила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C_3-C_{10}) циклоалкила, гетероциклила, (C_0-C_4) алкилен- O -арила, (C_0-C_4) алкилен- O -5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, $O-(C_3-C_8)$ циклоалкила, S-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, галогена, CN, $C(O)R_{10}$, $CO(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, (C_0-C_3) алкилен- $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-P(O)((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-P(O)$ (арил) $_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_9 ;

или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ;

каждый R_9 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, галогена, арила, CN, $C(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, оксо, $-P(O)((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-P(O)$ (арил) $_2$, $-SiMe_3$, SF_5 , O -арила, CN или O -5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, галогена, арила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, OH или CN;

или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S; или два R_9 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C_3-C_{10}) циклоалкильное кольцо;

каждый R_{10} и R_{11} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_0-C_3) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_3-C_8) циклоалкила, гетероциклила, арила, $S(O)_q(C_1-C_3)$ алкила, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)R_{15}$, галогена, OH или CN;

или R_{10} и R_{11} совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, $C(O)(C_1-C_3)$ алкила или $NR_{14}R_{15}$;

каждый R_{12} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_3-C_8) циклоалкила, арила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O -арила, O -5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O -гетероциклила, $O-(C_3-C_8)$ циклоалкила, $S(O)_qR_{10}$, $(CH_2)_pC(O)OR_{10}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{10}$, $NR_{14}SO_qR_{10}$, $NR_{14}COR_{10}$, галогена, $-P(O)((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-P(O)$ (арил) $_2$, $SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R_{13} ;

каждый R_{13} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, галогена, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкила, гетероциклила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, арила, OR_{14} , $C(O)R_{14}$, $C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}R_{15}$, $S(O)_qR_{14}$, $NR_{14}S(O)_qR_{15}$, $S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)NR_{14}R_{15}$, $NR_{14}C(O)OR_{15}$, $-P(O)((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $P(O)$ (арил) $_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гете-

роциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_6) алкила, $NR_{14}C(O)R_{15}$, OH, CN, $C(O)R_{14}$ или $NR_{14}R_{15}$;

или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ; или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R_{16} ; или два R_{13} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членный спирогетероциклил, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещенный одним или более R_{16} ;

каждый R_{14} и R_{15} независимо в каждом случае выбран из H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_4) алкилен (C_3-C_8) циклоалкила, (C_0-C_4) алкиленгетероциклила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен 5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R_{16} ;

или R_{14} и R_{15} совместно образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R_{16} ;

каждый R_{16} независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, $C(O)(C_1-C_3)$ алкила, $NHC(O)(C_1-C_4)$ алкила, CN, CH_2CN , оксо, $S(O)_q(C_1-C_6)$ алкила, или OH;

или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R_{16} совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членное спирогетероциклическое кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы;

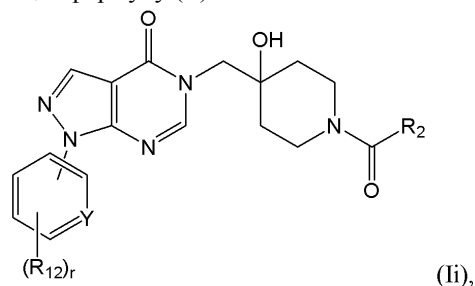
p равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2,

где каждый арил независимо выбран из группы, состоящей из фенила, бифенила, нафтила, антрацена, феналенила, фенантренила, инданила, инденила, тетрагидронафталинила, тетрагидробензоаннуленила; и

каждый гетероциклил независимо выбран из группы, состоящей из оксетанила, азетадинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинила, оксазолинила, оксазолидинила, тиазолинила, тиазолидинила, пиранила, тиопиранила, тетрагидропиранила, диоксалинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоморфолинил S-оксида, тиоморфолинил S-диоксида, пиперазинила, азепинила, оксепинила, diaзепинила, тропанила, оксазолидинонила и гомотропанила.

17. Соединение по п.1, имеющее формулу (Ii)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где Y представляет собой CH или N;

R_2 представляет собой (C_1-C_8) алкил, арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклил, $NR_{10}R_{11}$ или OR_{10} , где алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_8 ;

каждый R_8 независимо в каждом случае выбран из D, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_3) алкилен- $O(C_1-C_6)$ алкила, (C_0-C_4) алкиленарила, (C_0-C_4) алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C_3-C_{10}) циклоалкила, гетероциклила, (C_0-C_4) алкилен- O -арила, (C_0-C_4) алкилен- O -5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, $O-(C_3-C_8)$ циклоалкила, S-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, галогена, CN, $C(O)R_{10}$, $CO(O)R_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $S(O)_qR_{10}$, $S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $NR_{10}S(O)_qR_{11}$, (C_0-C_3) алкилен- $NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)C(O)R_{11}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-P(O)((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-P(O)$ (арил) $_2$, $-SiMe_3$, SF_5 или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более R_9 ;

или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R_9 ; или два R_8 совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько

гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉;

каждый R₉ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, C(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, оксо, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅, O-арила, CN или O-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, арила, NR₁₄C(O)R₁₅, NR₁₄S(O)_qR₁₅, OH или CN;

или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C₃-C₁₀)циклоалкильное кольцо;

каждый R₁₀ и R₁₁ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₀-C₃)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, гетероциклила, арила, S(O)_q(C₁-C₃) алкила, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)R₁₅, галогена, OH или CN;

или R₁₀ и R₁₁ совместно образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, C(O)(C₁-C₃)алкила или NR₁₄R₁₅;

каждый R₁₂ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₃-C₈)циклоалкила, арила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-арила, O-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-гетероциклила, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S(O)_qR₁₀, (CH₂)_pC(O)OR₁₀, C(O)NR₁₄R₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₀, NR₁₄SO_qR₁₀, NR₁₄COR₁₀, галогена, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R₁₃;

каждый R₁₃ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, галогена, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₆)гидроксиалкила, гетероциклила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, арила, OR₁₄, C(O)R₁₄, C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, S(O)_qR₁₄, NR₁₄S(O)_qR₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₅, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, NR₁₄C(O)R₁₅, OH, CN, C(O)R₁₄ или NR₁₄R₁₅;

или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членный спирогетероциклил, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещенный одним или более R₁₆;

каждый R₁₄ и R₁₅ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₄)алкилен(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R₁₆;

или R₁₄ и R₁₅ совместно образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆;

каждый R₁₆ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, C(O)(C₁-C₃)алкила, NHC(O)(C₁-C₄)алкила, CN, CH₂CN, CR₁₀R₁₁NR₁₀R₁₁, оксо, NR₁₀R₁₁, S(O)_q(C₁-C₆)алкила, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁ или OH;

или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членное спирогетероциклическое кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы;

p равен 0, 1 или 2; и

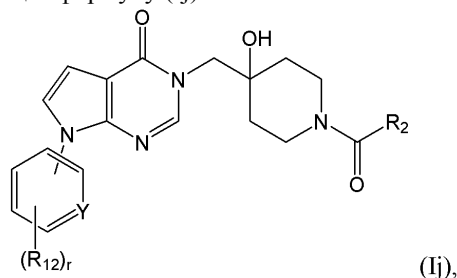
каждый q равен 0, 1 или 2; и

г равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5,

где каждый арил независимо выбран из группы, состоящей из фенила, бифенила, нафтила, антрацена, феноленила, фенантренила, инданила, инденила, тетрагидронафталинила, тетрагидробензоаннуленила; и

каждый гетероцикл независимо выбран из группы, состоящей из оксетанила, азетадинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинила, оксазолинила, оксазолидинила, тиазолинила, тиазолидинила, пиранила, тиопиранила, тетрагидропиранила, диоксалинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоморфолинил S-оксида, тиоморфолинил S-диоксида, пиперазинила, азепинила, оксепинила, диазепинила, тропанила, оксазолидинонила и гомотропанила.

18. Соединение по п.1, имеющее формулу (Ij)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где Y представляет собой CH или N;

R₂ представляет собой (C₁-C₈)алкил, арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C₃-C₈)циклоалкил, гетероцикл, NR₁₀R₁₁ или OR₁₀, где алкил, арил, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R₈;

каждый R₈ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₃)алкилен-O(C₁-C₆) алкила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, (C₃-C₁₀)циклоалкила, гетероцикла, (C₀-C₄)алкилен-O-арила, (C₀-C₄)алкилен-O-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, галогена, CN, C(O)R₁₀, CO(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, (C₀-C₃)алкилен-NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, алкилен, арил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещены одним или более R₉;

или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R₉; или два R₈ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R₉;

каждый R₉ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, галогена, арила, OH, CN, C(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀R₁₁, S(O)_qR₁₀, S(O)_qNR₁₀R₁₁, NR₁₀S(O)_qR₁₁, оксо, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, SiMe₃, SF₅, O-арила, CN или O-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, где алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, арила, NR₁₄C(O)R₁₅, NR₁₄S(O)_qR₁₅, OH или CN;

или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S; или два R₉ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют (C₃-C₁₀)циклоалкильное кольцо;

каждый R₁₀ и R₁₁ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₀-C₃)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероцикла, (C₀-C₄)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₃-C₈)циклоалкила, гетероцикла, арила, S(O)_q(C₁-C₃) алкила, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)R₁₅, галогена, OH или CN;

или R₁₀ и R₁₁ совместно образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо, C(O)(C₁-C₃)алкила или NR₁₄R₁₅;

каждый R₁₂ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₃-C₈)циклоалкила, арила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или не-

сколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-арила, O-5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, O-гетероциклила, O-(C₃-C₈)циклоалкила, S(O)_qR₁₀, (CH₂)_pC(O)OR₁₀, C(O)NR₁₄R₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₀, NR₁₄SO_qR₁₀, NR₁₄COR₁₀, галогена, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или OH, где алкил, арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R₁₃;

каждый R₁₃ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, галогена, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₆)гидроксиалкила, гетероциклила, 5-24-членного гетероарила, содержащего в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, арила, OR₁₄, C(O)R₁₄, C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄R₁₅, S(O)_qR₁₄, NR₁₄S(O)_qR₁₅, S(O)_qNR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(O)OR₁₅, -P(O)((C₁-C₆)алкил)₂, -P(O)(арил)₂, -SiMe₃, SF₅ или CN, где алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆)алкила, NR₁₄C(O)R₁₅, OH, CN, C(O)R₁₄ или NR₁₄R₁₅;

или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 5-24-членное гетероарильное кольцо, содержащее в кольце один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, необязательно замещенное одним или более R₁₆; или два R₁₃ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членный спирогетероциклил, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещенный одним или более R₁₆;

каждый R₁₄ и R₁₅ независимо в каждом случае выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₄)алкилен(C₃-C₈)циклоалкила, (C₀-C₄)алкиленгетероциклила, (C₀-C₄)алкиленарила, (C₀-C₄)алкилен-5-24-членного гетероарила, содержащего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S, или CN, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R₁₆;

или R₁₄ и R₁₅ совместно образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R₁₆;

каждый R₁₆ независимо в каждом случае выбран из D, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, C(O)(C₁-C₃)алкила, NHC(O)(C₁-C₄)алкила, CN, CH₂CN, оксо, S(O)_q(C₁-C₆)алкила или OH;

или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют арильное кольцо; или два R₁₆ совместно, когда находятся на соседних атомах углерода, образуют 3-12-членное спирогетероциклильное кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы;

p равен 0, 1 или 2; и

каждый q равен 0, 1 или 2; и

г равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5,

где каждый арил независимо выбран из группы, состоящей из фенила, бифенила, нафтила, антрацена, феноленила, фенантренила, инданила, инденила, тетрагидронафталинила, тетрагидробензоаннуленила; и

каждый гетероциклил независимо выбран из группы, состоящей из оксетанила, азетадинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинила, оксазолинила, оксазолидинила, тиазолинила, тиазолидинила, пиранила, тиопиранила, тетрагидропиранила, диоксалинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, тиоморфолинил S-оксида, тиоморфолинил S-диоксида, пиперазинила, азепинила, оксепинила, диазепинила, тропанила, оксазолидинонила и гомотропанила.

19. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

5-((1-(1-акрилоилазетидин-2-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(бифенил-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он;

N-(2-{4-[4-гидрокси-4-(1-метил-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбонил]фенил}фенил)этен-1-сульфонамид;

3-(1-[1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-7-(4-фторфенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он;

1-(4-(3,3-дифторциклобутокси)фенил)-5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

5-(1-[1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(1H-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он; и

1-(4-фторфенил)-5-(4-гидрокси-1-[(1R,4R)-4-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)окси]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 5-((1-(1-акрилоилазетидин-2-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-1-(бифенил-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п.1, где соединение представляет собой N-(2-{4-[4-гидрокси-4-(1-метил-4-оксо-

1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}метил)пиперидин-1-карбонил}фенил}фенил)этен-1-сульфонамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 3-({1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(3-фтор-1H-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-7-(4-фторфенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 1-(4-(3,3-дифторциклобутокси)фенил)-5-((4-гидрокси-1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 5-({1-[(3S)-4,4-дифтор-3-(1H-пиразол-1-ил)бутаноил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-1-(4-фторфенил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 1-(4-фторфенил)-5-({4-гидрокси-1-[(1R,4R)-4-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)окси]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Фармацевтическая композиция, ингибирующая убиквитин-специфичную протеазу 7 (USP7), содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-25 и фармацевтически приемлемый носитель.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
