

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291611 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.10.14

(22) Дата подачи заявки  
2020.11.24

(51) Int. Cl. *A61P 3/00* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 498/04* (2006.01)  
*C07D 513/04* (2006.01)

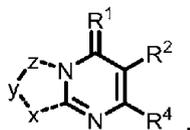
(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ДЕЛЬТА-5-ДЕСАТУРАЗЫ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/939,821  
(32) 2019.11.25  
(33) US  
(86) PCT/US2020/062020  
(87) WO 2021/108408 2021.06.03  
(71) Заявитель:  
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Аллен Дженнифер Р. (US), Бельтрани  
Микела (IT), Бурбо Мэттью П. (US),  
Дамьянова Теодора П., Лингард Иэн  
(IT), Минатти Ана Э. (US), Винчетти  
Паоло (IT)

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

(57) В настоящем изобретении предусмотрены соединения, пригодные для ингибирования дельта-5-десатуразы ("D5D"). Соединения характеризуются общей формулой (I)



где переменные в формуле (I) определены в данном документе. В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединения, пути применения соединений и композиций для лечения, например, метаболического или сердечно-сосудистого нарушения. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрены промежуточные соединения, пригодные в синтезе соединений формулы (I).

A1

202291611

202291611

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574413EA/032

### ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ДЕЛЬТА-5-ДЕСАТУРАЗЫ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Данная заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/939821, поданной 25 ноября 2019 года, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

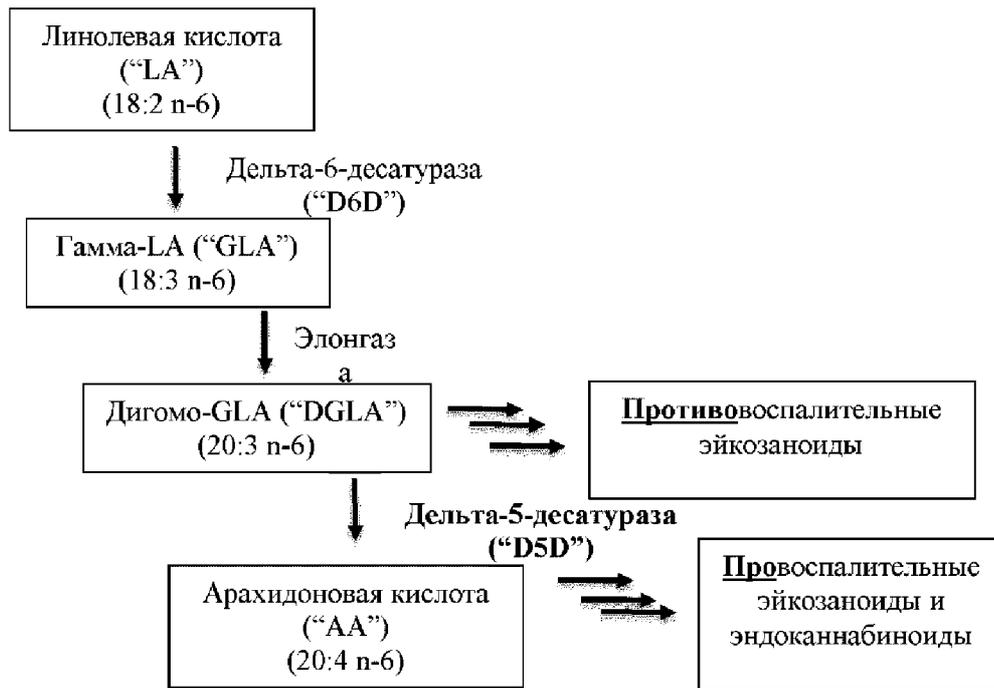
#### ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предусмотрены соединения, пригодные для ингибирования дельта-5-десатуразы ("D5D"). В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединения, пути применения соединений и композиций для лечения, например, метаболического или сердечно-сосудистого нарушения. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрены промежуточные соединения, пригодные в синтезе соединений формулы I.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Полиненасыщенные жирные кислоты ("PUFA") выполняют важные физиологические функции в организме человека. Kroeger J and Schulze MB, 2012, page 4. PUFA служат в качестве источников энергии и структурных компонентов клеточной мембраны. Id. PUFA также регулируют экспрессию генов и являются биосинтетическими предшественниками других физиологически значимых биомолекул, таких как эйкозаноиды и эндоканнабиноиды. Id. Di Marzo V and Matias I, 2005, page 585.

Эйкозаноиды являются сигнальными молекулами, которые имеют несколько функций и регулируют, среди прочего, воспалительный ответ у человека. Harizi H et al., 2008. Эндоканнабиноиды (N-арахидоноилэтаноламин (анандамид) и 2-арахидоноилглицерин (2-AG)) являются эндогенными лигандами для каннабиноидных рецепторов, которые, как было установлено, сыграют роль в потреблении пищи и энергетическом обмене. Di Marzo V and Matias I, 2005, page 585.



Yashiro H et al., 2016, page 2/18. Obukowicz MG et al., 1998, page 158. Di Marzo V and Matias I, 2005, page 585.

На схеме выше показана соответствующая часть метаболического пути для определенной PUFA, линолевой кислоты (“LA”), которая приводит, среди прочего, к образованию противо- и провоспалительных эйкозаноидов и эндоканнабиноидов.

Ферменты-десатуразы, которые катализируют определенные стадии превращения LA в AA, представляют собой дельта-6-десатуразу (“D6D”; кодируемую геном *десатуразы жирных кислот 2* (“FADS2”)) и дельта-5-десатуразу (“D5D”; кодируемую геном *десатуразы жирных кислот 1* (“FADS1”)). Yashiro H et al., 2016, page 2/18. Селективное ингибирование активности D5D снижает количество образованной AA, при этом увеличивая количество DGLA. Такое фармакологическое воздействие снижает последующее образование, например, провоспалительных эйкозаноидов и эндоканнабиноидов и приводит к накоплению противовоспалительных эйкозаноидов, которые вместе могут в целом улучшать связанные с воспалением состояния и могут улучшать энергетический обмен. Yashiro H et al., 2016, page 3/18. Di Marzo V and Matias I, 2005, page 585. Это является особенно значимым для субъектов с высоким потреблением LA, например, для людей, придерживающихся диеты по западному образцу. Yashiro H et al., 2016, page 3/18.

В исследованиях связи по всему геному человека локус FADS1-3 был связан с многими метаболическими характеристиками, включающими уровень глюкозы натощак, уровень липидов в плазме крови и вес тела. Fumagalli M et al., 2015. Willer CJ et al., 2013. Dupuis J et al., 2010. Увеличение или повышение каждой метаболической характеристики, которое связано с локусом FADS1-3, также связано с увеличением активности D5D, как оценено с помощью соотношений AA:DGLA. Fumagalli M et al., 2015. Merino DM et al.,

2011.

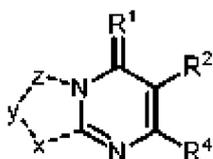
В дополнение к свидетельствам на основе генов человека, подтверждающих роль FADS1/D5D в метаболических нарушениях, мыши с нокаутом FADS1 (“KO”) также демонстрируют фенотип с защитой от индуцированного диетой ожирения, включающий низкое содержание жира в организме, улучшенный гликемический контроль и сниженные уровни циркулирующих в крови липидов. Powell DR et al., 2016, page 197. Кроме того, мыши с KO FADS1 являются устойчивыми к развитию атеросклеротической бляшки в артериях. Id.

Активность фермента-десатуразы была связана с различными заболеваниями, в частности метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ожирение, диабет, неалкогольный стеатогепатит (“NASH”), дислипидемия и заболевание коронарных артерий. Tosi F et al., 2014; Kroeger J and Schulze MB, 2012; и Merino DM et al., 2010. Следовательно, фармакологическое ингибирование D5D является представляющей интерес мишенью для лечения метаболических, сердечно-сосудистых и других заболеваний. Powell DR et al., 2016, page 197.

Несмотря на некоторый прогресс в области низкомолекулярных терапевтических веществ (например, Miyahisa I et al., 2016; Yashiro H et al., 2016; и Vaugh SD et al., 2015), остается необходимость в ингибиторах D5D, которые могут быть подходящими для применения в качестве терапевтических средств, с учетом продолжающейся значительной социальной нагрузки, обусловленной, например, метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, Haidar YM and Cosman BC, 2011; Mendis S et al., 2007; Chopra M et al., 2002; и Monteiro CA et al., 2004).

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Во-первых, в данном документе представлено соединение формулы I,



I,

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения



или указанного таутомера, где группа  вместе с атомом N и атомом C, к которым она присоединена, образует 5-членное кольцо, где кольцо является ароматическим, ненасыщенным, частично насыщенным или насыщенным;

x, y и z независимо выбраны из CR, CRR', N, NR'', O, S(O)<sub>n</sub>, C=O, C=S и C=NH;

каждый из R и R' независимо выбран из H, галогена, -OH, -CN, -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -COOH, -COO(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO(диC<sub>1-4</sub>алкиламино), -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино, -NH(COC<sub>1-4</sub>алкил), -N(C<sub>1-4</sub>алкил)C(=O)F, C<sub>1-4</sub>алкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил), C<sub>1-</sub>

4дейтероалкила, C<sub>3-5</sub>циклоалкила, C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>дейтероалкокси, фенила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила;

где C<sub>1-4</sub>алкильная группа необязательно замещена с помощью 1-4 F или необязательно замещена заместителем, выбранным из -ОН, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил);

где C<sub>1-4</sub>алкоксигруппа необязательно замещена с помощью 1-4 независимо выбранных атомов галогена или необязательно замещена заместителем, выбранным из -ОН, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил);

где группы, представляющие собой -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкил, фенил, 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил, необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкила, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил); и

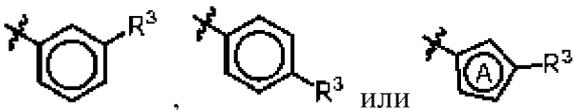
где R первой группы CR или CRR' и R второй группы CR или CRR', если они присутствуют, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C<sub>3-5</sub>карбоцикл;

каждый R'' независимо выбран из H, -ОН, -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -COO(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO(диC<sub>1-4</sub>алкиламино), C<sub>1-4</sub>алкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил), C<sub>1-4</sub>дейтероалкила, C<sub>3-5</sub>циклоалкила, C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, фенила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила;

где C<sub>1-4</sub>алкильная группа необязательно замещена с помощью 1-4 F или необязательно замещена заместителем, выбранным из -ОН, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил); и

где группы, представляющие собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкил, фенил, 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил, необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкила, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил);

R<sup>1</sup> представляет собой O, S или NH;

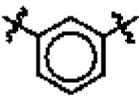
R<sup>2</sup> представляет собой , где

кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, S и O, и необязательно один или два дополнительных атома N, при этом остальные атомы в кольце 5-членного гетероарила представляют собой углерод, где

кольцо A присоединено посредством атома C к бициклическому ядру, и R<sup>3</sup> присоединен посредством атома N; или

кольцо A присоединено посредством атома N к бициклическому ядру, и R<sup>3</sup> присоединен посредством атома C; или

кольцо A присоединено посредством атома C к бициклическому ядру, и R<sup>3</sup> присоединен посредством атома C;

и при этом часть ,  или   $R^2$  дополнительно необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными заместителями  $R^{3'}$ ;

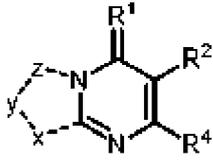
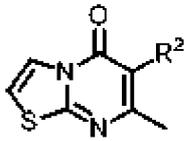
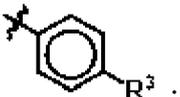
$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-5}$ циклоалкил,  $C_{2-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкиламино, ди $C_{1-6}$ алкиламино,  $-S(O)_n(C_{1-6}$ алкил),  $-CH_2(C_{3-5}$ циклоалкил),  $-OCH_2(C_{3-5}$ циклоалкил),  $-NHCH_2(C_{3-5}$ циклоалкил),  $-S(O)_nCH_2(C_{3-5}$ циклоалкил),  $-CH_2(C_{3-5}$ гетероциклоалкил) или фенил; где группы, представляющие собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-5}$ циклоалкил,  $C_{2-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкиламино, ди $C_{1-6}$ алкиламино,  $-S(O)_n(C_{1-6}$ алкил),  $-CH_2(C_{3-5}$ циклоалкил),  $-OCH_2(C_{3-5}$ циклоалкил),  $-NHCH_2(C_{3-5}$ циклоалкил) и  $-S(O)_nCH_2(C_{3-5}$ циклоалкил), необязательно замещены с помощью 1-9 атомов галогена и необязательно замещены с помощью  $-CN$ , и при этом фенил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ алкокси и  $C_{1-4}$ галогеналкокси;

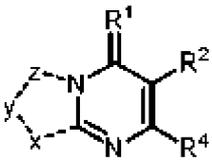
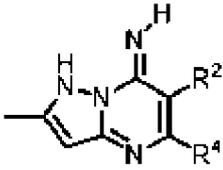
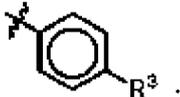
$R^{3'}$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ галогеналкил,  $C_{1-4}$ алкокси или  $C_{1-4}$ галогеналкокси;

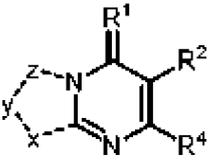
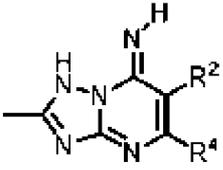
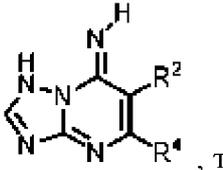
$R^4$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-4}$ галогеналкил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкокси,  $C_{3-5}$ циклоалкил или  $C_{3-5}$ циклогалогеналкил;

$n$  равняется 0, 1 или 2; и

$m$  равняется 1 или 2; при условии, что

(1) если  представляет собой , то  $R^2$  не представляет собой   $R^3$ ;

(2) если  представляет собой , то  $R^2$  не представляет собой   $R^3$ ;

(3) если  представляет собой  или , то  $R^2$  не представляет собой   $R^3$ ; и

(4) если любой из R, R' или R'' представляет собой фенил, то R<sup>3</sup> не представляет собой незамещенный C<sub>1-6</sub>алкил, и R<sup>3</sup> не представляет собой C<sub>1-2</sub>алкокси.

Во-вторых, в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного таутомера и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В-третьих, в данном документе представлены соединение формулы I, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе выше, для применения в снижении веса тела субъекта или

для применения в снижении индекса массы тела субъекта.

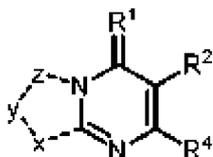
В-четвертых, в данном документе представлены соединение формулы I, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе выше, для применения в лечении метаболического нарушения или для применения в лечении сердечно-сосудистого нарушения.

В-пятых, в данном документе представлены соединение формулы I, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе выше, для применения в лечении метаболического нарушения или для применения в лечении диабета, ожирения, дислипидемии или неалкогольного стеатогепатита (NASH).

Далее будут приведены подробные ссылки на варианты осуществления настоящего изобретения. Хотя будут описаны определенные варианты осуществления настоящего изобретения, будет понятно, что не предполагается ограничения вариантов осуществления настоящего изобретения описанными вариантами осуществления. Напротив, предполагается, что ссылка на варианты осуществления настоящего изобретения охватывает альтернативные варианты, модификации и эквиваленты, и они находятся в пределах сущности и объема вариантов осуществления настоящего изобретения, определенных прилагаемой формулой изобретения.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В данном документе представлено в качестве варианта осуществления 1 соединение формулы I,



I,

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения

или указанного таутомера, где группа



вместе с атомом N и атомом C, к которым

она присоединена, образует 5-членное кольцо, где кольцо является ароматическим, ненасыщенным, частично насыщенным или насыщенным;

x, y и z независимо выбраны из CR, CRR', N, NR'', O, S(O)<sub>n</sub>, C=O, C=S и C=NH;

каждый из R и R' независимо выбран из H, галогена, -OH, -CN, -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -COOH, -COO(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO(диC<sub>1-4</sub>алкиламино), -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино, -NH(COC<sub>1-4</sub>алкил), -N(C<sub>1-4</sub>алкил)C(=O)F, C<sub>1-4</sub>алкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил), C<sub>1-4</sub>дейтероалкила, C<sub>3-5</sub>циклоалкила, C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>дейтероалкокси, фенила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила;

где C<sub>1-4</sub>алкильная группа необязательно замещена с помощью 1-4 F или необязательно замещена заместителем, выбранным из -OH, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил);

где C<sub>1-4</sub>алкоксигруппа необязательно замещена с помощью 1-4 независимо выбранных атомов галогена или необязательно замещена заместителем, выбранным из -OH, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил);

где группы, представляющие собой -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкил, фенил, 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил, необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкила, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил); и

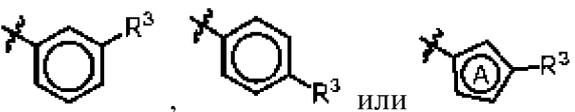
где R первой группы CR или CRR' и R второй группы CR или CRR', если они присутствуют, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C<sub>3-5</sub>карбоцикл;

каждый R'' независимо выбран из H, -OH, -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -COO(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO(диC<sub>1-4</sub>алкиламино), C<sub>1-4</sub>алкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил), C<sub>1-4</sub>дейтероалкила, C<sub>3-5</sub>циклоалкила, C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, фенила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила;

где C<sub>1-4</sub>алкильная группа необязательно замещена с помощью 1-4 F или необязательно замещена заместителем, выбранным из -OH, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил); и

где группы, представляющие собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкил, фенил, 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил, необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкила, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил);

R<sup>1</sup> представляет собой O, S или NH;

R<sup>2</sup> представляет собой  , или  , где

кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, S и O, и необязательно один или два дополнительных атома N, при этом остальные атомы в кольце 5-членного гетероарила представляют собой углерод, где

кольцо А присоединено посредством атома С к бициклическому ядру, и  $R^3$  присоединен посредством атома N; или

кольцо А присоединено посредством атома N к бициклическому ядру, и  $R^3$  присоединен посредством атома С; или

кольцо А присоединено посредством атома С к бициклическому ядру, и  $R^3$  присоединен посредством атома С;

и при этом часть ,  или   $R^2$  дополнительно необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными заместителями  $R^{3'}$ ;

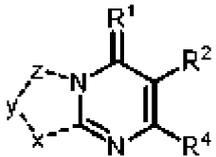
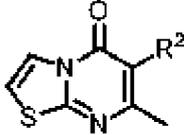
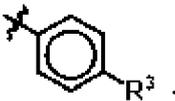
$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-5}$ циклоалкил,  $C_{2-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкиламино, ди $C_{1-6}$ алкиламино,  $-S(O)_n(C_{1-6}$ алкил),  $-CH_2(C_{3-5}$ циклоалкил),  $-OCH_2(C_{3-5}$ циклоалкил),  $-NHCH_2(C_{3-5}$ циклоалкил),  $-S(O)_nCH_2(C_{3-5}$ циклоалкил),  $-CH_2(C_{3-5}$ гетероциклоалкил) или фенил; где группы, представляющие собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-5}$ циклоалкил,  $C_{2-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкиламино, ди $C_{1-6}$ алкиламино,  $-S(O)_n(C_{1-6}$ алкил),  $-CH_2(C_{3-5}$ циклоалкил),  $-OCH_2(C_{3-5}$ циклоалкил),  $-NHCH_2(C_{3-5}$ циклоалкил) и  $-S(O)_nCH_2(C_{3-5}$ циклоалкил), необязательно замещены с помощью 1-9 атомов галогена и необязательно замещены с помощью  $-CN$ , и при этом фенил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ алкокси и  $C_{1-4}$ галогеналкокси;

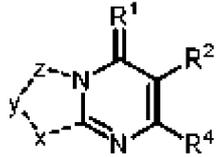
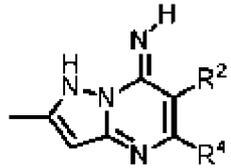
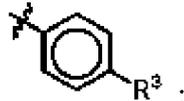
$R^{3'}$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ галогеналкил,  $C_{1-4}$ алкокси или  $C_{1-4}$ галогеналкокси;

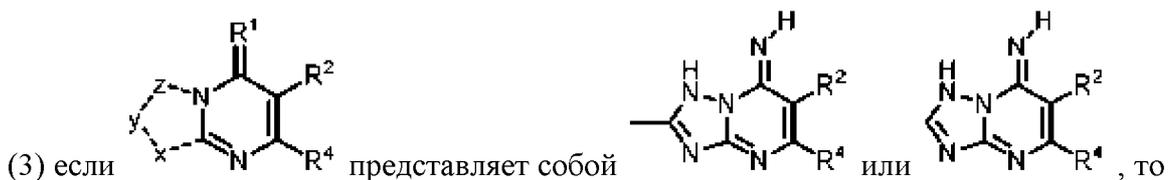
$R^4$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-4}$ галогеналкил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкокси,  $C_{3-5}$ циклоалкил или  $C_{3-5}$ циклогалогеналкил;

n равняется 0, 1 или 2; и

m равняется 1 или 2; при условии, что

(1) если  представляет собой , то  $R^2$  не представляет собой ;

(2) если  представляет собой , то  $R^2$  не представляет собой ;



$R^2$  не представляет собой ; и

(4) если любой из  $R$ ,  $R'$  или  $R''$  представляет собой фенил, то  $R^3$  не представляет собой незамещенный  $C_{1-6}$ -алкил, и  $R^3$  не представляет собой  $C_{1-2}$ -алкокси.

В данном документе в качестве варианта осуществления 2 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где соединение не представляет собой

1,3,3-триметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,2H,3H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-2,5-дион;

2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1-(пиримидин-5-ил)-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он или

2-[(метиламино)метил]-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-5-он.

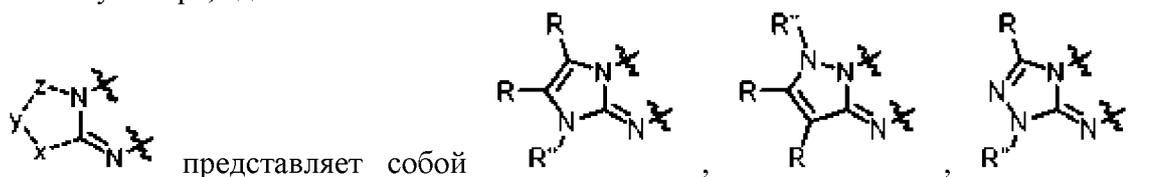
В данном документе в качестве варианта осуществления 3 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или вариантом осуществления 2, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

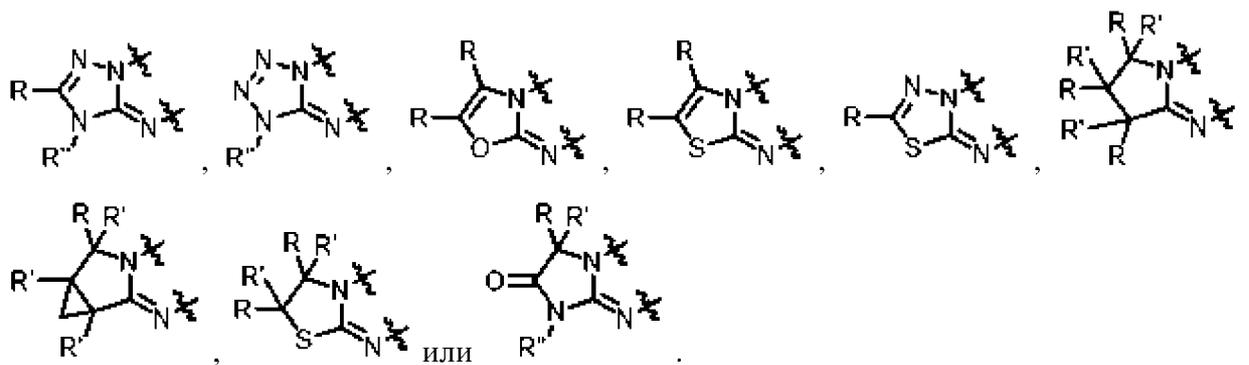
$x$ ,  $y$  и  $z$  независимо выбраны из  $CR$ ,  $N$  и  $NR''$ .

В данном документе в качестве варианта осуществления 4 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или вариантом осуществления 2, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$x$ ,  $y$  и  $z$  независимо выбраны из  $CR$ ,  $N$  и  $S$ .

В данном документе в качестве варианта осуществления 5 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или вариантом осуществления 2, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где





В данном документе в качестве варианта осуществления 6 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или вариантом осуществления 2, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В данном документе в качестве варианта осуществления 7 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или вариантом осуществления 2, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В данном документе в качестве варианта осуществления 8 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый из R и R', если он присутствует, независимо выбран из H, галогена, -COO(C<sub>1-4</sub>алкил), C<sub>1-4</sub>алкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил), C<sub>1-4</sub>дейтероалкила, C<sub>3-5</sub>циклоалкила, C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, фенила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила;

где C<sub>1-4</sub>алкильная группа необязательно замещена с помощью 1-4 F или необязательно замещена заместителем, выбранным из -OH, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкиламино и диC<sub>1-4</sub>алкиламино; и

где группы, представляющие собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил, необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH и C<sub>1-4</sub>алкила.

В данном документе в качестве варианта осуществления 9 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера,

где

каждый из R и R', если он присутствует, независимо выбран из H, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>дейтероалкила и C<sub>1-4</sub>алкокси; где C<sub>1-4</sub>алкильная группа необязательно замещена заместителем, выбранным из -ОН и -СN.

В данном документе в качестве варианта осуществления 10 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый из R и R', если он присутствует, независимо выбран из H и C<sub>1-4</sub>алкила.

В данном документе в качестве варианта осуществления 11 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый из R и R', если он присутствует, независимо выбран из H, F, Cl, -COOMe, метила, этила, изопропила, фторметила, трифторметила, -CH<sub>2</sub>ОН, 2-гидроксиэтила, 2-гидрокси-2-метилпропила, -CH<sub>2</sub>CN, 2-гидроксипропила, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, метиламинометила, диметиламинометила, 2-(диметиламино)этила, циклопропилметила, (2,2-дифторциклопропил)метила, (3,3-дифторциклобутил)метила, (1-гидроксициклопропил)этила, -CD<sub>3</sub>, циклопропила, (оксетан-3-ил)метила, оксетан-3-ила, проп-2-ин-1-ила, метокси, фенила, пиразолила, 1-метилпиразол-4-ила, пиридинила, пиразинила, пиримидинила, 6-метилпиридин-2-ила и 6-хлорпиридин-2-ила.

В данном документе в качестве варианта осуществления 12 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый из R и R', если он присутствует, независимо выбран из H, Cl, метила, -CH<sub>2</sub>ОН, 2-гидроксиэтила, -CH<sub>2</sub>CN, -CD<sub>3</sub> и метокси.

В данном документе в качестве варианта осуществления 13 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый из R и R', если он присутствует, независимо выбран из H и метила.

В данном документе в качестве варианта осуществления 14 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-13, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый R'', если он присутствует, независимо выбран из H, -COO(C<sub>1-4</sub>алкил), C<sub>1-4</sub>алкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил), C<sub>1-4</sub>дейтероалкила, C<sub>3-5</sub>циклоалкила, C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкила, C<sub>2-4</sub>алкинила, фенила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила;

где  $C_{1-4}$ алкильная группа необязательно замещена с помощью 1-4 F или необязательно замещена заместителем, выбранным из -ОН, -CN,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкиламино и ди $C_{1-4}$ алкиламино; и

где группы, представляющие собой  $-(CH_2)_m(C_{3-5}$ циклоалкил), 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил, необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН и  $C_{1-4}$ алкила.

В данном документе в качестве варианта осуществления 15 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-13, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый  $R''$ , если он присутствует, независимо выбран из H,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ дейтероалкила; где  $C_{1-4}$ алкильная группа необязательно замещена заместителем, выбранным из -ОН и -CN.

В данном документе в качестве варианта осуществления 16 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-13, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый  $R''$ , если он присутствует, независимо выбран из H и  $C_{1-4}$ алкила.

В данном документе в качестве варианта осуществления 17 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-13, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый  $R''$ , если он присутствует, независимо выбран из H, -COOMe, метила, этила, изопропила, фторметила, трифторметила, 2-гидроксиэтила, 2-гидрокси-2-метилпропила,  $-CH_2CN$ , 2-гидроксипропила,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ , диметиламинометила, 2-(диметиламино)этила, циклопропилметила, (2,2-дифторциклопропил)метила, (3,3-дифторциклобутил)метила, (1-гидроксициклопропил)этила,  $-CD_3$ , циклопропила, (оксетан-3-ил)метила, оксетан-3-ила, проп-2-ин-1-ила, фенила, пиразолила, 1-метилпиразол-4-ила, пиридинила, пиразинила, пиримидинила, 6-метилпиридин-2-ила и 6-хлорпиридин-2-ила.

В данном документе в качестве варианта осуществления 18 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-13, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый  $R''$ , если он присутствует, независимо выбран из H, метила, 2-гидроксиэтила,  $-CH_2CN$  и  $-CD_3$ .

В данном документе в качестве варианта осуществления 19 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-13, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый R'', если он присутствует, независимо выбран из H и метила.

В данном документе в качестве варианта осуществления 20 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-19, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R первой группы CR или CRR' и R второй группы CR или CRR', если они присутствуют, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклопропил.

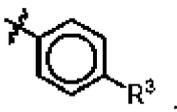
В данном документе в качестве варианта осуществления 21 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-20, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R<sup>1</sup> представляет собой O или S.

В данном документе в качестве варианта осуществления 22 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-20, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R<sup>1</sup> представляет собой O.

В данном документе в качестве варианта осуществления 23 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R<sup>2</sup> представляет собой .

В данном документе в качестве варианта осуществления 24 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R<sup>2</sup> представляет собой .

В данном документе в качестве варианта осуществления 25 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R<sup>2</sup> представляет собой , где A представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий два атома N.

В данном документе в качестве варианта осуществления 26 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22, 24 и 25, или его

таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где А присоединен посредством атома С к бициклическому ядру, и R<sup>3</sup> присоединен посредством атома N.

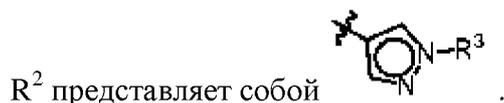
В данном документе в качестве варианта осуществления 27 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22, 24 и 25, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где А присоединен посредством атома N к бициклическому ядру, и R<sup>3</sup> присоединен посредством атома С.

В данном документе в качестве варианта осуществления 28 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22, 24 и 25, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где А посредством атома С к бициклическому ядру, и R<sup>3</sup> посредством атома С.

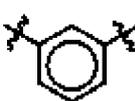
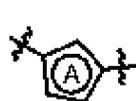
В данном документе в качестве варианта осуществления 29 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В данном документе в качестве варианта осуществления 30 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



В данном документе в качестве варианта осуществления 31 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-30, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера,

где часть ,  или  R<sup>2</sup> не является дополнительно необязательно замещенной одним или двумя независимо выбранными заместителями R<sup>3'</sup>.

В данном документе в качестве варианта осуществления 32 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-30, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера,

где часть ,  или  R<sup>2</sup> замещена одним или двумя независимо выбранными заместителями R<sup>3'</sup>.

В данном документе в качестве варианта осуществления 33 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-30, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера,

где часть  ,  или  R<sup>2</sup> замещена одним заместителем R<sup>3</sup>.

В данном документе в качестве варианта осуществления 34 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-33, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкокси, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), -OCH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил) или фенил; где группы, представляющие собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкокси, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил) и -OCH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), необязательно замещены 1-9 атомами галогена и необязательно замещены с помощью -CN, и при этом фенил необязательно замещен одним заместителем, представляющим собой атом галогена.

В данном документе в качестве варианта осуществления 35 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-33, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкокси, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил) или -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил); где группы, представляющие собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкокси и -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), необязательно замещены 1-9 атомами галогена.

В данном документе в качестве варианта осуществления 36 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-33, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкокси, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил) или -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил); где группы, представляющие собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкокси и -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), замещены 2-5 атомами галогена.

В данном документе в качестве варианта осуществления 37 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-33, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

R<sup>3</sup> представляет собой 2,2,2-трифторэтил, пропил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, 4,4,4-трифторбутил, 2,2,3,3,3-пентафторпропил, -OCH<sub>2</sub>CN, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, дифторметокси, трифторметокси, -OCH(CN)CH<sub>3</sub>, 2-фторэтоксид, 2,2-дифторэтоксид, 2,2,2-трифторэтоксид, 2,2-дифторпропоксид, 2,2,3,3-тетрафторпропоксид, 2,2,3,3,3-пентафторпропоксид, циклопропилметил, (2,2-дифторциклопропил)метил, (3,3-дифторциклобутил)метил, циклопропилметокси, (2,2-дифторциклопропил)метокси,

(оксетан-3-ил)метил, фенил, 3-фторфенил или 4-фторфенил.

В данном документе в качестве варианта осуществления 38 представлены соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-33, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^3$  представляет собой 3,3,3-трифторпропил, 2,2,3,3,3-пентафторпропил, 2,2,2-трифторэтокси или (2,2-дифторциклопропил)метил.

В данном документе в качестве варианта осуществления 39 представлены соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-30 и 32-38, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^{3'}$  независимо представляет собой галоген или  $C_{1-4}$ алкил.

В данном документе в качестве варианта осуществления 40 представлены соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-30 и 32-38, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^{3'}$  независимо представляет собой F или метил.

В данном документе в качестве варианта осуществления 41 представлены соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-40, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^4$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-4}$ галогеналкил,  $C_{1-4}$ алкокси или  $C_{3-5}$ циклоалкил.

В данном документе в качестве варианта осуществления 42 представлены соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-40, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^4$  представляет собой  $C_{1-4}$ галогеналкил.

В данном документе в качестве варианта осуществления 43 представлены соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-40, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^4$  представляет собой метил, этил, фторметил, дифторметил, трифторметил, метокси, этокси или циклопропил.

В данном документе в качестве варианта осуществления 44 представлены соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-40, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^4$  представляет собой трифторметил.

В данном документе в качестве варианта осуществления 45 представлены

соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-44, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

n равняется 0.

В данном документе в качестве варианта осуществления 46 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-44, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

n равняется 1.

В данном документе в качестве варианта осуществления 47 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-44, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

n равняется 2.

В данном документе в качестве варианта осуществления 48 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-47, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

m равняется 1.

В данном документе в качестве варианта осуществления 49 представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-47, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

m равняется 2.

В данном документе в качестве варианта осуществления 50 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где соединение представляет собой

6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,2H,3H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион;

2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

3-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-3,7-бис(трифторметил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-фтор-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-хлор-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-(метоксиметил)-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-циклопропил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-циклопропил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2,3-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)-3Н,7Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он;

2,3-диметил-5-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-3Н,7Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он;

7-этил-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

1,2-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)-1Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он;

1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)-1Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он;

1,3-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)-1Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он;

3-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-(трифторметил)-4Н,6Н,7Н,8Н-пирроло[1,2-а]пиримидин-4-он;

2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-(трифторметил)-3-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-4Н,6Н,7Н,8Н-пирроло[1,2-а]пиримидин-4-он;

6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-2Н,3Н,5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

6-{1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}-2-метил-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-2Н,3Н,5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

8-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-9-(трифторметил)-6,10-дiazатрицикло[4.4.0.0<sup>2,4</sup>]дека-1(10),8-диен-7-он;

6-{1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}-2-метил-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-он;

3-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)-3Н,7Н-[1,2,3,4]тетразоло[1,5-а]пиримидин-7-он;

2-метил-6-{1-[(оксетан-3-ил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-3-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-(гидроксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-(гидроксиметил)-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-хлор-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(пропан-2-ил)-7-(трифторметил)-1Н,2Н,3Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион;

1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

3-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)-3Н,7Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он;

2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3]оксазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-метил-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

7-этокси-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-(метоксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-метокси-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

3-хлор-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

2-(гидроксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-(гидроксиметил)-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,2Н,3Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион;

- 2-хлор-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-хлор-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-циклопропил-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-хлор-1-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 1,2-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 1,2-диметил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 1,2-диметил-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-(метоксиметил)-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 1-этил-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 1-(2-метоксиэтил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(пропан-2-ил)-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 6-{1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}-1,2-диметил-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 6-{1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}-1,2-диметил-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 6-[1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,2-диметил-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 1-(циклопропилметил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-(метоксиметил)-1-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 1-(2-гидроксипропил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 1,2-диметил-6-{1-[(оксетан-3-ил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 1-(циклопропилметил)-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 1-[2-(диметиламино)этил]-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

1-(циклопропилметил)-2-метил-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

1-[2-(диметиламино)этил]-2-метил-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

1,2-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-3-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

2-метокси-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

2-метокси-1-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

2-метил-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

6-{1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}-2-метил-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

1-(<sup>2</sup>Н<sub>3</sub>)метил-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

1-(<sup>2</sup>Н<sub>3</sub>)метил-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

метил-2-метил-5-оксо-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-1-карбоксилат;

1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

1-[2-(диметиламино)этил]-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(проп-2-ин-1-ил)-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

2-{2-метил-5-оксо-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-1-ил}ацетонитрил;

2-[2-метил-5-оксо-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-1-ил]ацетонитрил;

- 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 1-[2-(1-гидроксициклопропил)этил]-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-метил-1-[(оксетан-3-ил)метил]-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-метил-1-(оксетан-3-ил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 1,2-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-тион;
- 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(пиридин-2-ил)-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-метил-1-(пиридин-2-ил)-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(пиразин-2-ил)-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-метил-1-(6-метилпиридин-2-ил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-метил-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(пиридин-3-ил)-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-фенил-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 1-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(пиридин-4-ил)-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-(фторметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;
- 2-[(диметиламино)метил]-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;
- 6-(1-[(1R)-2,2-дифторциклопропил]метил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 6-(1-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]метил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;
- 6-(1-[(1R)-2,2-дифторциклопропил]метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,2-диметил-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

6-(1-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}метил}-1H-пиразол-4-ил)-1,2-диметил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

6-(1-{{(1R)-2,2-дифторциклопропил}метил}-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

6-(1-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}метил}-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

(2R)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-2H,3H,5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

(2S)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-2H,3H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

1-{{(1R)-2,2-дифторциклопропил}метил}-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он или

1-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}метил}-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он.

В данном документе в качестве варианта осуществления 51 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где соединение представляет собой

2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-метокси-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-(гидроксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-хлор-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

1,2-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

1,2-диметил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

1,2-диметил-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

2-метил-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метил-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он;

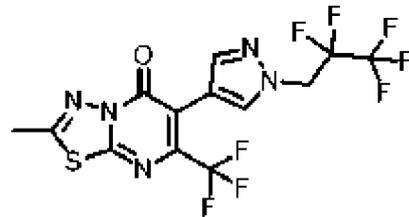
2-{2-метил-5-оксо-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-1-ил}ацетонитрил;

2-[2-метил-5-оксо-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-1-ил]ацетонитрил;

6-(1-{{(1R)-2,2-дифторциклопропил}метил}-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он или

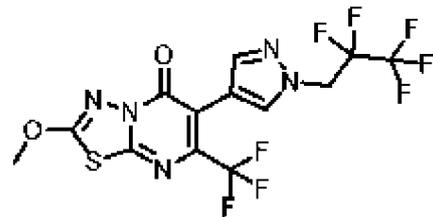
6-(1-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}метил}-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он.

В данном документе в качестве варианта осуществления 52 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически



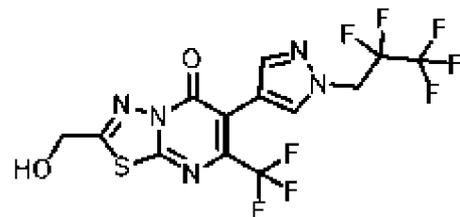
приемлемая соль, где соединение представляет собой

В данном документе в качестве варианта осуществления 53 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически



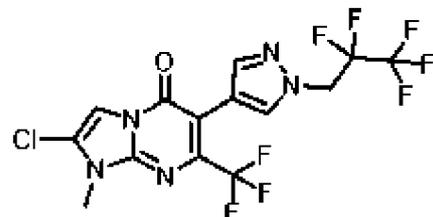
приемлемая соль, где соединение представляет собой

В данном документе в качестве варианта осуществления 54 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически



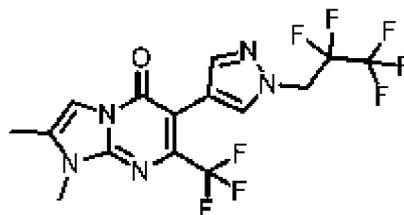
приемлемая соль, где соединение представляет собой

В данном документе в качестве варианта осуществления 55 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически



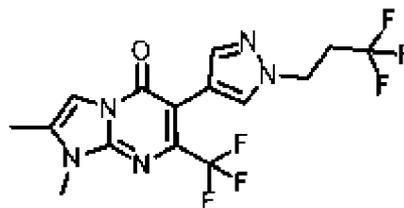
приемлемая соль, где соединение представляет собой

В данном документе в качестве варианта осуществления 56 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически



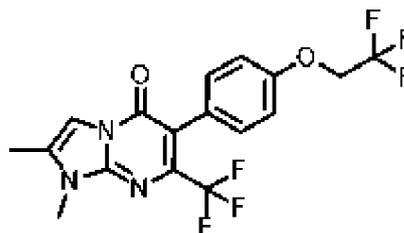
приемлемая соль, где соединение представляет собой

В данном документе в качестве варианта осуществления 57 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически



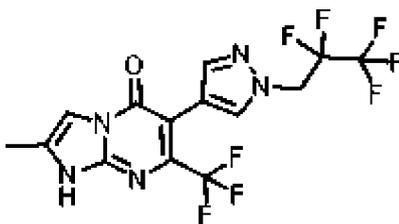
приемлемая соль, где соединение представляет собой

В данном документе в качестве варианта осуществления 58 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически



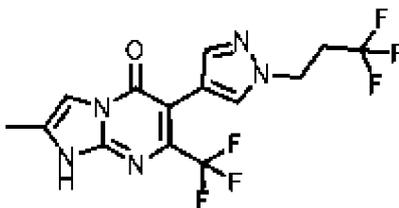
приемлемая соль, где соединение представляет собой

В данном документе в качестве варианта осуществления 59 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



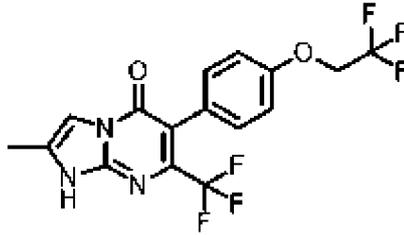
соединение представляет собой

В данном документе в качестве варианта осуществления 60 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



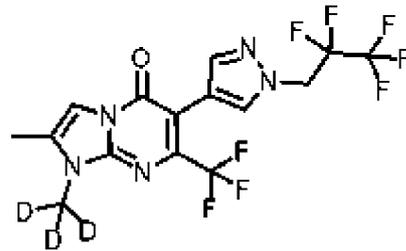
соединение представляет собой

В данном документе в качестве варианта осуществления 61 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



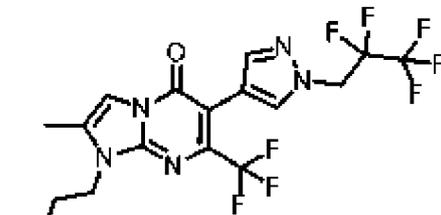
соединение представляет собой

В данном документе в качестве варианта осуществления 62 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически



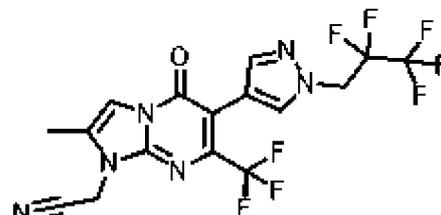
приемлемая соль, где соединение представляет собой

В данном документе в качестве варианта осуществления 63 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически



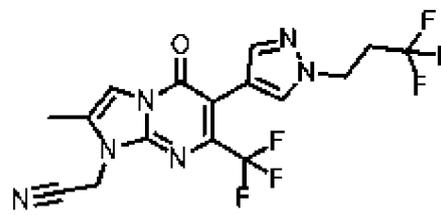
приемлемая соль, где соединение представляет собой

В данном документе в качестве варианта осуществления 64 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически



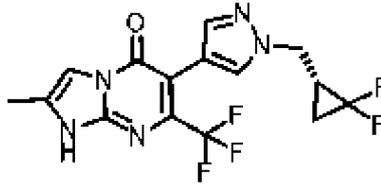
приемлемая соль, где соединение представляет собой

В данном документе в качестве варианта осуществления 65 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически



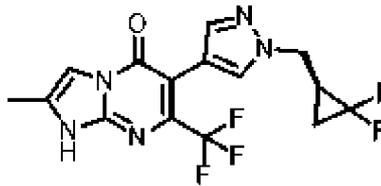
приемлемая соль, где соединение представляет собой

В данном документе в качестве варианта осуществления 66 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



соединение представляет собой

В данном документе в качестве варианта осуществления 67 представлены соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



соединение представляет собой

В вышеуказанном всего лишь кратко изложены определенные аспекты настоящего изобретения, и они не предусматривают ограничения настоящего изобретения каким-либо образом, и не должны рассматриваться как ограничивающие.

#### СОСТАВ И ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

Хотя введение соединения, раскрытого в данном документе, отдельно является возможным, в описанных путях применения, соединение, вводимое обычным образом, будет присутствовать в виде активного ингредиента в фармацевтической композиции. Таким образом, в одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как разбавители, носители, вспомогательные средства и т. п., и, при необходимости, другими активными ингредиентами. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Volume I and Volume II, twenty-second edition, edited by Loyd V. Allen Jr., Philadelphia, PA, Pharmaceutical Press, 2012; Pharmaceutical Dosage Forms (Vol. 1-3), Liberman et al., Eds., Marcel Dekker, New York, NY, 1992; Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), edited by Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, 2000; Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms (Drug Discovery), first edition, edited by GD Tovey, Royal Society of Chemistry, 2018. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе.

Соединение(соединения), раскрытое(раскрытые) в данном документе, можно вводить посредством любого подходящего пути в форме фармацевтической композиции, приспособленной к такому пути, и в дозе, эффективной для предполагаемого лечения.

Соединения и композиции, представленные в данном документе, можно, например, вводить перорально, через слизистые оболочки, местно, трансдермально, ректально, через легкие, парентерально, интраназально, интраваскулярно, внутривенно, внутриартериально, внутрибрюшинно, интратекально, подкожно, сублингвально, внутримышечно, внутригрудинно, вагинально или посредством инфузионных методик в составах с единицей дозирования, содержащих традиционные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Фармацевтическая композиция может находиться в форме, например, таблетки, жевательной таблетки, минитаблетки, каплеты, пилюли, шарика, твердой капсулы, мягкой капсулы, желатиновой капсулы, гранулы, порошка, пастилки для рассасывания, патча, крема, геля, саше, планшета с микроиглами, сиропа, ароматизированного сиропа, сока, капель, инъекционного раствора, эмульсии, микроэмульсии, мази, аэрозоля, водной суспензии или масляной суспензии. Фармацевтическая композиция, как правило, выполнена в форме единицы дозирования, содержащей конкретное количество активного ингредиента.

В данном документе в качестве варианта осуществления 68 представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного таутомера и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В данном документе в качестве варианта осуществления 69 представлены соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 68 для применения в качестве лекарственного препарата.

Дополнительно, настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, содержащие смеси любого из соединений, раскрытых в данном документе, и одного или нескольких других активных средств, раскрытых в данном документе.

#### СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Как рассматривается в данном документе (см., раздел под названием “Определения”), подразумевается, что соединения, описанные в данном документе, включают все стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанных соединений или сольваты любого из вышеуказанных соединений. Соответственно, объем способов и путей применения, предусмотренных в настоящем изобретении, следует рассматривать как охватывающий также способы и пути применения, в которых используются все такие формы.

Помимо того, что они пригодны для лечения человека, соединения, представленные в данном документе, могут быть пригодными для ветеринарного лечения домашних животных, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, в том числе млекопитающих, грызунов и т. п. Например, животных, включающих лошадей,



применения в лечении неалкогольного стеатогепатита (NASH).

В данном документе в качестве варианта осуществления 79 представлено применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 68 в получении лекарственного препарата для снижения веса тела или индекса массы тела субъекта.

В данном документе в качестве варианта осуществления 80 представлено применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 68 в получении лекарственного препарата для лечения метаболического или сердечно-сосудистого нарушения.

В данном документе в качестве варианта осуществления 81 представлено применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 68 в получении лекарственного препарата для лечения диабета, ожирения, дислипидемии или неалкогольного стеатогепатита (NASH).

В данном документе в качестве варианта осуществления 82 представлен способ снижения веса тела или индекса массы тела субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера.

В данном документе в качестве варианта осуществления 83 представлен способ лечения метаболического или сердечно-сосудистого нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера.

В данном документе в качестве варианта осуществления 84 представлен способ лечения диабета, ожирения, дислипидемии или неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера.

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ снижения соотношения талии и бедер (WHR) субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов

осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера. В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлено применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 68 в получении лекарственного препарата для снижения соотношения талии и бедер (WHR) субъекта. В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлены соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 68 для применения в снижении соотношения талии и бедер (WHR) субъекта.

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ снижения уровня глюкозы в крови у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 68. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня глюкозы в крови на 10% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня глюкозы в крови на 15% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня глюкозы в крови на 20% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня глюкозы в крови на 25% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня глюкозы в крови, при этом оказывая минимальный эффект на потребление пищи/аппетит. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня глюкозы в крови, при этом не оказывая эффекта на потребление пищи/аппетит.

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ снижения уровня инсулина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 68. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня инсулина на 50% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня инсулина на 60% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня инсулина на 70% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня инсулина на 80% или больше. В

некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня инсулина в крови на 85% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня инсулина на 86% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня инсулина на 87% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня инсулина на 88% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня инсулина на 89% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня инсулина на 90% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня инсулина на 91% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня инсулина, при этом оказывая минимальный эффект на потребление пищи/аппетит. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня инсулина, при этом не оказывая эффекта на потребление пищи/аппетит.

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ снижения уровня холестерина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 68. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня холестерина на 10% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня холестерина на 15% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня холестерина на 20% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня холестерина на 30% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня холестерина на 31% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня холестерина на 32% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня холестерина на 33% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня холестерина на 34% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня холестерина на 35% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня холестерина в крови на 36% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня холестерина на 37% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня холестерина на 38% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня холестерина на 39% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня холестерина, при этом оказывая минимальный эффект на потребление пищи/аппетит. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня холестерина, при этом не оказывая эффекта на потребление пищи/аппетит.

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ снижения LDL у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 68. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня липопротеинов низкой плотности (LDL) на 10% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня LDL на 20% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня LDL на 21% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня LDL на 22% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня LDL на 23% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня LDL на 24% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня LDL на 25% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня LDL на 26% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня LDL в крови на 27% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня LDL, при этом оказывая минимальный эффект на потребление пищи/аппетит. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня LDL, при этом не оказывая эффекта на потребление пищи/аппетит.

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ снижения уровня триглицеридов у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 68. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня триглицеридов на 30% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня триглицеридов на 40% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня триглицеридов на 50% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня триглицеридов на 51% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня триглицеридов на 52% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня триглицеридов на 53% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня триглицеридов на 54% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня триглицеридов на 55% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня триглицеридов в крови

на 56% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня триглицеридов на 57% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня триглицеридов, при этом оказывая минимальный эффект на потребление пищи/аппетит. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровня триглицеридов, при этом не оказывая эффекта на потребление пищи/аппетит

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ снижения жировой массы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 68. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение жировой массы субъекта на 30% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение жировой массы субъекта на 40% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение жировой массы субъекта на 45% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение жировой массы субъекта на 50% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение жировой массы субъекта на 55% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение жировой массы в крови субъекта на 60% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение жировой массы субъекта на 65% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение жировой массы субъекта на 70% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение жировой массы субъекта на 75% или больше. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение жировой массы субъекта, при этом оказывая минимальный эффект на потребление пищи/аппетит. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение жировой массы субъекта, при этом не оказывая эффекта на потребление пищи/аппетит.

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ повышения уровня адипонектина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 68.

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ снижения уровня лептина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или

фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 68.

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ снижения уровня резистина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 68.

### КОМБИНАЦИИ

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67 и одно или несколько других активных средств. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько активных средств включают без ограничения источник омега-3 жирных кислот. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько активных средств включают без ограничения добавки с омега-3 жирными кислотами. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько активных средств включают без ограничения омега-3-карбоновые кислоты (например, Еранова<sup>®</sup>), сложные этиловые эфиры омега-3-кислот (например, Lovaza<sup>®</sup> или Omtryg<sup>®</sup>) или икозапентэтил (например, Vascepa<sup>®</sup>).

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ лечения диабета, ожирения, дислипидемии или неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение комбинации терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера в комбинации с одним или несколькими другими активными средствами. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько активных средств включают без ограничения источник омега-3 жирных кислот. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько активных средств включают без ограничения добавки с омега-3 жирными кислотами. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько активных средств включают без ограничения омега-3-карбоновые кислоты (например, Еранова<sup>®</sup>), сложные этиловые эфиры омега-3-кислот (например, Lovaza<sup>®</sup> или Omtryg<sup>®</sup>) или икозапентэтил (например, Vascepa<sup>®</sup>).

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ снижения веса тела или индекса массы тела субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение комбинации терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера в комбинации с одним или несколькими другими активными средствами. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько активных средств включают без ограничения источник омега-3 жирных кислот. В некоторых вариантах осуществления

одно или несколько активных средств включают без ограничения добавки с омега-3 жирными кислотами. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько активных средств включают без ограничения омега-3-карбоновые кислоты (например, Еранова<sup>®</sup>), сложные этиловые эфиры омега-3-кислот (например, Lovaza<sup>®</sup> или Omtryg<sup>®</sup>) или икозапентэтил (например, Vascepa<sup>®</sup>).

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ лечения метаболического или сердечно-сосудистого нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение комбинации терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера в комбинации с одним или несколькими другими активными средствами. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько активных средств включают без ограничения источник омега-3 жирных кислот. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько активных средств включают без ограничения добавки с омега-3 жирными кислотами. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько активных средств включают без ограничения омега-3-карбоновые кислоты (например, Еранова<sup>®</sup>), сложные этиловые эфиры омега-3-кислот (например, Lovaza<sup>®</sup> или Omtryg<sup>®</sup>) или икозапентэтил (например, Vascepa<sup>®</sup>).

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ снижения соотношения талии и бедер (WHR) субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение комбинации терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера в комбинации с одним или несколькими другими активными средствами.

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ снижения уровня глюкозы в крови у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение комбинации терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера в комбинации с одним или несколькими другими активными средствами.

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ снижения уровня инсулина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту комбинации терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера в комбинации с одним или несколькими другими активными средствами.

В данном документе в качестве дополнительного варианта осуществления представлен способ снижения уровня холестерина у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту комбинации терапевтически эффективного



комбинациях, описанных в данном документе, или способах использования таких комбинаций, описанных в данном документе, включают без ограничения омега-3-карбоновые кислоты (например, Epanova<sup>®</sup>), сложные этиловые эфиры омега-3-кислот (например, Lovaza<sup>®</sup> или Omtryg<sup>®</sup>) или икозапентэтил (например, Vascepa<sup>®</sup>).

#### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Следующие определения представлены для способствования пониманию объема настоящего изобретения.

Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакции и т. д., применяемые в описании и формуле изобретения, следует понимать, как модифицированные во всех случаях с помощью выражения “приблизительно”. Соответственно, если не указано противоположное, числовые параметры, представленные в следующих описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приблизительными значениями, которые могут изменяться в зависимости от стандартного отклонения, обнаруженного в их соответствующих экспериментальных измерениях.

Как применяется в данном документе, если любая переменная встречается больше чем один раз в химической формуле, ее определение в каждом случае является независимым от ее определения в каждом другом случае. Если химическая структура и химическое название противоречат друг другу, химическая структура определяет идентичность соединения.

#### Сtereoизомеры

Соединения по настоящему изобретению могут содержать, например, двойные связи, один или несколько асимметричных атомов углерода и связи с затрудненным вращением и, следовательно, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры по двойной связи (т. е. геометрические изомеры (E/Z)), энантиомеров, диастереомеров и атропоизомеров. Соответственно, следует понимать, что объем настоящего изобретения охватывает все возможные стереоизомеры проиллюстрированных соединений, в том числе стереоизомерно чистую форму (например, чистую по геометрическим изомерам, энантиомерно чистую, диастереомерно чистую и атропоизомерно чистую) и стереоизомерные смеси (например, смеси геометрических изомеров, энантиомеров, диастереомеров и атропоизомеров или смесь любых из вышеуказанных) любой из химических структур, раскрытых в данном документе (в целом или в части), если стереохимическая конфигурация конкретно не определена.

Если стереохимическая конфигурация структуры или части структуры не указана с помощью, например, жирной или пунктирной линий, структуру или часть структуры следует рассматривать как охватывающую все ее стереоизомеры. Если стереохимическая конфигурация структуры или части структуры указана с помощью, например, жирной или пунктирной линий, структуру или часть структуры следует рассматривать как охватывающую только указанный стереоизомер. Связь, нарисованная с помощью волнистой линии, указывает на то, что охватываются оба стереоизомера. Это не следует

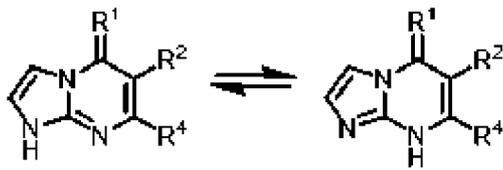
путать со случаем, если волнистая линия нарисована перпендикулярно связи, что указывает на точку присоединения группы к остальной части молекулы.

Термин “стереоизомер” или “стереоизомерно чистое” соединение, применяемый в данном документе, относится к одному стереоизомеру (например, геометрическому изомеру, энантиомеру, диастереомеру и атропоизомеру) соединения, который по сути не содержит других стереоизомеров данного соединения. Например, стереоизомерно чистое соединение, содержащее один хиральный центр, по сути не будет содержать являющегося зеркальным отображением энантиомера соединения, и стереоизомерно чистое соединение, содержащее два хиральных центра, по сути не будет содержать других энантиомеров или диастереомеров соединения. Обычное стереоизомерно чистое соединение содержит более чем приблизительно 80% по весу одного стереоизомера соединения и равно или меньше чем приблизительно 20% по весу других стереоизомеров соединения, более чем приблизительно 90% по весу одного стереоизомера соединения и равно или меньше чем приблизительно 10% по весу других стереоизомеров соединения, более чем приблизительно 95% по весу одного стереоизомера соединения и равно или меньше чем приблизительно 5% по весу других стереоизомеров соединения или больше чем приблизительно 97% по весу одного стереоизомера соединения и равно или меньше чем приблизительно 3% по весу других стереоизомеров соединения.

Настоящее изобретение также охватывает фармацевтические композиции, содержащие стереоизомерно чистые формы, и применение стереоизомерно чистых форм любых соединений, раскрытых в данном документе. Кроме того, настоящее изобретение также охватывает фармацевтические композиции, содержащие смеси стереоизомеров любых соединений, раскрытых в данном документе, и применение указанных фармацевтических композиций или смесей стереоизомеров. Такие стереоизомеры или их смеси можно синтезировать в соответствии со способами, широко известными в уровне техники, и способами, раскрытыми в данном документе. Смеси стереоизомеров можно разделять с применением стандартных методик, таких как хиральные колонки или хиральные разделяющие средства. См., например, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725; Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); и Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, page 268 (Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

#### Таутомеры

Как известно специалисту в данной области техники, определенные соединения, раскрытые в данном документе, могут существовать в виде одной или нескольких таутомерных форм. Поскольку одна химическая структура может применяться для представления только одной таутомерной формы, будет понятно, что для удобства ссылка на соединение заданной структурной формулы включает другие таутомеры указанной структурной формулы. Например, далее приведены иллюстративные примеры таутомеров соединений формулы I, где x, y и z представляют собой N, C и C, соответственно.



Соответственно, следует понимать, что объем настоящего изобретения охватывает все таутомерные формы соединений, раскрытых в данном документе.

#### Изотопно-меченые соединения

Кроме того, объем настоящего изобретения включает все фармацевтически приемлемые изотопно-меченые соединения соединений, раскрытых в данном документе, таких как соединения формулы I, где один или несколько атомов заменены на атомы с тем же атомным числом, но атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения, раскрытые в данном документе, включают изотопы водорода, такие как  $^2\text{H}$  и  $^3\text{H}$ , углерода, такие как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ , хлора, такие как  $^{36}\text{Cl}$ , фтора, такие как  $^{18}\text{F}$ , йода, такие как  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ , азота, такие как  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ , кислорода, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ , фосфора, такие как  $^{32}\text{P}$ , и серы, такие как  $^{35}\text{S}$ . Определенные изотопно-меченые соединения формулы I, например, соединения, включающие радиоактивный изотоп, являются пригодными в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Радиоактивные изотопы тритий ( $^3\text{H}$ ) и углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ) являются особенно пригодными для данной цели с учетом легкости их введения и готовых средств их обнаружения. Замещение изотопами, такими как дейтерий ( $^2\text{H}$  или D), может предоставлять определенные терапевтические преимущества, возникающие вследствие более высокой метаболической стабильности, например, повышенные период полувыведения *in vivo* или сниженные требования к дозе, и, следовательно, может быть преимущественным в некоторых обстоятельствах. Замещение позитронно-активными изотопами, такими как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , может применяться в исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии (PET), например, для определения степени занятости мишени. Изотопно-меченые соединения для соединений, раскрытых в данном документе, можно в общем получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных способам, описанным в прилагаемых общих схемах синтеза и примерах, с применением подходящего изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

#### Сольваты

Как обсуждалось выше, соединения, раскрытые в данном документе, и их стереоизомеры, таутомеры и изотопно-меченые формы или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных могут существовать в сольватированной или несольватированной формах.

Термин “сольват”, применяемый в данном документе, относится к молекулярному комплексу, содержащему соединение или его фармацевтически приемлемую соль,

описанные в данном документе, и стехиометрическое или нестехиометрическое количество одной или нескольких молекул фармацевтически приемлемого растворителя. Если растворитель представляет собой воду, сольват называют “гидратом”.

Соответственно, следует понимать, что объем настоящего изобретения охватывает все сольваты соединений, раскрытых в данном документе, и их стереоизомеров, таутомеров и изотопно-меченых форм или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных.

#### Разнообразные определения

В данном разделе будут определены дополнительные термины, применяемые для описания объема соединений, композиций и путей применения, раскрытых в данном документе.

Термины “С<sub>1-3</sub>алкил”, “С<sub>1-4</sub>алкил”, “С<sub>2-6</sub>алкил” и “С<sub>1-6</sub>алкил”, применяемые в данном документе, относятся к углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1-3, 1-4, 2-6 и 1-6 атомов углерода, соответственно. Иллюстративные примеры С<sub>1-3</sub>алкила, С<sub>1-4</sub>алкила, С<sub>2-6</sub>алкила или С<sub>1-6</sub>алкила включают без ограничения, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и гексил.

Термин “С<sub>2-4</sub>алкенил”, применяемый в данном документе, относится к насыщенному углеводороду, содержащему 2-4 атома углерода, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Алкенильные группы включают как прямые, так и разветвленные фрагменты. Иллюстративные примеры С<sub>2-4</sub>алкенила включают без ограничения, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил и бутенил.

Термин “С<sub>2-4</sub>алкинил”, применяемый в данном документе, относится к насыщенному углеводороду, содержащему 2-4 атома углерода, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Термин включает как прямые, так и разветвленные фрагменты. Иллюстративные примеры С<sub>3-6</sub>алкинила включают без ограничения этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 2-бутинил и 3-бутинил.

Термины “С<sub>1-4</sub>алкиламино” или “С<sub>1-6</sub>алкиламино”, применяемые в данном документе, относятся к -NHR\*, где R\* представляет собой С<sub>1-4</sub>алкил и С<sub>1-6</sub>алкил, соответственно, как определено в данном документе. Иллюстративные примеры С<sub>1-4</sub>алкиламино или С<sub>1-6</sub>алкиламино включают без ограничения -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Термин “С<sub>3-5</sub>циклоалкил”, применяемый в данном документе, относится к насыщенной карбоциклической молекуле, где циклический остов, содержит 3-5 атомов углерода. Иллюстративные примеры С<sub>3-5</sub>циклоалкила включают без ограничения циклопропил и циклобутил.

Термин “дейтеро”, применяемый в данном документе в качестве префикса другого термина для химической группы, относится к модификации химической группы, где один или несколько атомов водорода замещены дейтерием (“D” или “<sup>2</sup>H”). Например, термин “С<sub>1-4</sub>дейтероалкил” относится к С<sub>1-4</sub>алкилу, определенному в данном документе, где один

или несколько атомов водорода замещены D. Иллюстративные примеры C<sub>1-4</sub>дейтероалкила включают без ограничения, -CH<sub>2</sub>D, -CHD<sub>2</sub>, -CD<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>, -CDHCD<sub>3</sub>, -CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>, -CH(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CD(CHD<sub>2</sub>)<sub>2</sub> и -CH(CH<sub>2</sub>D)(CD<sub>3</sub>).

Термины “диC<sub>1-4</sub>алкиламино” или “диC<sub>1-6</sub>алкиламино”, применяемые в данном документе, относятся к -NR<sup>\*</sup>R<sup>\*\*</sup>, где R<sup>\*</sup> и R<sup>\*\*</sup> независимо представляют собой C<sub>1-4</sub>алкил и C<sub>1-6</sub>алкил, соответственно, как определено в данном документе. Иллюстративные примеры диC<sub>1-4</sub>алкиламино или диC<sub>1-6</sub>алкиламино включают без ограничения -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -N(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.

Термины “C<sub>1-4</sub>алкокси” или “C<sub>2-6</sub>алкокси”, применяемые в данном документе, относятся к -OR<sup>#</sup>, где R<sup>#</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкильную группу или C<sub>2-6</sub>алкильную группу, соответственно, как определено в данном документе. Иллюстративные примеры C<sub>1-4</sub>алкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, изопропокси и бутокси. Иллюстративные примеры C<sub>2-6</sub>алкокси включают без ограничения этокси, пропокси, изопропокси и бутокси.

Термин “галоген”, применяемый в данном документе, относится к -F, -Cl, -Br или -I.

Термин “галоген”, применяемый в данном документе, в качестве префикса другого термина для химической группы, относится к модификации химической группы, где один или несколько атомов водорода замещены галогеном, как определено в данном документе. Галоген независимо выбран в каждом случае. Например, термин “C<sub>1-4</sub>галогеналкил” относится к C<sub>1-4</sub>алкилу, определенному в данном документе, где один или несколько атомов водорода замещены галогеном. Иллюстративные примеры C<sub>1-4</sub>галогеналкила включают без ограничения -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHFCl, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CFHCF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF(CHF<sub>2</sub>)<sub>2</sub> и -CH(CH<sub>2</sub>F)(CF<sub>3</sub>).

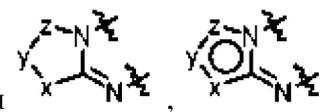
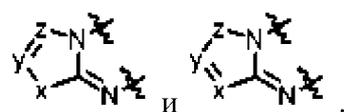
Термины “5-членный гетероарил” или “6-членный гетероарил”, применяемые в данном документе, относятся к 5- или 6-членному углеродному кольцу с двумя или тремя двойными связями, содержащему один гетероатом в кольце, выбранный из N, S и O, и необязательно один или два дополнительных атома N в кольце вместо одного или нескольких атомов углерода в кольце. Иллюстративные примеры 5-членного гетероарила включают без ограничения фурил, имидазол, пиразол, изоксазол, изотиазол, оксадиазол и оксазол. Иллюстративные примеры 6-членного гетероарила включают без ограничения пиридил, пиримидил, пиразил и пиридазил.

Термины “C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил” или “C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкил”, применяемые в данном документе, относятся к насыщенной карбоциклической молекуле, где циклический остов содержит 3-5 атомов углерода или 3-4 атома углерода, и при этом один атом углерода замещен гетероатомом, выбранным из N, O и S. Иллюстративные примеры C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкила включают без ограничения азиридирил, азетидинил, оксетанил и пирролидинил. Иллюстративные примеры C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкила включают без ограничения азиридирил, азетидинил и оксетанил.

Фраза “5-членное кольцо, где кольцо является ароматическим, ненасыщенным,

частично насыщенным или насыщенным”, применяемая в данном документе, относится в

контексте формулы I к структурам, включающим без ограничения



Термин “фармацевтически приемлемый”, применяемый в данном документе, относится к объекту, в целом подходящему для применения в отношении субъектов, в частности, в отношении людей.

Термин “фармацевтически приемлемая соль”, применяемый в данном документе, относится к соли соединения, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают: (1) соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоная кислота и т. п.; или (2) соли, образованные если кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо заменен на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия; либо образует координационную связь с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин и т. п. Дополнительные примеры таких солей можно найти в Berge et al., J. Pharm. Sci. 66(1):1-19 (1977). См. также Stahl et al., Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 2<sup>nd</sup> Revised Edition (2011).

Термин “фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество”, применяемый в данном документе, относится к широкому диапазону ингредиентов, которые можно объединять с соединением или солью, раскрытыми в данном документе, с получением фармацевтической композиции или состава. Как правило, вспомогательные вещества включают без ограничения разбавители, красящие вещества, носители, вещества, противодействующие адгезии, вещества, способствующие скольжению, разрыхлители, ароматизирующие средства, покрытия, связующие, подсластители, смазочные средства, сорбенты, консерванты и т. п.

Термин “субъект”, применяемый в данном документе, относится к людям и млекопитающим, включающим без ограничения приматов, коров, овец, коз, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс и мышей. В одном варианте осуществления субъект

представляет собой человека.

Термин “терапевтически эффективное количество”, применяемый в данном документе, относится к такому количеству соединения, раскрытого в данном документе, которое вызовет биологический или медицинский ответ в ткани, системе или у субъекта, который представляет интерес для исследователя, ветеринара, медицинского специалиста или другого клинициста.

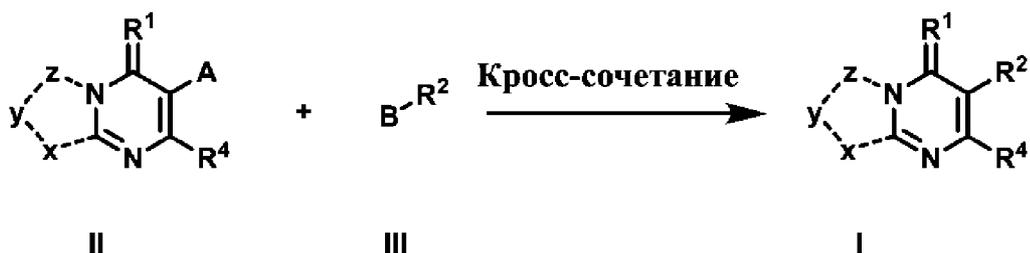
Термин “индекс массы тела” (“ВМІ”), применяемый в данном документе, может быть рассчитан, например, путем определения веса субъекта в килограммах и его деления на квадрат высоты в метрах. *См., например,* <https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/index.html> (последнее посещение 4 ноября 2019 г.). ВМІ является показателем количества жира в организме у субъекта, такого как человек. ВМІ применяют в качестве инструмента скрининга для определения имеет ли субъект здоровый вес или отвечает ли он на лечение с целью потери веса.

### ОБЩИЕ ПРОЦЕДУРЫ СИНТЕЗА

Соединения, представленные в данном документе, можно синтезировать в соответствии с процедурами, описанными в данном и следующих разделах. Способы синтеза, описанные в данном документе, являются всего лишь иллюстративными, и соединения, раскрытые в данном документе, также можно синтезировать с помощью альтернативных путей с использованием альтернативных стратегий синтеза, как будет понятно специалисту средней квалификации в данной области техники. Следует понимать, что общие процедуры синтеза и конкретные примеры, представленные в данном документе, являются только иллюстративными и не должны толковаться как ограничивающие любым образом объем настоящего изобретения.

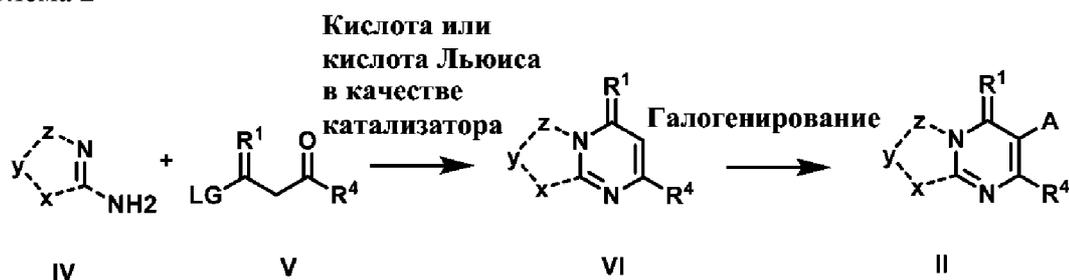
В общем, соединения формулы I могут быть синтезированы в соответствии со следующими схемами. Любые переменные, применяемые на следующих схемах, представляют собой переменные, определенные для формулы I, если не указано иное. Все исходные материалы являются либо коммерчески доступными, например, от Merck Sigma-Aldrich Inc., Fluorochem Ltd и Enamine Ltd., либо известными в уровне техники и могут быть синтезированы путем использования известных процедур с применением обычных навыков. Исходный материал также можно синтезировать посредством процедур, раскрытых в данном документе. Подходящие условия реакции, такие как растворитель, температура реакции и реагенты, для схем, рассмотренных в данном разделе, можно найти в примерах, представленных в данном документе.

Схема I



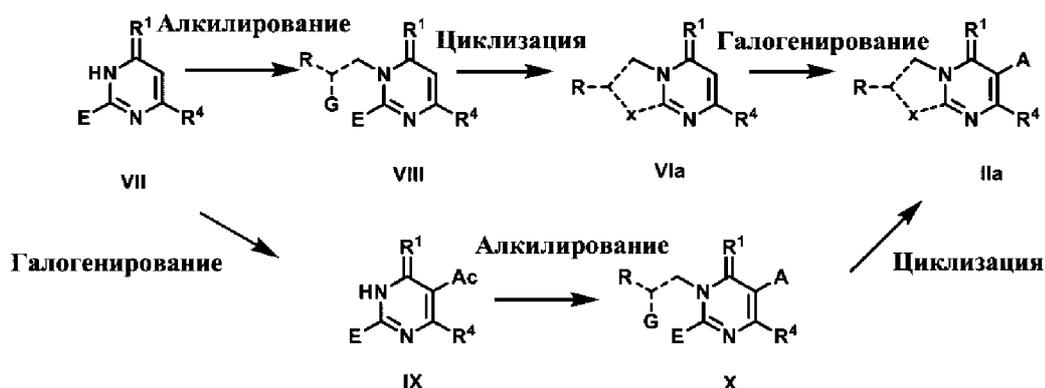
Как проиллюстрировано на схеме 1, соединения формулы I можно получить посредством проведения реакции промежуточного соединения формулы II, в котором А представляет собой подходящий атом галогена (например, Br) или подобную реакционноспособную группу, с промежуточным соединением формулы III, в котором В представляет собой подходящий реакционноспособный фрагмент, такой как сложный эфир бороновой кислоты, в реакции кросс-сочетания (например, Сузуки) с применением палладия или подобного катализатора на основе переходного металла вместе с подходящими лигандами в соответствии со способами, описанными в литературных источниках и известными специалистам в данной области техники.

Схема 2



Для некоторых соединений, раскрытых в данном документе, как проиллюстрировано на схеме 2, промежуточные соединения формулы II можно получать посредством обработки промежуточного соединения формулы VI подходящим реагентом для галогенирования, таким как N-бромсукцинимид, в подходящем растворителе. В свою очередь, промежуточные соединения формулы VI можно получать посредством проведения реакции промежуточного соединения формулы IV или его соли с реагентом формулы V, в котором LG представляет собой подходящую уходящую группу, такую как алкоксигруппа, в реакции конденсации, протеканию которой можно способствовать, при необходимости, путем нагревания и/или присутствия кислоты или кислоты Льюиса.

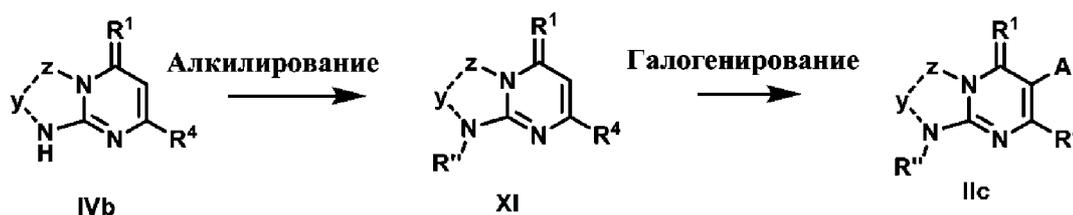
Схема 3



Для некоторых соединений, раскрытых в данном документе, как проиллюстрировано на схеме 3, промежуточные соединения формулы IIa, в которых х представляет собой N, O или S, и у и z представляют собой C, могут быть получены следующим образом. Соединение формулы VII, в котором E представляет собой OH, NH<sub>2</sub>, SH, или его таутомер и/или соль можно алкилировать с помощью подходящего

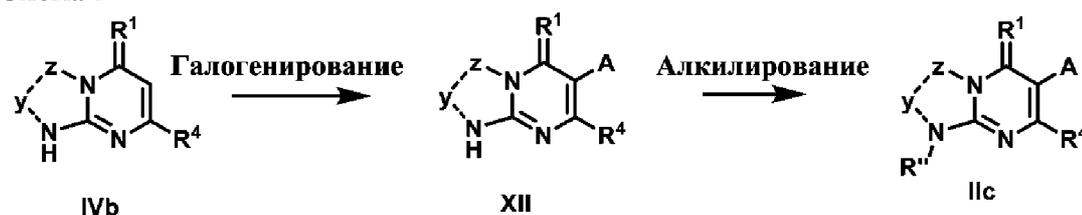
бифункционального реагента с последующей циклизацией, в которой E реагирует со второй реакционноспособной группой G с образованием бициклического промежуточного соединения формулы VIa. Для некоторых соединений формулы VIa стадия циклизации может происходить произвольно без выделения промежуточного соединения формулы VIII. Галогенирование, как ранее описано в данном документе, обеспечит получение промежуточного соединения формулы IIa (см., например, схема 2). В качестве альтернативы, соединение формулы VII может быть подвергнуто галогенированию с получением промежуточного соединения формулы IX с последующим алкилированием с получением промежуточного соединения формулы X с последующей циклизацией. Как указано выше, для некоторых соединений формулы IIa стадия циклизации может происходить произвольно.

Схема 4



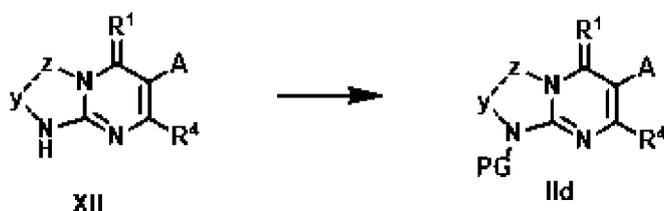
Для некоторых соединений, раскрытых в данном документе, как проиллюстрировано на схеме 4, промежуточные соединения формулы IIc, в которых x представляет собой N-R'', можно получать следующим образом. Соединение формулы IVb, полученное как описано на схеме 2 или схеме 3 выше, вводят в реакцию с подходящим алкилирующим средством в присутствии основания и подходящего растворителя с получением промежуточного соединения формулы XI, которое затем можно подвергнуть галогенированию, как ранее описано в данном документе, с получением необходимого промежуточного соединения формулы IIc.

Схема 5



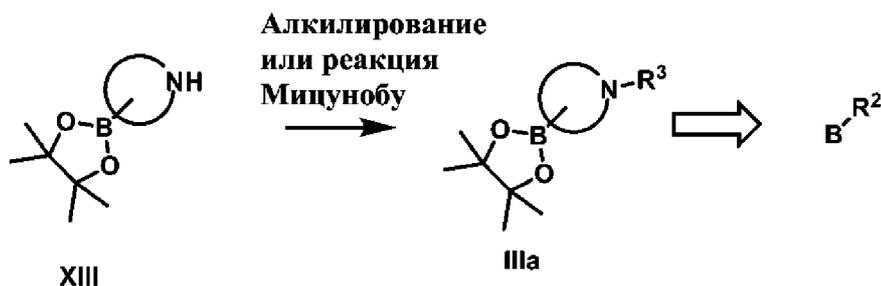
Для некоторых соединений, раскрытых в данном документе, как проиллюстрировано на схеме 5, промежуточные соединения формулы IIc, в которых x представляет собой N-R'', можно получать следующим образом. Соединение формулы IVb, полученное как описано на схеме 2 или схеме 3 выше, подвергают галогенированию, как ранее описано, с получением промежуточного соединения формулы XII, которое в свою очередь можно вводить в реакцию с подходящим алкилирующим средством в присутствии основания и подходящего растворителя с получением необходимого промежуточного соединения формулы IIc.

Схема 6



Для некоторых соединений, раскрытых в данном документе, как проиллюстрировано на схеме 6, промежуточные соединения формулы IIд, где х представляет собой N, и атом N защищен с помощью подходящей защитной группы PG, можно получить посредством обработки промежуточного соединения формулы XII, полученного как описано на схеме 5 выше, с подходящим реагентом с применением способов, описанных в литературных источниках и известных специалистам в данной области техники, с получением необходимого промежуточного соединения. Подходящие защитные группы могут включать *трет*-бутилоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), трифенилметил (тритил), 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM), флуоренилметоксикарбонил (Fmoc), среди прочих, известных специалистам в данной области техники.

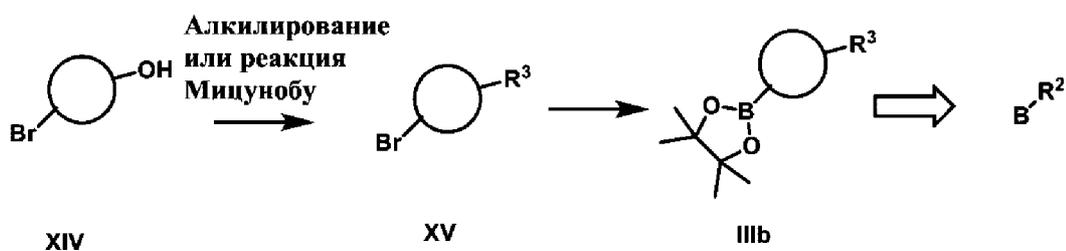
Схема 7



Для некоторых соединений, раскрытых в данном документе, как проиллюстрировано на схеме 7, промежуточные соединения формулы IIIа, где

содержащая азот кольцевая система представляет собой , как определено в данном документе, замещенная по атому азота с помощью R<sup>3</sup>, можно получать посредством осуществление реакции сложного эфира бороновой кислоты формулы XIII с подходящим алкилирующим средством в присутствии подходящего основания или с подходящим спиртом в присутствии активирующих реагентов, описанных в литературных источниках и известных специалистам в данной области техники, в реакции по типу Мицунобу с получением промежуточного соединения формулы IIIа.

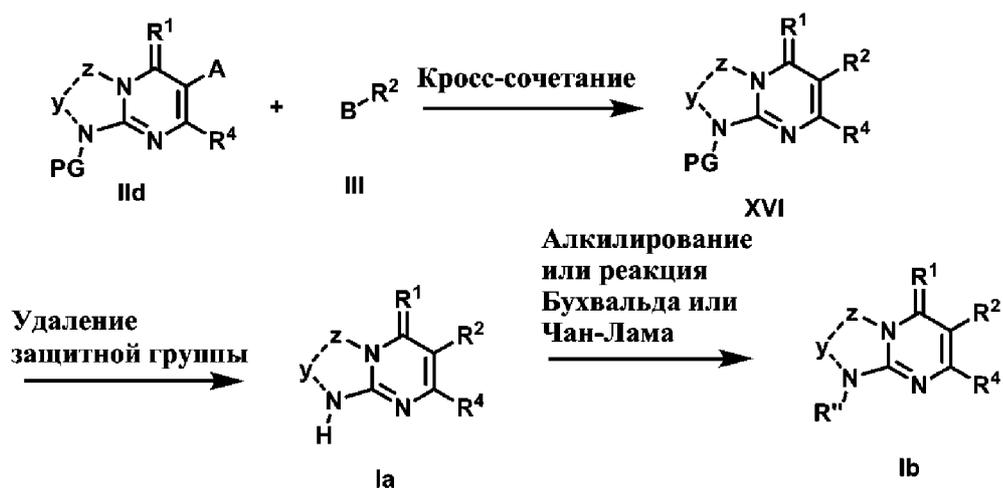
Схема 8



Для некоторых соединений, раскрытых в данном документе, как проиллюстрировано на схеме 8, промежуточные соединения формулы IIIb, где кольцевая

система представляет собой или , как определено в данном документе, могут быть получены посредством осуществление реакции замещенного гидроксигруппой бромбензола формулы XIV с подходящим алкилирующим средством в присутствии подходящего основания или с подходящим спиртом в присутствии активирующих реагентов, описанных в литературных источниках и известных специалистам в данной области техники, в реакции по типу Мицунобу с получением промежуточного соединения формулы XV. Обработка бис(пинаколато)дибором вместе с подходящим палладиевым катализатором в реакции борилирования по типу Мияуры с применением условий и реагентов, описанных в литературных источниках и известных специалистам в данной области техники, обеспечит получение промежуточного соединения формулы IIIb.

Схема 9



Для некоторых соединений, раскрытых в данном документе, в которых х представляет собой N-H или N-R'', как проиллюстрировано на схеме 9, промежуточные соединения формулы IIId, синтезированные как описано на схеме 6 выше, в которых PG представляет собой подходящую защитную группу, можно вводить в реакцию с промежуточными соединениями формулы III (см., например, схемы 7 и 8) в реакции

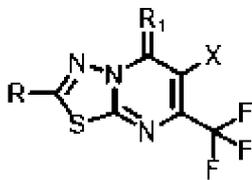
кросс-сочетания, как описано на схеме 1, с получением промежуточного соединения формулы XVI. Защитную группу затем можно удалять в подходящих условиях с получением продукта формулы Ia. Полученное можно необязательно дополнительно замещать посредством алкилирования подходящим алкилирующим реагентом в присутствии основания или подходящей (гетеро)ароматической бороновой кислотой или сложным эфиром, бромидом, галогенидом или подобным в катализируемой переходным металлом реакции кросс-сочетания, такой как реакция Бухвальда-Хартвига, Чана-Лама или подобных, с применением условий и реагентов, описанных в литературных источниках и известных специалистам в данной области техники, с получением продукта формулы Ib.

Как может быть понятно специалисту в данной области техники, указанные выше схемы синтеза и иллюстративные примеры не предназначены для включения полного перечня всех способов, с помощью которых можно синтезировать соединения, описанные и заявленные в данной заявке. Дополнительные способы будут очевидны специалисту средней квалификации в данной области техники. Кроме того, различные стадии синтеза, описанные выше, могут быть выполнены в альтернативных последовательности или порядке для получения необходимых соединений.

Способы очистки соединений, описанных в данном документе, известны в уровне техники и включают, например, кристаллизацию, хроматографию (например, жидкостную и газовую), экстракцию, перегонку, растирание и HPLC с обращенной фазой.

Настоящее изобретение дополнительно охватывает “промежуточные” соединения, в том числе структуры, полученные из описанных процедур синтеза, либо выделенные или образованные *in-situ*, либо невыделенные, перед получением конечного необходимого соединения. Такие промежуточные соединения включены в объем настоящего изобретения. Иллюстративные варианты осуществления таких промежуточных соединений представлены ниже.

В данном документе в качестве варианта осуществления 84 представлено соединение формулы I-1,



I-1,

где

X представляет собой H или Br;

R<sup>1</sup> представляет собой O, S или NH; и

R представляет собой H, F, Cl, -OH, -CN, -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -COOH, -COO(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO(диC<sub>1-4</sub>алкиламино), -NH(COC<sub>1-4</sub>алкил), -N(C<sub>1-4</sub>алкил)C(=O)F, C<sub>1-4</sub>алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил), C<sub>1-4</sub>дейтероалкил, C<sub>3-5</sub>циклоалкил, C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, C<sub>1-</sub>

4алкокси, С<sub>1-4</sub>дейтероалкокси, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил;

где С<sub>1-4</sub>алкильная группа необязательно замещена с помощью 1-4 F или необязательно замещена заместителем, выбранным из -ОН, -СN, С<sub>1-4</sub>алкокси, -NH<sub>2</sub>, С<sub>1-4</sub>алкиламино, диС<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(С<sub>1-4</sub>алкил);

где С<sub>1-4</sub>алкоксигруппа необязательно замещена с помощью 1-4 независимо выбранных атомов галогена или необязательно замещена заместителем, выбранным из -ОН, -СN, С<sub>1-4</sub>алкокси, -NH<sub>2</sub>, С<sub>1-4</sub>алкиламино, диС<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(С<sub>1-4</sub>алкил); и

где группы, представляющие собой -СН<sub>2</sub>(С<sub>3-5</sub>циклоалкил), С<sub>3-4</sub>гетероциклоалкил, 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил, необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, -СN, С<sub>1-4</sub>алкокси, С<sub>1-4</sub>алкила, -NH<sub>2</sub>, С<sub>1-4</sub>алкиламино, диС<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(С<sub>1-4</sub>алкил).

В данном документе в качестве варианта осуществления 85 представлено соединение согласно варианту осуществления 84, где X представляет собой Н.

В данном документе в качестве варианта осуществления 86 представлено соединение согласно варианту осуществления 84, где X представляет собой Br.

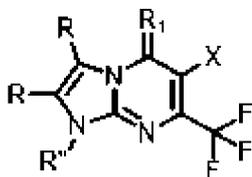
В данном документе в качестве варианта осуществления 87 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 84-86, где R<sup>1</sup> представляет собой О.

В данном документе в качестве варианта осуществления 88 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 84-87, где R представляет собой метил.

В данном документе в качестве варианта осуществления 89 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 84-87, где R представляет собой метокси.

В данном документе в качестве варианта осуществления 90 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 84-87, где R представляет собой гидроксиметил.

В данном документе в качестве варианта осуществления 91 представлено соединение формулы I-2,



I-2,

или его таутомер, где

X представляет собой Н или Br;

R<sup>1</sup> представляет собой О, S или NH;

R представляет собой Н, галоген, -ОН, -СN, -CO(С<sub>1-4</sub>алкил), -S(O)<sub>n</sub>(С<sub>1-4</sub>алкил), -COOH, -COO(С<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(С<sub>1-4</sub>алкил), -CO(диС<sub>1-4</sub>алкиламино), -NH<sub>2</sub>, С<sub>1-4</sub>алкиламино, диС<sub>1-4</sub>алкиламино, -NH(COС<sub>1-4</sub>алкил), -N(С<sub>1-4</sub>алкил)C(=O)F, С<sub>1-4</sub>алкил, -

$(\text{CH}_2)_m(\text{C}_{3-5}\text{циклоалкил})$ ,  $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-5}\text{гетероциклоалкил})$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{дейтероалкил}$ ,  $\text{C}_{3-5}\text{циклоалкил}$ ,  $\text{C}_{3-4}\text{гетероциклоалкил}$ ,  $\text{C}_{2-4}\text{алкенил}$ ,  $\text{C}_{2-4}\text{алкинил}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{дейтероалкокси}$ , фенил, 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил;

где  $\text{C}_{1-4}$ алкильная группа необязательно замещена с помощью 1-4 F или необязательно замещена заместителем, выбранным из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкиламино, ди $\text{C}_{1-4}$ алкиламино и  $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ;

где  $\text{C}_{1-4}$ алкоксигруппа необязательно замещена с помощью 1-4 независимо выбранных атомов галогена или необязательно замещена заместителем, выбранным из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкиламино, ди $\text{C}_{1-4}$ алкиламино и  $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ; и

где группы, представляющие собой  $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-5}\text{циклоалкил})$ ,  $\text{C}_{3-4}\text{гетероциклоалкил}$ , фенил, 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил, необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкиламино, ди $\text{C}_{1-4}$ алкиламино и  $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ; и

$\text{R}''$  представляет собой H, 2-триметилсилилэтоксиметил,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-\text{COO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-\text{CO}(\text{ди}\text{C}_{1-4}\text{алкиламино})$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_{3-5}\text{циклоалкил})$ ,  $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-5}\text{гетероциклоалкил})$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{дейтероалкил}$ ,  $\text{C}_{3-5}\text{циклоалкил}$ ,  $\text{C}_{3-4}\text{гетероциклоалкил}$ ,  $\text{C}_{2-4}\text{алкенил}$ ,  $\text{C}_{2-4}\text{алкинил}$ , фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил;

где  $\text{C}_{1-4}$ алкильная группа необязательно замещена с помощью 1-4 F или необязательно замещена заместителем, выбранным из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкиламино, ди $\text{C}_{1-4}$ алкиламино и  $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ; и

где группы, представляющие собой  $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_{3-5}\text{циклоалкил})$ ,  $\text{C}_{3-4}\text{гетероциклоалкил}$ , фенил, 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил, необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкиламино, ди $\text{C}_{1-4}$ алкиламино и  $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ;

при условии, что если X представляет собой H, и  $\text{R}''$  не представляет собой 2-триметилсилилэтоксиметил, то R не представляет собой H,  $\text{C}_{1-4}$ алкил или фенил.

В данном документе в качестве варианта осуществления 92 представлено соединение согласно варианту осуществления 91 или его таутомер, где X представляет собой H.

В данном документе в качестве варианта осуществления 93 представлено соединение согласно варианту осуществления 91 или его таутомер, где X представляет собой Br.

В данном документе в качестве варианта осуществления 94 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 91-93 или его таутомер, где  $\text{R}^1$  представляет собой O.

В данном документе в качестве варианта осуществления 95 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 93-94 или его таутомер, где R представляет собой H.

В данном документе в качестве варианта осуществления 96 представлено

соединение согласно любому из вариантов осуществления 93-94 или его таутомер, где R представляет собой Cl.

В данном документе в качестве варианта осуществления 97 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 93-94 или его таутомер, где R представляет собой гидроксиметил.

В данном документе в качестве варианта осуществления 98 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 93-94 или его таутомер, где R представляет собой метил.

В данном документе в качестве варианта осуществления 99 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 91-98 или его таутомер, где R'' представляет собой H.

В данном документе в качестве варианта осуществления 100 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 91-98 или его таутомер, где R'' представляет собой метил.

В данном документе в качестве варианта осуществления 101 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 91-98 или его таутомер, где R'' представляет собой CD<sub>3</sub>.

В данном документе в качестве варианта осуществления 102 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 91-98 или его таутомер, где R'' представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

В данном документе в качестве варианта осуществления 103 представлено соединение согласно любому из вариантов осуществления 91-98 или его таутомер, где R'' представляет собой -CH<sub>2</sub>CN.

В данном документе в качестве варианта осуществления 104 представлено соединение, где соединение представляет собой 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол.

#### ПРИМЕРЫ

В данном разделе представлены конкретные примеры соединений формулы I и способы их получения.

#### Список сокращений

Таблица 1

AcOH	уксусная кислота
водн или водн.	водный
BOC или Boc	трет-бутилоксикарбонил
Cu(OTf) <sub>2</sub>	трифторметансульфонат меди
Cy	Циклогексан
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIAD	Диизопропилазодиформиат

DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	N, N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
Dppf, DPPF или dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
ESI или ES	ионизация электрораспылением
Et	этил
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
г	грамм(-ы)
ч.	час(-ы)
HPLC	жидкостная хроматография при высоком давлении
iPr	изопропил
iPr <sub>2</sub> NEt или DIPEA	N-этилдиизопропиламин (основание Хунига)
КОAc	ацетат калия
LC MS, LCMS, LC-MS или LC/MS	масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией
масса/заряд	масса, деленная на заряд
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
мкл	микролитр
мг	миллиграммы
мин.	минуты
Мл или мл	миллилитры
MS	масс-спектры
Ms	метансульфонил
MsCl	метансульфонилхлорид
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NIS	N-йодсукцинимид
NMP,	N-Метил-2-пирролидон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Pd(amphos)Cl <sub>2</sub>	бис(ди- <i>трет</i> -бутил(4- диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II)

Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Pd(dtbpf)Cl <sub>2</sub>	1,1'-Бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен-палладия дихлорид
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Ph	фенил
PPh <sub>3</sub>	трифенилфосфин
PPSE	триметилсилилполифосфат
RuPhos Pd G2	Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II),
p-TsOH	<i>n</i> -Толуолсульфоновая кислота
RP	обращенная фаза
К. Т., или к. т., или комн. темп.	комнатная температура
нас. или насыщ.	насыщенный
SEMCl	2-(хлорметокси)этил-триметилсилан
SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
SPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
TBAF	фторид тетра- <i>n</i> -бутиламмония
TBAI	йодид тетра- <i>n</i> -бутиламмония
TBDMSCl	трет-бутил-хлор-диметилсилан
TEA или Et <sub>3</sub> N	триметиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
<b>TTIP</b>	Изопропоксид титана(IV)
XPhos Pd G1	<b>(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладия(II) хлорид</b>

#### Общие аналитические способы и способы очистки

В данном разделе представлены описания общих аналитических способов и способов очистки, применяемых для получения конкретных соединений, представленных в данном документе.

#### Хроматография

Если не указано иное, содержащие неочищенный продукт остатки очищали путем пропускания неочищенного материала или концентрата либо через колонку с силикагелем, предварительно заполненной диоксидом кремния для флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) торговой марки Biotage, либо через диоксид кремния для флэш-хроматографии с

обращенной фазой (C18) и элюирования продукта из колонки с помощью градиента растворителя, как указано. Например, описание (330 г SiO<sub>2</sub>, 0-40% EtOAc/гексан) означает, что продукт получали посредством элюирования из колонки, упакованной с помощью 330 грамм диоксида кремния, с помощью градиента растворителя от 0% до 40% EtOAc в гексанах.

#### Способ осуществления препаративной HPLC

Если так указано, соединения, описанные в данном документе, очищали посредством HPLC с применением системы для полупрепаративной HPLC-MS от Waters Fractionlynx с использованием одной из следующих двух колонок для HPLC: (a) колонка Phenomenex Gemini (5 микрон, C18, 150×30 мм) или (b) колонка Waters X-select CSH (5 микрон, C18, 100×30 мм).

Обычный прогон через прибор включал: элюирование при 45 мл/мин. с линейным градиентом от 10% (об./об.) до 100% MeCN (0,1% об./об. муравьиной кислоты) в воде (0,1% муравьиной кислоты) в течение 10 минут; условия могут изменяться для достижения оптимальных разделений.

#### Спектры протонного ЯМР

Если не указано иное, все спектры <sup>1</sup>H ЯМР получали на приборе для ЯМР от Bruker при 300, 400 или 500 МГц. В случае если определяли характеристики, все наблюдаемые протоны приведены в частях на миллион (ppm) в сторону слабого поля от тетраметилсилана (TMS) с применением пика внутреннего растворителя в качестве эталона.

#### Масс-спектры (MS)

Если не указано иное, все масс-спектральные данные для исходных материалов, промежуточных соединений и/или иллюстративных соединений приведены в виде масса/заряд (масса/заряд), имеющих молекулярный ион [M+H]<sup>+</sup>. Представленный молекулярный ион получали посредством способа обнаружения в режиме электрораспыления (обычно называемого ESI MS) с использованием системы для UPLC/MS Waters Acquity. Соединения, содержащие изотопный атом, такой как бром и т. п., в целом указаны в соответствии с обнаруженным изотопным распределением, как понятно специалисту в данной области техники.

#### Названия соединений

Соединениям, раскрытым и описанным в данном документе, присваивали названия с применением функции для присваивания названий согласно IUPAC, предоставленной JChem для Excel 18.22.1.7 от ChemAxon Ltd.

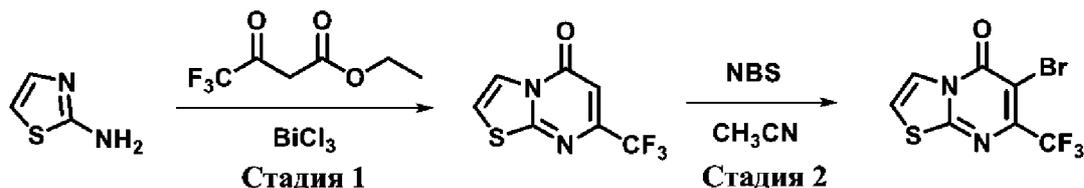
#### Конкретные примеры

В данном разделе представлены процедуры для синтеза конкретных примеров соединений, представленных в данном документе. Все исходные материалы являются либо коммерчески доступными от Merck Sigma-Aldrich Inc., Fluorochem Ltd или Enamine Ltd, если не указано иное, либо известными в уровне техники и могут быть синтезированы путем использования известных процедур с применением обычных навыков.

## Синтез промежуточных соединений

## Промежуточное соединение 1А

## 6-Бром-7-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он



## Стадия 1. 7-(Трифторметил)-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Реакционную смесь 2-тиазоламина (1,0 г, 9,99 ммоль), этил-4,4,4-трифторацетата (7,3 мл, 49,93 ммоль) и трихлорида висмута(III) (0,31 г, 1,0 ммоль) нагревали при 120°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (C18, 20-80% ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 7-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (0,53 г, 2,4 ммоль, выход 24%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=221,0 [M+H]<sup>+</sup>.

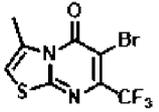
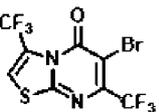
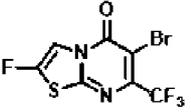
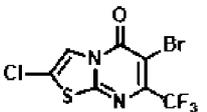
## Стадия 2. 6-Бром-7-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

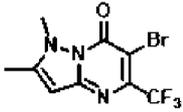
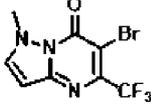
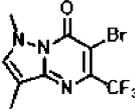
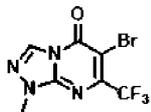
N-Бромсукцинимид (420 мг, 2,36 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 7-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (520 мг, 2,36 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (16,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-бром-7-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (654 мг, 2,19 ммоль, выход 93%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=299,0/301,0 [M+H]<sup>+</sup>.

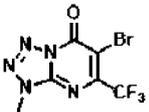
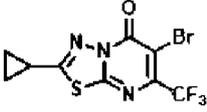
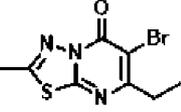
**Промежуточные соединения 1В-1М**, перечисленные в **таблице 2** ниже, получали следуя процедуре, описанной выше для **промежуточного соединения 1А**, стадии 1 и 2, как указано далее.

Таблица 2

№ пр. соед.	Химическая структура	Название	Масса/заряд LC/MS (ESI <sup>+</sup> )	Условия	Реагент
1В		6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-	Стадия 1: 235,0 Стадия 2: 312,9/314,9	Стадия 1: 100°C, 15 ч. Стадия 2:	Стадия 1: 5-Метил-2-тиазоламин и сложный

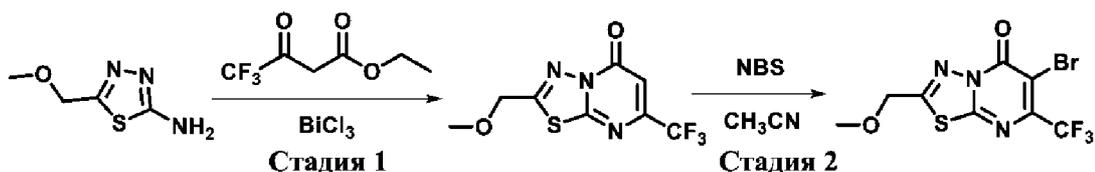
		[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он		50°C, 3 ч.	этиловый эфир 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты
1C		6-Бром-3-метил-7-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Стадия 1: 235,3 Стадия 2: 313,1/315,2	Стадия 1: 120°C, 6 ч. Стадия 2: 50°C, 3 ч.	Стадия 1: 4-Метил-2-тиазоламин и сложный этиловый эфир 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты
1D		6-Бром-3,7-бис(трифторметил)-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Стадия 1: 289,0 Стадия 2: 367,0/369,0	Стадия 1: 120°C, 72 ч. Стадия 2: 90°C, 16 ч.	Стадия 1: 4-(Трифторметил)-2-тиазоламин и сложный этиловый эфир 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты
1E		6-Бром-2-фтор-7-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Стадия 1: 239,0 Стадия 2: 317,0/319,0	Стадия 1: 120°C, 6 ч. Стадия 2: 80°C, 6 ч.	Стадия 1: 5-Фтор-1,3-тиазол-2-амин и сложный этиловый эфир 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты
1F		6-Бром-2-хлор-7-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Стадия 1: 255,1 Стадия 2: 333,0/335,0 /337,0	Стадия 1: 100°C, 2 ч. Стадия 2: 50°C, 5 ч.	Стадия 1: 5-Хлор-1,3-тиазол-2-амин (Enamine) и сложный этиловый эфир 4,4,4-трифтор-3-

		а)пиримидин-5-он			оксобутановой кислоты
1G		6-Бром-1,2-диметил-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он	Стадия 1: 232,0 Стадия 2: 310,0/312,0	Стадия 1: 120°C, 24 ч. Стадия 2: к. т., 6 ч.	Стадия 1: 1,5-Диметил-1Н-пиразол-3-амин и сложный этиловый эфир 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты
1H		6-Бром-1-метил-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он	Стадия 1: 218,0 Стадия 2: 296,0/298,0	Стадия 1: 120°C, 24 ч. Стадия 2: к. т., 4 ч.	Стадия 1: 3-амино-1-метил-1Н-пиразол и сложный этиловый эфир 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты
1I		6-Бром-1,3-диметил-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он	Стадия 1: 232,1 Стадия 2: 310,2/312,2	Стадия 1: 120°C, 24 ч. Стадия 2: к. т., 2 ч.	Стадия 1: 1,4-Диметилпиразол-3-амин (Enamine) и сложный этиловый эфир 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты
1J		6-Бром-1-метил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-	Стадия 1: 219,1 Стадия 2: 296,9/298,9	Стадия 1: 100°C, 48 ч. Стадия 2: к. т., 48 ч.	Стадия 1: 2-Метил-1,2,4-триазол-3-амин (Enamine) и сложный этиловый эфир

		а]пиримидин-5-он			4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты
1K		6-Бром-3-метил-5-(трифторметил)тетразоло[1,5-а]пиримидин-7-он	Стадия 1: 220,0 Стадия 2: 297,9/299,9	Стадия 1: 100°C, 48 ч. Стадия 2: к. т., 96 ч.	Стадия 1: 1-Метилтетразол-5-амин и сложный этиловый эфир 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты
1L		6-Бром-2-циклопропил-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Стадия 1: 262,1 Стадия 2: 340,0/342,0	Стадия 1: MW, 120°C, 14 ч. Стадия 2: 80°C, 20 ч.	Стадия 1: 5-Циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (Enamine) и сложный этиловый эфир 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты
1M		6-Бром-7-этил-2-метил-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Стадия 1: 196,0 Стадия 2: 274,0/276,0	Стадия 1: MW, 120°C, 10 ч. Стадия 2: к. т., 2 ч.	Стадия 1: 5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (Enamine) и сложный этиловый эфир 3-оксопентановой кислоты

Промежуточное соединение 2А

6-Бром-2-(метоксиметил)-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 2-(Метоксиметил)-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-

5-он

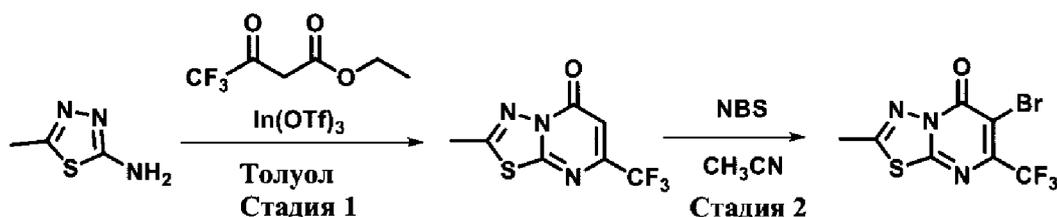
Смесь 5-(метоксиметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (1,50 г, 10,33 ммоль, Enamine), сложного этилового эфира 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты (8,47 мл, 51,66 ммоль) и трихлорида висмута(III) (190 мг, 1,03 ммоль) нагревали при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 10-50% EtOAc/циклогексан) с получением 2-(метоксиметил)-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (1,04 г, 3,92 ммоль, выход 38%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=266,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 6-Бром-2-(метоксиметил)-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Раствор 2-(метоксиметил)-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (600 мг, 2,24 ммоль) и N-бромсукцинимид (598 мг, 3,36 ммоль) в MeCN (7,2 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество N-бромсукцинимид (100 мг, 0,56 ммоль) и нагревание продолжали в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в EtOAc и последовательно промывали с помощью насыщ. водн. растворов Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 30-60% EtOAc/циклогексан) с получением 6-бром-2-(метоксиметил)-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (350 мг, 1,02 ммоль, выход 45%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=344,0/346,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 3А

6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 2-Метил-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Сложный этиловый эфир 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты (33,14 мл, 225,36 ммоль) и трифторметансульфоната индия(III) (5,31 г, 9,39 ммоль) добавляли к суспензии 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (21,63 г, 187,8 ммоль, Enamine) в толуоле (210 мл). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 24 ч., затем охлаждали до к. т. и фильтровали под вакуумом. Твердое вещество отбрасывали и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc (600 мл) и водой (600 мл) и две фазы разделяли. Органический слой промывали водой (600 мл) и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли циклогексан (100 мл) и полученный

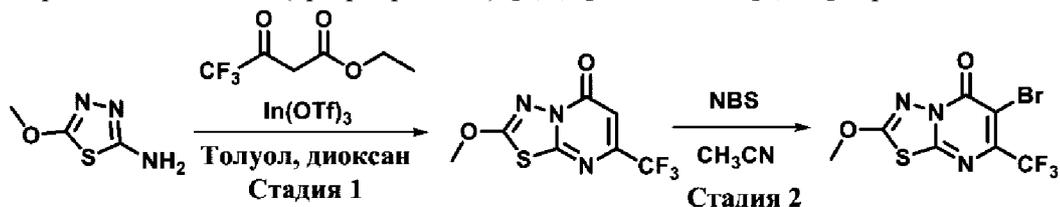
осадок фильтровали, промывали циклогексаном и высушивали под вакуумом с получением 2-метил-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (24,1 г, 102,47 ммоль, выход 55%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=236,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

N-Бромсукцинимид (20,06 г, 112,72 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 2-метил-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-онп (24,1 г, 102,47 ммоль) в MeCN (206,6 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение ночи. После охлаждения до к. т. к реакционной смеси медленно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и воду (800 мл). Суспензию перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем полученное твердое вещество фильтровали под вакуумом, промывали водой (50 мл) и высушивали под высоким вакуумом с получением 6-бром-2-метил-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (25,47 г, 81,09 ммоль, выход 79%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=313,9/316,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 4А

6-Бром-2-метокси-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 2-Метокси-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Смесь 5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-амина (1,7 г, 12,96 ммоль, Eamine), сложного этилового эфира 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты (9,47 мл, 64,81 ммоль) и трифторметансульфоната индия(III) (728,5 мг, 1,3 ммоль) в толуоле (50 мл) и 1,4-диоксане (5 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (C18, 3-100% ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 2-метокси-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (548 мг, 2,18 ммоль, выход 17%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=252,0 [M+H]<sup>+</sup>.

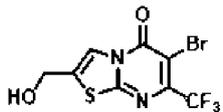
Стадия 2: 6-Бром-2-метокси-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Смесь 2-метокси-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (548,0 мг, 2,18 ммоль) и N-бромсукцинимид (582,43 мг, 3,27 ммоль) в MeCN (10 мл) нагревали при 80°C в течение 48 ч. После охлаждения до к. т. смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали с помощью насыщ. водн. растворов Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал

очищали с помощью флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 0-80% EtOAc/циклогексан) с получением 6-бром-2-метокси-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (577 мг, 1,75 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества. LC/MS ( $\text{ESI}^+$ ) масса/заряд=329,9/332,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

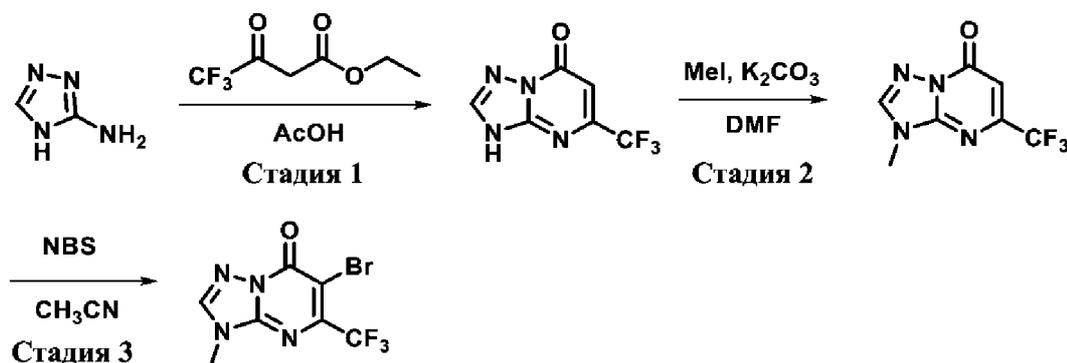
**Промежуточное соединение 4В**, перечисленное в **таблице 3** ниже, получали следуя процедуре, описанной выше для **промежуточного соединения 4А**, стадии 1 и 2, как указано далее.

Таблица 3

№ пр. соед.	Химическая структура	Название	Масса/ заряд LC/MS ( $\text{ESI}^+$ )	Изменения в способе	Реагент
4В		6-Бром-2-(гидроксиметил)-7-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Стадия 1: 251,1 Стадия 2: 329,0/331,0	Стадия 1: 80°C, 48 ч. Стадия 2: 80°C, 48 ч.	Стадия 1: (2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)метанол и сложный этиловый эфир 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты

Промежуточное соединение 5А

6-Бром-3-метил-5-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он



Стадия 1: 5-(Трифторметил)-3Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он

Сложный этиловый эфир 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты (2,09 мл, 14,27 ммоль) добавляли к раствору 4Н-1,2,4-триазол-3-амин (1,0 г, 11,89 ммоль) в уксусной кислоте (9 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры осадок фильтровали, промывали с помощью  $\text{Et}_2\text{O}$  и высушивали с получением 5-(трифторметил)-3Н-[1,2,4]триазоло[1,5-

а]пиримидин-7-она (910 мг, 4,458 ммоль, выход 37%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=205,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 3-Метил-5-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он

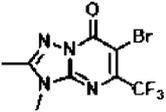
Карбонат калия (731 мг, 5,29 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-(трифторметил)-3Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-она (900,0 мг, 4,41 ммоль) в DMF (30 мл) с последующим добавлением йодметана (0,3 мл, 4,85 ммоль) через 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>: 40-100% EtOAc/циклогексан) с получением 3-метил-5-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-она (130 мг, 0,6 ммоль, выход 14%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=219,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. 6-Бром-3-метил-5-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для промежуточного соединения 1-А, стадия 2, со следующей модификацией: реакцию проводили с применением 3-метил-5-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-она и нагреванием смеси до 80°C в течение 2 ч. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=297,1/299,1 [M+H]<sup>+</sup>.

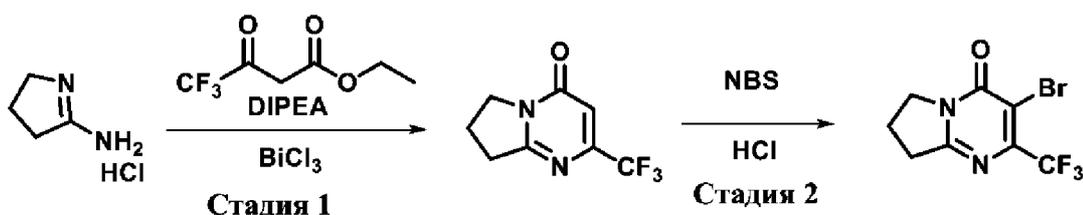
**Промежуточное соединение 5В**, перечисленное в **таблице 4**, получали следуя процедуре, описанной выше для промежуточного соединения **5А**, стадии 1, 2 и 3, как указано далее.

Таблица 4

№ пр. соед.	Химическая структура	Название	Масса/заряд LC/MS (ESI <sup>+</sup> )	Изменения в способе	Реагент
5В		6-Бром-2,3-диметил-5-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он	Стадия 1: 219,1 Стадия 2: 233,3 Стадия 3: 311,0/313,0	Стадия 2: к. т., 22 ч. Стадия 3: 80°C, 8 ч.	Стадия 1: 5-Метил-4Н-1,2,4-триазол-3-амин и сложный этиловый эфир 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты

Промежуточное соединение 6А

3-Бром-2-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пирроло[1,2-а]пиримидин-4-он



Стадия 1. 2-(Трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пирроло[1,2-а]пиримидин-4-он

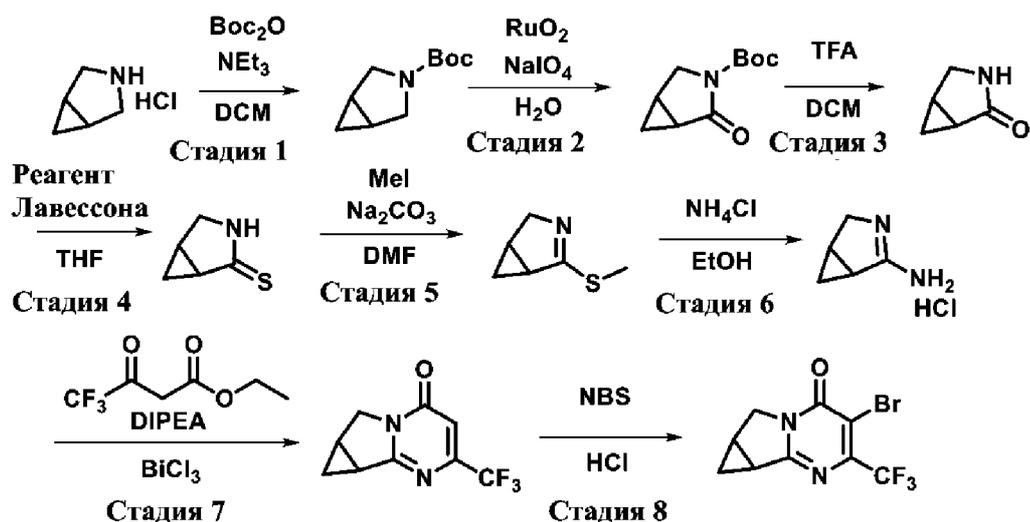
Реакционную смесь гидрохлорида 3,4-дигидро-2Н-пиррол-5-амина (1,0 г, 8,29 ммоль), этил-4,4,4-трифторацетата (6,1 мл, 41,47 ммоль), трихлорида висмута(III) (0,26 г, 0,83 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (1,44 мл, 8,29 ммоль) нагревали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 х). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-70% EtOAc/циклогексан с последующим применением C18, 2-50% ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 2-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пирроло[1,2-а]пиримидин-4-она (440 мг, 2,16 ммоль, выход 26%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=205,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 3-Бром-2-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пирроло[1,2-а]пиримидин-4-он

Суспензию 2-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пирроло[1,2-а]пиримидин-4-она (375 мг, 1,84 ммоль) в воде (15 мл) и HCl (2 н. раствор в воде, 0,92 мл, 1,84 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. N-Бромсукцинимид (409 мг, 2,3 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество N-бромсукцинимид (490 мг, 2,75 ммоль), перемешивание продолжали в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали с помощью 1 н. водн. раств. NaOH (до pH 8) и экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-70% EtOAc/циклогексан) с получением 3-бром-2-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пирроло[1,2-а]пиримидин-4-она (190 мг, 0,67 ммоль, выход 37%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=283,0/285,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 7А

3-Бром-2-(трифторметил)-6,6а,7,7а-тетрагидроциклопропа[1,2]пирроло[4,5-а]пиримидин-4-он



#### Стадия 1. трет-Бутил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат

Смесь гидрохлорида 3-азабицикло[3.1.0]гексана (2,5 г, 20,9 ммоль), триэтиламина (6,1 мл, 43,9 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (5 г, 23 ммоль) в сухом DCM (41,7 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , две фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (3,83 г, 20,9 ммоль, выход 100%) в виде коричневого масла. LC/MS ( $\text{ESI}^+$ ) масса/заряд=184,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия 2. трет-Бутил-4-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат

Гидрат диоксида рутения (32,2 мг, 0,21 ммоль) добавляли к 10% раствору перйодата натрия (16,8 г, 78,74 ммоль) в воде (168 мл). После перемешивания при к. т. в течение 20 минут добавляли раствор трет-бутил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (3,83 г, 20,9 ммоль) в EtOAc (56 мл) и полученную реакцию смесь энергично перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x). Добавляли изопропиловый спирт (20 мл) к объединенным органическим фазам и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., после чего осадки отфильтровали. Фильтрат промывали соевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и осторожно концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (4,1 г, 20,9 ммоль, выход 100%) в виде коричневого масла. LC/MS ( $\text{ESI}^+$ ) масса/заряд=198,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия 3. 3-Азабицикло[3.1.0]гексан-4-он

Раствор трет-бутил-4-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (4,1 г, 20,9 ммоль) и трифторуксусной кислоты (3,81 мл, 49,74 ммоль) в DCM (15 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью DCM (3 x). Органическую фазу высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и осторожно концентрировали при пониженном давлении с получением 3-азабицикло[3.1.0]гексан-4-она (1,5 г, 15,44 ммоль, выход 74%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$

ЯМР (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,03 (br. s., 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 3,14 (d, J=10,3 Гц, 1H), 1,90 (dq, J=4,4, 5,9 Гц, 1H), 1,62 (tddd, J=1,5, 3,1, 5,8, 8,6 Гц, 1H), 1,01 (dt, J=4,0, 8,0 Гц, 1H), 0,45 (q, J=4,0 Гц, 1H).

Стадия 4. 3-Азабицикло[3.1.0]гексан-4-тион

Смесь 3-азабицикло[3.1.0]гексан-4-она (500 мг, 5,15 ммоль) и реагента Лавессона (1,25 г, 3,09 ммоль) в THF (5,7 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. смесь концентрировали при пониженном давлении и остаточный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-50% EtOAc/циклогексан) с получением 3-азабицикло[3.1.0]гексан-4-тиона (450 мг, 3,98 ммоль, выход 77%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,33-0,46 (m, 1H) 1,10-1,26 (m, 1H) 2,04 (m, 1H) 2,22-2,32 (m, 1H) 3,46 (d, J=12,54 Гц, 1H) 3,65 (dd, J=12,54, 6,16 Гц, 1H) 9,40-9,63 (m, 1H).

Стадия 5. 4-Метилсульфанил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ен

Смесь 3-азабицикло[3.1.0]гексан-4-тиона (425 мг, 3,76 ммоль), карбоната натрия (438 мг, 4,13 ммоль) и йодметана (0,26 мл, 4,13 ммоль) в DMF (18,8 мл) перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Смесь разделяли между водой и EtOAc и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x). Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и осторожно концентрированный при пониженном давлении с получением 4-метилсульфанил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ена (475 мг, 3,76 ммоль, выход 100%) в виде желтоватого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=127,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6. Гидрохлорид 3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ен-4-амина

Смесь 4-метилсульфанил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ена (475 мг, 3,76 ммоль) и хлорида аммония (221 мг, 4,13 ммоль) в безводном этаноле (9 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного гидрохлорида 3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ен-4-амина (500 мг, 3,76 ммоль, выход 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,62-0,69 (m, 1H) 1,34 (m, 1H) 2,16-2,26 (m, 1H) 2,34 (m, 1H) 3,47-3,55 (m, 1H) 3,66 (m, 1H) 8,31-9,81 (m, 3H).

Стадия 7. 2-(Трифторметил)-6,6а,7,7а-тетрагидроциклопропа[1,2]пирроло[4,5-а]пиримидин-4-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **промежуточного соединения 6А**, стадия 1, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью гидрохлорида 3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ен-4-амина, DIPEA и сложного этилового эфира 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=217,0 [M+H]<sup>+</sup>.

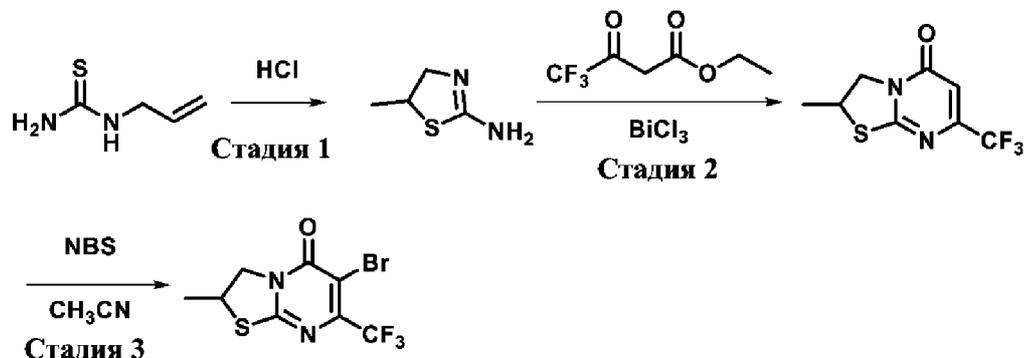
Стадия 8. 3-Бром-2-(трифторметил)-6,6а,7,7а-тетрагидроциклопропа[1,2]пирроло[4,5-а]пиримидин-4-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **промежуточного соединения 1 6А**, стадия 2, со следующей модификацией: реакцию

проводили с помощью 2-(трифторметил)-6,6а,7,7а-тетрагидроциклопропа[1,2]пирроло[4,5-а]пиримидин-4-она. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=295,0/297,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 8А

6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-2,3-дигидро-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 5-Метил-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-амин

Раствор проп-2-енилтиомочевины (2,0 г, 17,21 ммоль) в 3 н. водн. HCl (30,0 мл, 103,5 ммоль) нагревали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью сильной катионнообменной хроматографии с получением 5-метил-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-амин (1,67 г, 14,37 ммоль, выход 84%) в виде бесцветного масла. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=116,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2-Метил-7-(трифторметил)-2,3-дигидро-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

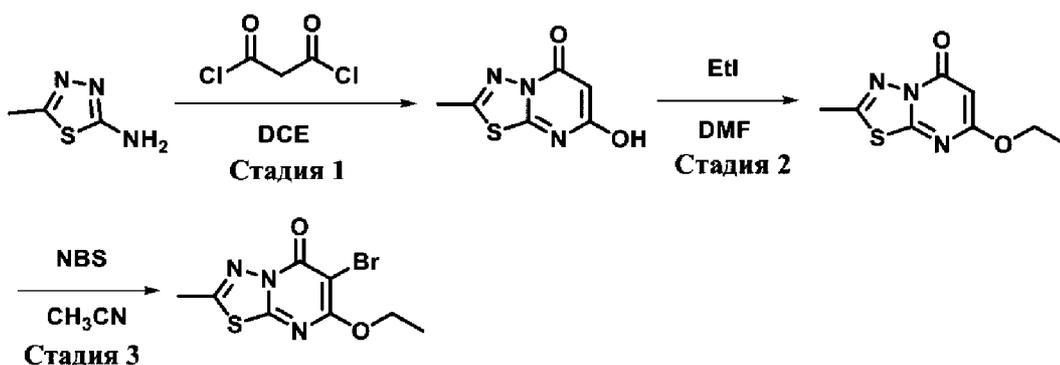
Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **промежуточного соединения 1А**, стадия 1, со следующей модификацией: реакцию проводили с применением 5-метил-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-амин и сложного этилового эфира 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты, осуществляли нагревание реакционной смеси до 100°C в течение 24 ч. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=237,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. 6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-2,3-дигидро-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **промежуточного соединения 1А**, стадия 2, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 2-метил-7-(трифторметил)-2,3-дигидро-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он и осуществляли нагревание реакционной смеси до 80°C в течение 20 ч. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=315,1/317,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 9А

6-Бром-7-этокси-2-метил-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 7-Гидрокси-2-метил-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Малонилдихлорид (0,84 мл, 8,68 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (1 г, 8,68 ммоль, Enamine) в DCE (8,2 мл), охлажденному до 0°C. Обеспечивали достижение комнатной температуры реакционной смесью и ее перемешивали в течение 48 ч. Суспензию фильтровали, промывали с помощью DCM (3×30 мл) и воды (2×20 мл) и высушивали под вакуумом с получением 7-гидрокси-2-метил-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (950 мг, 5,19 ммоль, выход 60%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=183,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 7-Этоксид-2-метил-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

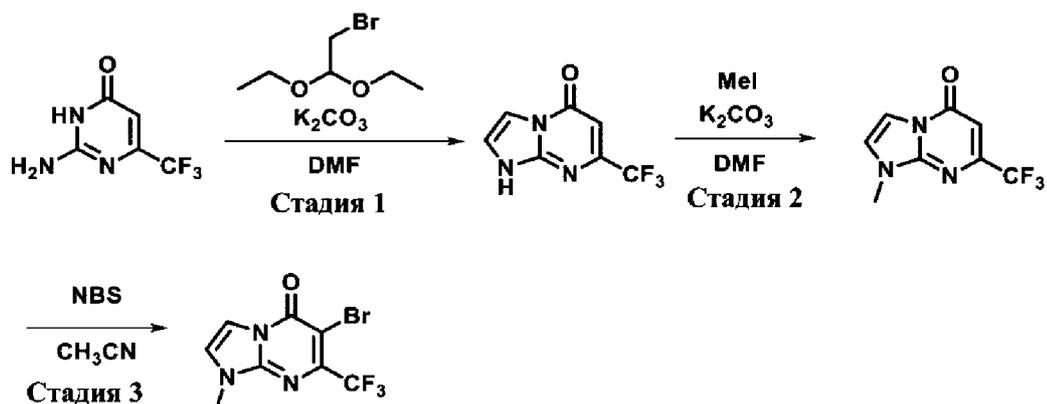
Йодэтан (625,79 мг, 4,01 ммоль) добавляли к раствору 7-гидрокси-2-метил-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (700,0 мг, 3,82 ммоль) в DMF (18,67 мл). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH/DCM) с получением 7-этоксид-2-метил-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (306 мг, 1,45 ммоль, выход 38%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=212,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. 6-Бром-7-этоксид-2-метил-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **промежуточного соединения 1А**, стадия 2, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 7-этоксид-2-метил-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=289,9/291,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 10А

6-Бром-1-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



### Стадия 1. 7-(Трифторметил)-1Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

2-Бром-1,1-диэтоксидан (4,4 г, 22,33 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-амино-6-(трифторметил)-1Н-пиримидин-4-она (2,0 г, 11,17 ммоль) и карбоната калия (3,86 г, 27,92 ммоль) в DMF (16 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч., затем охлаждали до к. т. и разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в уксусной кислоте (10,66 мл, 186,33 ммоль) и нагревали при 120°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 х). Органическую фазу медленно добавляли к перемешиваемому насыщ. водн. раствору NaHCO<sub>3</sub>. Две фазы разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-60% EtOAc/Циклогексан) с получением 7-(трифторметил)-1Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (580 мг, 2,86 ммоль, выход 26%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=204,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2. 1-Метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

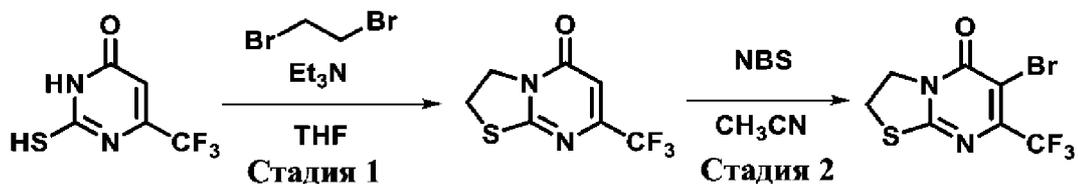
Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **промежуточного соединения 5А**, стадия 2, со следующей модификацией: реакцию проводили с применением 7-(трифторметил)-1Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=218,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3. 6-Бром-1-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **промежуточного соединения 1А**, стадия 2, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 1-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=296,2/298,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 11А

### 6-Бром-7-(трифторметил)-2,3-дигидро-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он



### Стадия 1. 7-(Трифторметил)-2,3-дигидро-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

1,2-Дибромэтан (105,35 мг, 0,560 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-сульфанил-4-(трифторметил)-1Н-пиримидин-6-она (100,0 мг, 0,51 ммоль) и триэтиламина (0,14 мл, 1,02 ммоль) в THF (3 мл). После перемешивания при к. т. в течение 24 ч. реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 5 ч. После охлаждения до к. т. смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(трифторметил)-2,3-дигидро-

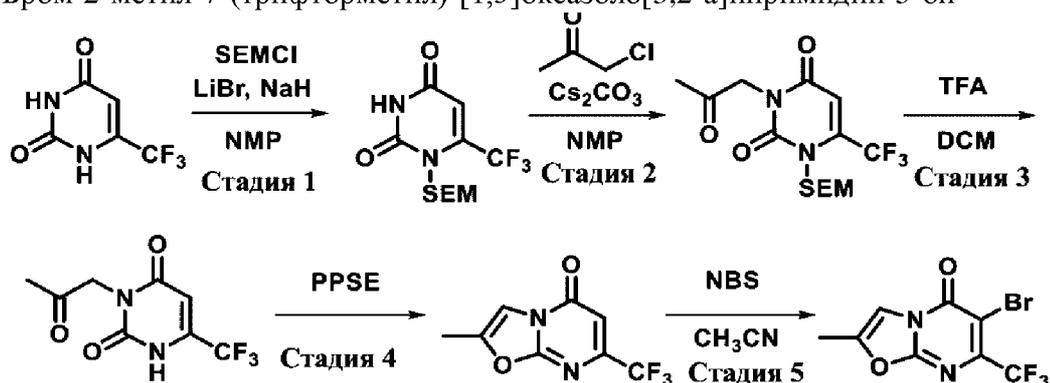
[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (110 мг, 0,5 ммоль, выход 97%) в виде бледно-желтого масла. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=223,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 6-Бром-7-(трифторметил)-2,3-дигидро-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **промежуточного соединения 1А**, стадия 2, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 7-(трифторметил)-2,3-дигидро-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=301,1/303,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 12А

6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-[1,3]оксазоло[3,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 6-(Трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиримидин-2,4-дион

Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 55,50 мг, 1,39 ммоль) добавляли к раствору 6-(трифторметил)урацила (250 мг, 1,39 ммоль) и бромида лития (122 мг, 1,39 ммоль) в безводном NMP (4,8 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут, затем добавляли 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (0,25 мл, 1,39 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч. при к. т. смесь разбавляли с помощью 10% водн. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc (2 х). Органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 10-30% EtOAc/циклогексан) с получением 6-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиримидин-2,4-диона (165 мг, 0,53 ммоль, выход 38%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -0,02 (s, 9H), 0,89-0,85 (m, 2H), 3,66-3,61 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,31 (d, J=2,1Hz, 1H), 12,00-11,94 (m, 1H).

Стадия 2. 3-(2-Оксопропил)-6-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиримидин-2,4-дион

1-Хлор-2-пропанон (0,02 мл, 0,27 ммоль) добавляли к суспензии 6-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиримидин-2,4-диона (70 мг, 0,23 ммоль) и карбоната цезия (148 мг, 0,45 ммоль) в NMP (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч., затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали соевым раствором (3 х). Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-

хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 10-30% EtOAc/циклогексан) с получением 3-(2-оксопропил)-6-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиримидин-2,4-диона (74 мг, 0,2 ммоль, выход 90%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -0,02 (s, 9H), 0,89-0,84 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,64-3,60 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,55 (s, 1H).

Стадия 3. 3-(2-Оксопропил)-6-(трифторметил)-1H-пиримидин-2,4-дион

Раствор 3-(2-оксопропил)-6-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиримидин-2,4-диона (72 мг, 0,2 ммоль) в TFA (0,5 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением 3-(2-оксопропил)-6-(трифторметил)-1H-пиримидин-2,4-диона (45 мг, 0,19 ммоль, выход 97%), который применяли на следующей стадии без любой дополнительной очистки. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=237,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. 2-Метил-7-(трифторметил)-[1,3]оксазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

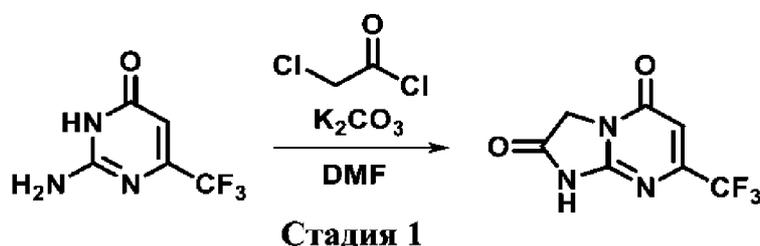
Смесь 3-(2-оксопропил)-6-(трифторметил)-1H-пиримидин-2,4-диона (45 мг, 0,19 ммоль) в триметилсилилполифосфате (2 мл) нагревали при 160°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM (3 x). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метил-7-(трифторметил)-[1,3]оксазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (42 мг, 0,19 ммоль, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=219,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5. 6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-[1,3]оксазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для промежуточного соединения 1A, стадия 2, со следующей модификацией: реакцию проводили с применением 2-метил-7-(трифторметил)-[1,3]оксазоло[3,2-а]пиримидин-5-она. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=297,0/299,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 13A

7-(Трифторметил)-1,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион



Стадия 1. 7-(Трифторметил)-1,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион

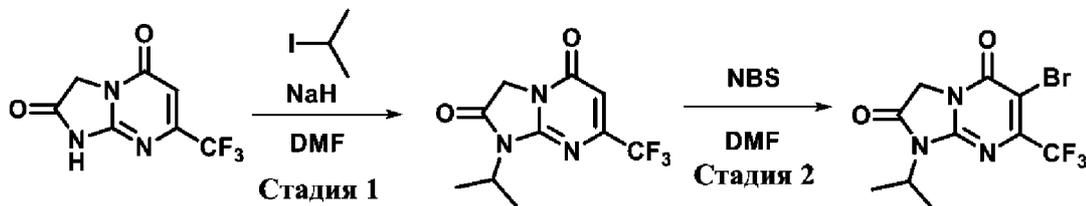
2-Хлорацетилхлорид (1,96 мл, 24,57 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 2-амино-6-(трифторметил)-1H-пиримидин-4-она (2,0 г, 11,17 ммоль) в DMF (13 мл) при к. т. Полученную смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч. и перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли карбонат калия (4,63 г, 33,5 ммоль) и суспензию перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. смесь разбавляли водой, обрабатывали с помощью 1 М водн. раствора HCl до pH=4 и



проводили с помощью 1-метил-7-(трифторметил)-3Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-диона и осуществляли нагревание смеси до 50°C в течение 1 ч. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=310,1/312,2 [М-Н]<sup>-</sup>.

Промежуточное соединение 16А

6-Бром-1-пропан-2-ил-7-(трифторметил)-3Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион



Стадия 1. 1-Пропан-2-ил-7-(трифторметил)-3Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион

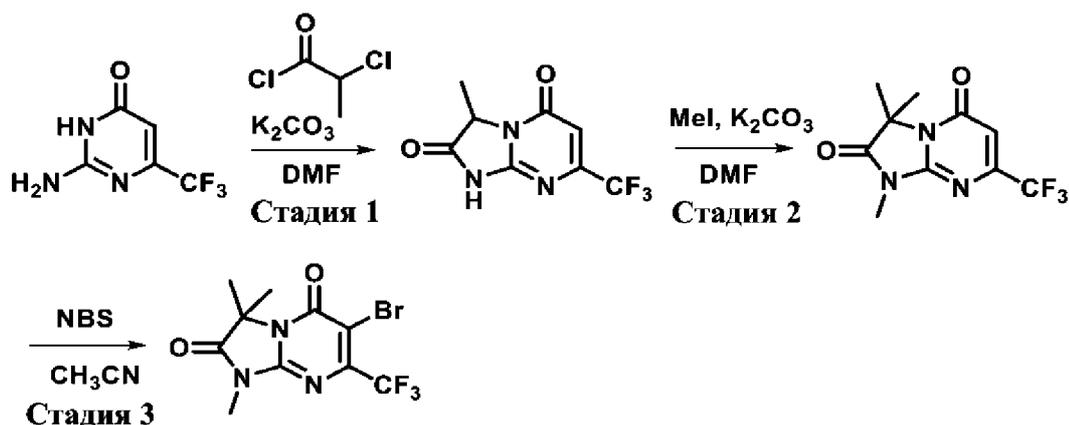
Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 54,80 мг, 1,37 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 7-(трифторметил)-1,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-диона (промежуточное соединение 13А, 300,0 мг, 1,37 ммоль) в безводном DMF (2,7 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин., затем добавляли 2-йодпропан (0,15 мл, 1,51 ммоль) и смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-25% EtOAc/циклогексан) с получением 1-пропан-2-ил-7-(трифторметил)-3Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-диона (78 мг, 0,30 ммоль, выход 22%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=262,3 [М+Н]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 6-Бром-1-пропан-2-ил-7-(трифторметил)-3Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **промежуточного соединения 14А**, стадия 2, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 1-пропан-2-ил-7-(трифторметил)-3Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-диона и осуществляли нагревание смеси до 50°C в течение 3 ч. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=338,2/340,1 [М-Н].

Промежуточное соединение 17А

6-Бром-1,3,3-триметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион



Стадия 1. 3-Метил-7-(трифторметил)-1,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **промежуточного соединения 14А**, стадия 1, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 2-амино-6-(трифторметил)-1Н-пиримидин-4-она и 2-хлорпропаноилхлорида. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=234,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 1,3,3-Триметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион

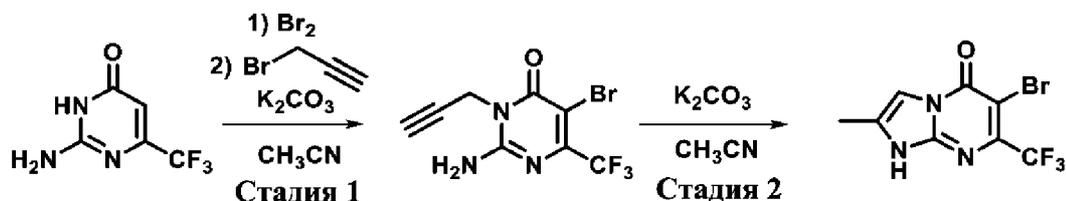
Йодметан (70 мкл, 1,16 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 3-метил-7-(трифторметил)-1,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-диона (225,0 мг, 0,970 ммоль) и карбоната калия (160 мг, 1,16 ммоль) в DMF (4 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч., затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 х). Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-40% EtOAc/циклогексан) с получением 1,3,3-триметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-диона (90 мг, 0,35 ммоль, выход 36%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=262,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. 6-Бром-1,3,3-триметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион

Раствор 1,3,3-триметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-диона (90 мг, 0,34 ммоль) и N-бромсукцинимида (80 мг, 0,45 ммоль) в MeCN (4 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество N-бромсукцинимида (80 мг, 0,45 ммоль) и нагревание продолжали в течение ночи. После охлаждения до к. т. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-40% EtOAc/циклогексан) с получением 6-бром-1,3,3-триметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-диона (55 мг, 0,16 ммоль, выход 47%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=340,2/342,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 18А

6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-1Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 2-Амино-5-бром-3-проп-2-инил-6-(трифторметил)пиримидин-4-он

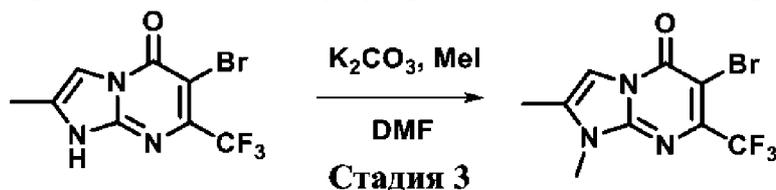
Молекулярный бром (1,76 мл, 34,28 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии 2-амино-4-гидрокси-6-(трифторметил)пиримидина (6,14 г, 34,28 ммоль) в MeCN (61,4 мл). После завершения добавления одной порцией добавляли карбонат калия (9,48 г, 68,57 ммоль) с последующим добавлением 3-бром-1-пропина (3,05 мл, 27,43 ммоль) через 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч., затем охлаждали до к. т. и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество 3-бром-1-пропина (0,150 мл, 0,35 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 5 ч. После охлаждения до к. т. добавляли DCM (20 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 мин. Полученный осадок фильтровали, промывали с помощью DCM (20 мл) и отбрасывали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 2-амино-5-бром-3-проп-2-инил-6-(трифторметил)пиримидин-4-она (8,05 г, 27,19 ммоль, выход 79%) в виде слегка оранжевого твердого вещества. Его применяли на следующей стадии без любой дополнительной очистки. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=295,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-1H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Добавляли карбонат калия (4,9 г, 35,47 ммоль) к перемешиваемому раствору 2-амино-5-бром-3-проп-2-инил-6-(трифторметил)пиримидин-4-она (7,0 г, 23,65 ммоль) в MeCN (70 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, добавляли DCM (70 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Полученный осадок фильтровали, промывали с помощью DCM (50 мл). Полученное твердое вещество растирали в порошок с HCl (1 М водн. раствор, 90 мл), фильтровали, промывали с помощью H<sub>2</sub>O (15 мл) и высушивали под вакуумом с получением 6-бром-2-метил-7-(трифторметил)-1H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (5,95 г, 20,1 ммоль, выход 85%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=296,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 19А

6-Бром-1,2-диметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 6-Бром-1,2-диметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Карбонат калия (840,4 мг, 6,08 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 6-бром-2-метил-7-(трифторметил)-1H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (промежуточное

соединение 18А, 1,5 г, 5,07 ммоль) в DMF (50 мл) с последующим добавлением йодметан (0,35 мл, 5,57 ммоль) через 10 мин. Смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч., затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали ледяной водой (x 2) и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-20% EtOAc/DCM) с получением 6-бром-1,2-диметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (1,38 г, 4,45 ммоль, выход 88%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=310,0/311,9 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточные соединения 19В-19D**, перечисленные в **таблице 5** ниже, получали следуя процедуре, описанной выше для **промежуточного соединения 19А**, стадия 1, как указано далее.

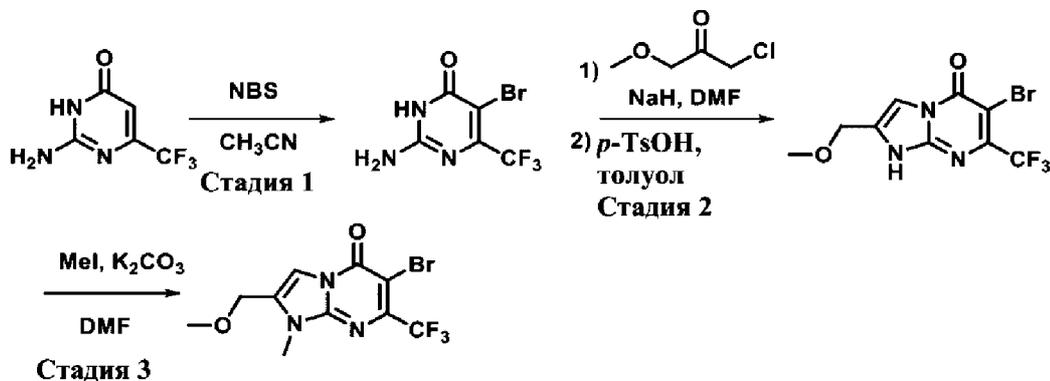
Таблица 5

№ пр. соед.	Химическая структура	Название	Масса/заряд LC/MS (ESI <sup>+</sup> )	Изменения условий	Реагент
19В		6-Бром-1-этил-2-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	324,0/ 325,9	к. т., 16 ч.	6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-1Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он ( <b>промежуточное соединение 18А</b> ) и йодэтан
19С		6-Бром-1-(2-метоксиэтил)-2-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	353,9/ 356,0	60°C, 24 ч.	6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-1Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он ( <b>промежуточное соединение 18А</b> ) и 1-бром-2-метоксиэтан
19D		6-Бром-2-метил-1-пропан-2-ил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	338,0/ 340,0	50°C, 6 ч.	6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-1Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он ( <b>промежуточное</b>

					соединение 18А) и 2-йодпропан
--	--	--	--	--	----------------------------------

Промежуточное соединение 20А

6-Бром-2-(метоксиметил)-1-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 2-Амино-5-бром-4-(трифторметил)-1Н-пиримидин-6-он

Раствор 2-амино-4-(трифторметил)-1Н-пиримидин-6-она (2,5 г, 13,96 ммоль) и N-бромсукцинимид (2,61 г, 14,66 ммоль) в MeCN (25 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой, насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщ. водн. раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-амино-5-бром-4-(трифторметил)-1Н-пиримидин-6-она (1,75 г, 6,78 ммоль, выход 49%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=258,0/260,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 6-Бром-2-(метоксиметил)-7-(трифторметил)-1Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 151 мг, 3,78 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-5-бром-4-(трифторметил)-1Н-пиримидин-6-она (750 мг, 2,91 ммоль) в безводном DMF (12 мл) с последующим добавлением 1-хлор-3-метоксипропан-2-она (463 мг, 3,78 ммоль, Enamine) через 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч., затем концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в толуоле (10 мл). Добавляли гидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (55 мг, 0,29 ммоль) и смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. смесь обрабатывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (C18, 3-45% MeCN/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 6-бром-2-(метоксиметил)-7-(трифторметил)-1Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (312 мг, 0,96 ммоль, выход 33%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=326,0/328,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. 6-Бром-2-(метоксиметил)-1-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной

для **промежуточного соединения 19А**, стадия 3, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 6-бром-2-(метоксиметил)-7-(трифторметил)-1Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=340,0/342,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 21А

6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия

1.

6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-1-(2-

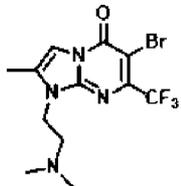
триметилсилилэтоксиметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 243 мг, 6,08 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 6-бром-2-метил-7-(трифторметил)-1Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**промежуточное соединение 18А**, 1,5 г, 5,07 ммоль) в безводном DMF (50,7 мл) при 0°C. Через 15 мин. при 0°C добавляли 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (1,17 мл, 6,59 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь обрабатывали с помощью насыщ. водн. раствора NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали ледяной водой и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-50% EtOAc/циклогексан) с получением 6-бром-2-метил-7-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (1,8 г, 4,22 ммоль, выход 83%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=426,0/428,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточные соединения 21В-21С**, перечисленные в **таблице 6**, получали следуя процедуре, описанной выше для **промежуточного соединения 21А**, стадия 1, как указано далее.

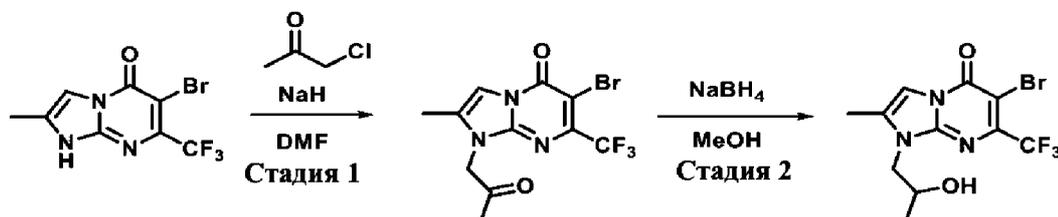
Таблица 6

№ пр. соед.	Химическая структура	Название	Масса/заряд LC/MS (ESI <sup>+</sup> )	Условия	Реагент
21В		6-Бром-1-(циклопропилметил)-2-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	350,0/ 352,0	80°C, 5 ч.	6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-1Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-

					5-он (промежуточное соединение <b>18A</b> ) и бромметилциклопропан
21C		6-Бром-1-[2-(диметиламино)этил]-2-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	367,2/ 369,2	80°C, 16 ч.	6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-1H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение <b>18A</b> ) и гидрохлорид 2-хлор-N, N-диметиламина

Промежуточное соединение 22A

6-Бром-1-(2-гидроксипропил)-2-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 6-Бром-2-метил-1-(2-оксопропил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **промежуточного соединения 21A**, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 6-бром-2-метил-7-(трифторметил)-1H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**промежуточное соединение 18A**) и 1-хлор-2-пропанола. LC/MS (ESI<sup>+</sup>)

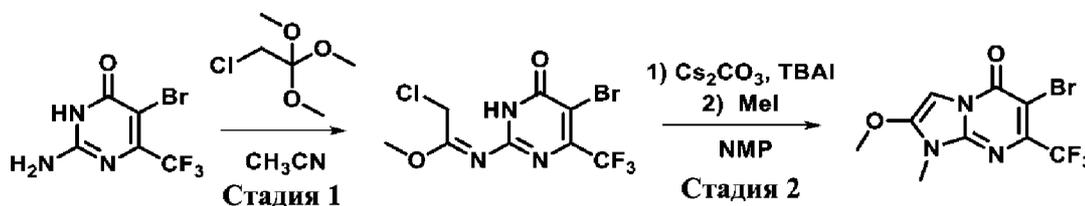
масса/заряд=352,0/354,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 6-Бром-1-(2-гидроксипропил)-2-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Добавляли NaBH<sub>4</sub> (10,7 мг, 0,28 ммоль) к раствору 6-бром-2-метил-1-(2-оксипропил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (100,0 мг, 0,280 ммоль) в метаноле (2,8 мл), охлажденному до 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x). Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/циклогексан) с получением 6-бром-1-(2-гидроксипропил)-2-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (67 мг, 0,19 ммоль, выход 67%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=354,0/356,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 23A

6-Бром-2-метокси-1-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. Метил-N-(5-бром-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-2-хлорацетимидат

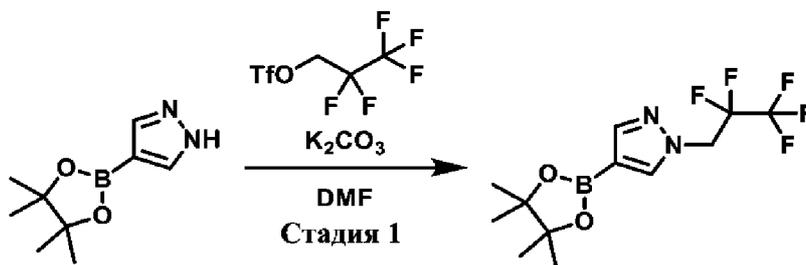
Смесь 2-амино-5-бром-4-(трифторметил)-1H-пиримидин-6-она (1 г, 3,88 ммоль) и 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтана (3,0 мл, 22,26 ммоль) в MeCN (10 мл) нагревали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. смесь выпаривали при пониженном давлении с получением метил-N-(5-бром-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-2-хлорацетимидата (1,35 г, 3,88 ммоль). Неочищенное вещество применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=348,0/350,0/351,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 6-Бром-2-метокси-1-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Неочищенный метил-N-(5-бром-6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-2-хлорацетимидат (1,35 г, 3,88 ммоль) суспендировали в NMP (13 мл) и добавляли йодид тетрабутиламмония (143,2 мг, 0,39 ммоль) и карбонат цезия (2,53 г, 7,75 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч., затем охлаждали до к. т. Добавляли MeI (0,27 мл, 4,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Смесь обрабатывали с помощью H<sub>2</sub>O и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x). Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-60% EtOAc/циклогексан) с получением 6-бром-2-метокси-1-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=326,0/328,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Промежуточное соединение 24А

1-(2,2,3,3,3-Пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол

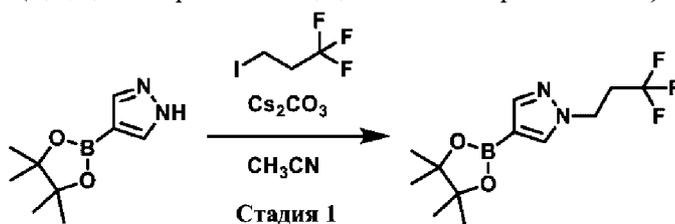


Стадия 1. 1-(2,2,3,3,3-Пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол

В повторно герметизируемый флакон загружали сложный пинаколовый эфир 4-пиразолбороновой кислоты (0,5 г, 2,6 ммоль), карбонат калия (0,7 г, 5 ммоль), DMF (3 мл) и 2,2,3,3,3-пентафторпропилтрифторметансульфонат (1,0 г, 3,5 ммоль, Matrix Scientific). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разделяли между водой и EtOAc. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и адсорбировали на слой силикагеля. Посредством очистки с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-60% EtOAc/гептан) получали 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (289 мг, 0,9 ммоль, выход 34%), который переносили на следующую стадию реакции без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,32 (s, 16H) 4,75 (t, J=14,10 Гц, 2H) 7,80 (s, 1H) 7,84 (s, 1H).

## Промежуточное соединение 25А

4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол



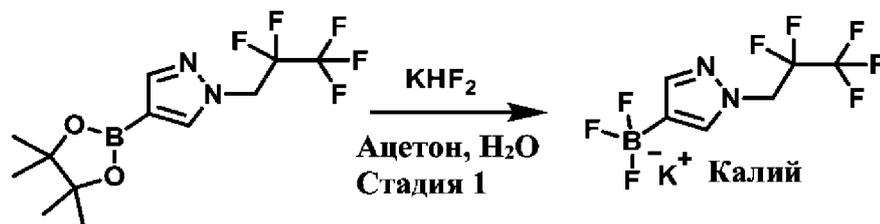
Стадия 1. 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол

В повторно герметизируемый флакон загружали сложный пинаколовый эфир 4-пиразолбороновой кислоты (500 мг, 2,6 ммоль), ацетонитрил (5 мл), карбонат цезия (1,7 г, 5,1 ммоль) и 1,1,1-трифтор-3-йодпропан (604 мкл, 5,15 ммоль, Oakwood). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали с EtOAc через слой целита. Фильтрат промывали солевым раствором и органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-60% EtOAc/гептан) с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(3,3,3-

трифторпропил)-1H-пиразола (137 мг, 0,47 ммоль, выход 18%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,32 (s, 13H) 2,74 (dt,  $J=10,37, 7,36$  Гц, 2H) 4,37 (t,  $J=7,36$  Гц, 2H) 7,71 (s, 1H) 7,81 (s, 1H).

Промежуточное соединение 26А

Трифтор-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]боргидрид калия

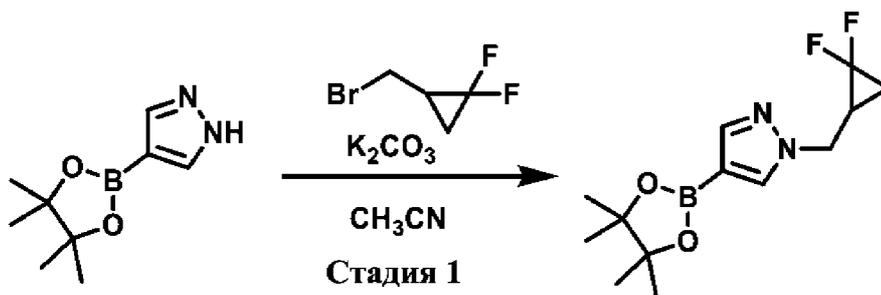


Стадия 1. Трифтор-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]боргидрид калия

Смесь 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (**промежуточное соединение 24А**, 1,0 г, 3,07 ммоль) и бифторид калия (0,79 г, 10,12 ммоль) в ацетоне (15 мл) и воде (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель выпаривали, остаток суспендировали в горячем ацетоне (25 мл) и фильтровали с удалением нерастворенных солей. Растворитель выпаривали, остаток повторно растворяли в горячем ацетоне, охлаждали до к. т. и оставляли отстояться в течение ночи. Кристаллизованный продукт собирали, промывали холодным ацетоном и высушивали под вакуумом с получением трифтор-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]боргидрида калия (270 мг, 0,88 ммоль, выход 29%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4,98 (t,  $J=15,30$  Гц, 2H), 7,03-7,33 (m, 2H).

Промежуточное соединение 27А

1-[(2,2-Дифторциклопропил)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол



Стадия 1. 1-[(2,2-Дифторциклопропил)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол

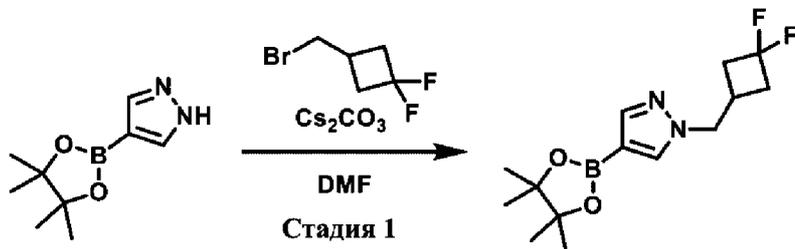
В повторно герметизируемый флакон загружали сложный пинаколовый эфир 4-пиразолбороновой кислоты (1 г, 5,15 ммоль), карбонат калия (1,42 г, 10,3 ммоль), ацетонитрил (20 мл) и 2-(бромметил)-1,1-дифторциклопропан (1,06 г, 6,18 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 4 ч., затем охлаждали до к. т. и фильтровали, промывали с помощью  $\text{MeCN}$ . Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 0-50%  $\text{EtOAc}$ /циклогексан) с получением

1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)пиразола (460 мг, 1,62 ммоль, выход 31%) в виде бесцветного масла. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=285,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 28А

1-[(3,3-Дифторциклобутил)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол

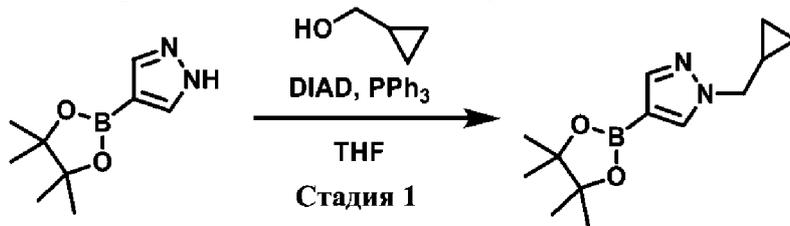


Стадия 1. 1-[(3,3-Дифторциклобутил)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол

Раствор 3-(бромметил)-1,1-дифторциклобутана (195 мг, 1,05 ммоль) в DMF (0,6 мл) добавляли к перемешиваемой суспензии сложного пинаколового эфира 4-пиразолбороновой кислоты (200 мг, 1,03 ммоль) и карбоната цезия (537 мг, 1,65 ммоль) в DMF (1,4 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч., затем фильтровали, промывали с помощью EtOAc. Фильтрат промывали солевым раствором (2 х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (270 мг, 0,9 ммоль, выход 88%) в виде бесцветного масла. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=299,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 29А

1-(Циклопропилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол



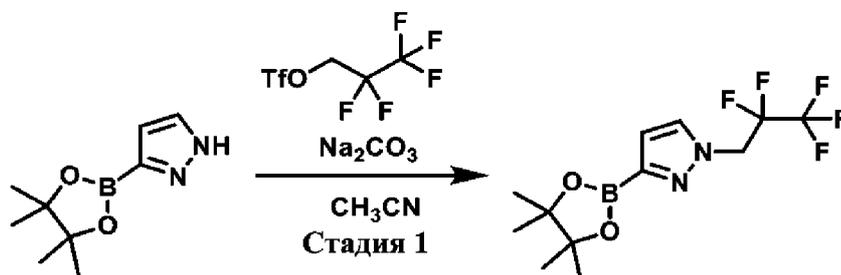
Стадия 1. 1-(Циклопропилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол

Циклопропанметанол (0,89 г, 12,37 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору сложного пинаколового эфира 4-пиразолбороновой кислоты (2,0 г, 10,31 ммоль), трифенилфосфин (2,7 г, 10,31 ммоль) и DIAD (2,0 мл, 10,31 ммоль) в THF (30 мл) в атмосфере азота при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали в течение 24 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли циклогексан и полученный осадок отфильтровывали. Фильтрат выпаривали и неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-50% EtOAc/циклогексан) с получением 1-(циклопропилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (1,78 г, 7,17 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого

вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=249,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 30A

1-(2,2,3,3,3-Пентафторпропил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол

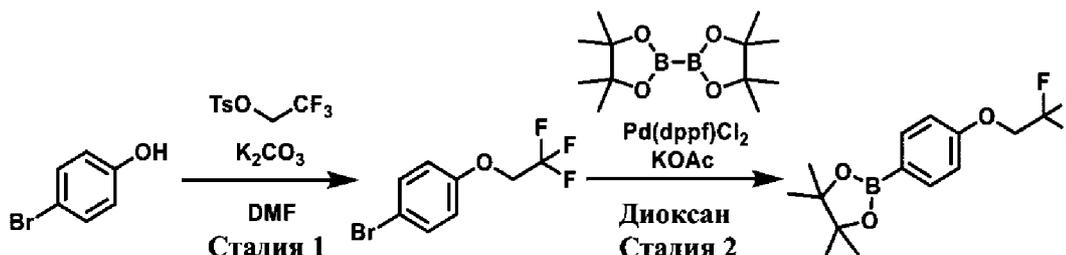


Стадия 1. 1. 1-(2,2,3,3,3-Пентафторпропил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол

В повторно герметизируемый флакон загружали 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,0 г, 5,15 ммоль), карбонат натрия (1,09 г, 10,31 ммоль), MeCN (5 мл) и 2,2,3,3,3-пентафторпропилтрифторметансульфонат (1,32 мл, 7,99 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 20 ч., затем охлаждали до к. т. и разделяли между водой и EtOAc. Органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (1 г, 3,07 ммоль, выход 60%), который переносили на следующую стадию реакции без дополнительной очистки. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=327,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 31A

4,4,5,5-Тетраметил-2-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-1,3,2-диоксаборолан



Стадия 1. 1-Бром-4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)бензол

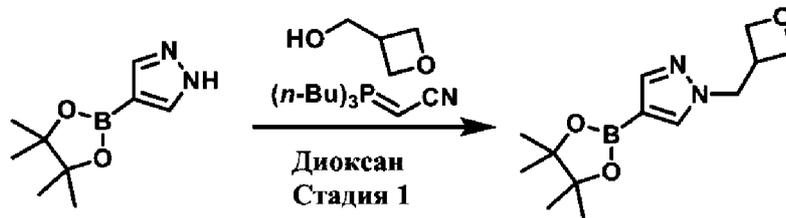
2,2,2-Трифторэтиловый сложный эфир 4-метилбензолсульфоновой кислоты (14,7 г, 57,9 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 4-бромфенола (10 г, 57,8 ммоль) и карбоната калия (39,9 г, 289 ммоль) в DMF (80 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. смесь разделяли между водой и EtOAc. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 50% EtOAc/циклогексан) получали 1-бром-4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)бензола (10,9 г, 42,73 ммоль, выход 74%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,78 (q, J=8,88 Гц, 2H), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 2H).

Стадия 2. 4,4,5,5-Тетраметил-2-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолан

Смесь 1-бром-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензола (5,0 г, 19,61 ммоль), бис(пинаколато)дибора (5,48 г, 21,57 ммоль), ацетата калия (5,77 г, 58,82 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (719 мг, 0,98 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) продували азотом в течение 5 мин., затем нагревали при 110°C в течение 4 ч. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали с EtOAc через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-3% EtOAc/циклогексан) с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолана (2,76 г, 9,13 ммоль, выход 47%) в виде бесцветного масла. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=303,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 32A

1-(Оксетан-3-илметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол



Стадия 1. 1-(Оксетан-3-илметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол

Во флакон для микроволновой обработки загружали 4-пиразолбороновая кислота сложный пинаколовый эфир (194 мг, 1 ммоль), оксетан-3-илметанол (88 мг, 1 ммоль), 2-трибутилфосфоанилиденацетонитрил (0,52 мл, 2 ммоль) и 1,4-диоксан (3 мл). Полученную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при 150°C в течение 45 мин. После охлаждения до к. т. смесь разделяли между водой и EtOAc. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 50-90% EtOAc/циклогексан) с получением 1-(оксетан-3-илметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (270 мг, 1 ммоль, выход 100%) в виде коричневого масла. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=265,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 33A

Триметил-[2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]метокси]этил]силан

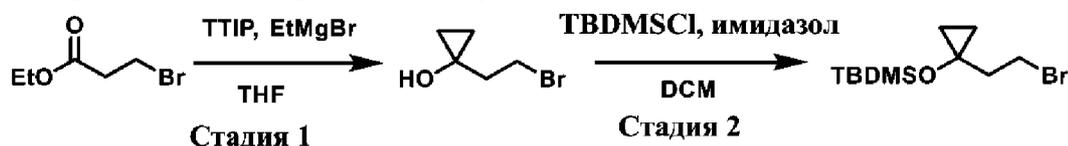


Стадия 1. Триметил-[2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]метокси]этил]силан

Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 309 мг, 7,73 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору сложного пинаколового эфира 4-пиразолбороновой кислоты (1 г, 5,15 ммоль) в безводном DMF (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин., затем при к. т. в течение 30 мин. Смесь снова нагревали до 0°C и добавляли 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (1,19 мл, 6,7 ммоль). Обеспечивали достижение реакционной смеси к. т. и перемешивали в течение 4 ч., затем выливали в насыщ. водн. раствор NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (2 х). Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-20% EtOAc/циклогексан) с получением триметил-[2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]метокси]этил]силана (830 мг, 2,56 ммоль, выход 50%) в виде бесцветного масла. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=325,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 34А

[1-(2-Бромэтил)циклопропил]окси-трет-бутилдиметилсилан



Стадия 1. 1-(2-Бромэтил)циклопропан-1-ол

Изопропоксид титана(IV) (3,14 г, 11,05 ммоль) добавляли к раствору сложного этилового эфира 3-бромпропановой кислоты (2,0 г, 11,05 ммоль) в безводном THF (40 мл). Смесь охлаждали до -5°C, затем добавляли по каплям бромид этилмагния (1 М раствор в THF, 24,3 мл, 24,31 ммоль) в течение периода 2 ч., температуру поддерживали на уровне ниже 4°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-50% EtOAc/циклогексан) с получением 1-(2-бромэтил)циклопропан-1-ола (417 мг, 2,53 ммоль, выход 23%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,61-0,53 (m, 2H), 0,88-0,81 (m, 2H), 1,99 (s, 1H), 2,15 (tt, J=7,1, 0,6 Гц, 2H), 3,65 (t, J=7,2 Гц, 2H).

Стадия 2. [1-(2-Бромэтил)циклопропил]окси-трет-бутилдиметилсилан

Трет-бутил-хлордиметилсилан (685,5 мг, 4,55 ммоль) добавляли порциями к смеси 1-(2-бромэтил)циклопропан-1-ола (417 мг, 2,53 ммоль) и имидазола (344,0 мг, 5,05 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем разделяли между водой и DCM. Фазы разделяли и органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 100% циклогексан) с получением [1-(2-бромэтил)циклопропил]окси-трет-бутилдиметилсилана (536 мг, 1,92 ммоль, выход 76%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,12 (s, 6H), 0,54-0,48 (m, 2H), 0,80-

0,73 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 2,06 (ddt, J=8,1, 7,5, 0,7 Гц, 2H), 3,63-3,55 (m, 2H).

Синтез примеров

Способ 1

Пример 1. 6-[1-(2,2,3,3,3-Пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-5-он



Стадия 1. 6-[1-(2,2,3,3,3-Пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-5-он

Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-бром-7-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-5-он (**промежуточное соединение 1A**, 100 мг, 0,33 ммоль), 1,4-диоксан (5,5 мл), воду (0,55 мл), карбонат цезия (274 мг, 0,84 ммоль), 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (**промежуточное соединение 24A**, 142 мг, 0,43 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (27 мг, 0,07 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (31 мг, 0,033 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 мин., затем нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 20-100% EtOAc/циклогексан) с получением 6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-5-она (95 мг, 0,23 ммоль, выход 68%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=419,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,12 (d, J=5,04 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (d, J=4,82 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,27 (t, J=15,02 Гц, 2H).

Пример 2. 2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-5-он



Стадия 1. 2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-5-он

Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-бром-2-метил-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-5-он (**промежуточное соединение**

**3А**, 1,63 г, 5,19 ммоль), 1,4-диоксан (15 мл), воду (3 мл), карбонат цезия (4,25 г, 12,97 ммоль), 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (**промежуточное соединение 24А**, 3,38 г, 10,37 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (639 мг, 1,56 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (475 мг, 0,52 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 мин., затем нагревали при 90°C в течение 5 ч. После охлаждения до к. т. реакцию концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (С18, 3-80% MeCN/0,1% муравьиная кислота в воде, за которым следует SiO<sub>2</sub>, 10-90% EtOAc/циклогексан) с получением 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (1,10 г, 2,55 ммоль, выход 49%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=434,17 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,77 (s, 3H), 5,29 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,66 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

В качестве альтернативы, пример 2 может быть получен следующим образом.

Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-бром-2-метил-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (**промежуточное соединение 3А**, 105 мг, 0,33 ммоль), 1,4-диоксан (0,8 мл), воду (0,2 мл), карбонат цезия (329 мг, 1,00 ммоль), 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (**промежуточное соединение 24А**, 171 мг, 0,52 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (34 мг, 0,04 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 мин., затем нагревали при 110°C в течение 50 мин. После охлаждения до к. т. смесь разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 50-100% EtOAc/циклогексан) с получением 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (108 мг, 0,25 ммоль, выход 75%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=434,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,77 (s, 3H), 5,29 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,66 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

Пример 3. 1-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,2Н,3Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион

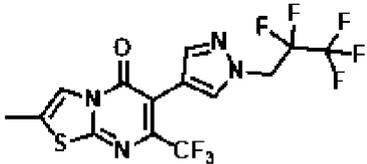


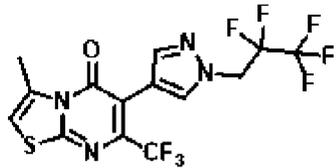
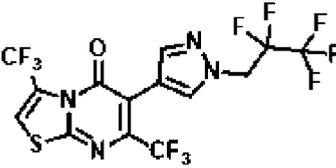
Стадия 1. 1-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,2Н,3Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион

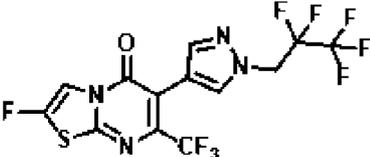
Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-бром-1-метил-7-(трифторметил)-3H-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион (**промежуточное соединение 15A**, 1,12 г, 3,34 ммоль), 1,4-диоксан (35 мл), воду (3,5 мл), карбонат цезия (2,74 г, 8,35 ммоль), 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (**промежуточное соединение 24A**, 2,18 г, 6,68 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (274 мг, 0,67 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (306 мг, 0,33 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 мин., затем нагревали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали с EtOAc через слой целита. Фильтрат промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-50% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 0-70% ацетонитрил/вода) с получением 1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,2H,3H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-диона (445 мг, 1,03 ммоль, выход 31%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=432,7 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,12 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 5,27 (t, J=14,96 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,00 (s, 1H).

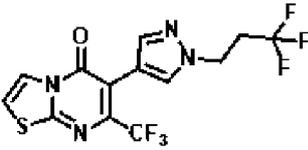
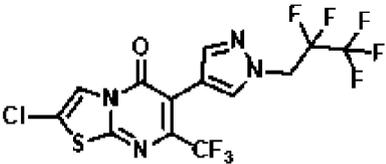
**Примеры 4-36**, перечисленные в **таблице 7** ниже, получали следуя процедуре, описанной выше в способе 1, стадия 1, как указано далее.

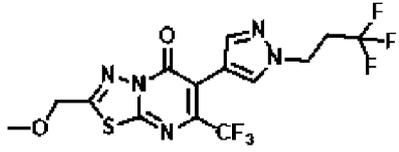
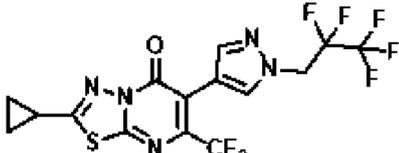
Таблица 7

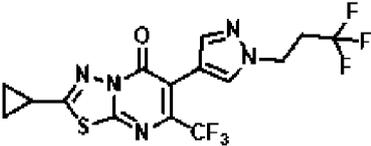
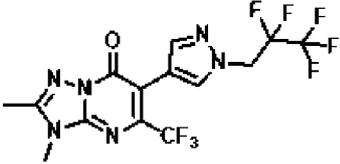
№ при м.	Химическая структура	Название	Изменения условий	Реагент
4		2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Нагревание при 90°C в течение 4 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , Cy/DCM/EtOAc 6:2:2)	6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 1B) и 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

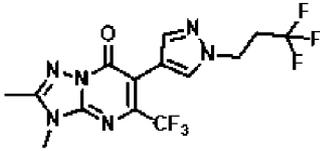
				диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 24A)
5		3-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Нагревани е при 90°C в течение 2 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , 10-50% EtOAc/Cy)	6-Бром-3-метил-7-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 1С) и 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 24А)
6		6-[1-(2,2,3,3,3-Пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-3,7-бис(трифторметил)-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Нагревани е при 90°C в течение 2 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , 0-20%	6-Бром-3,7-бис(трифторметил)-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 1D) и 1-(2,2,3,3,3-

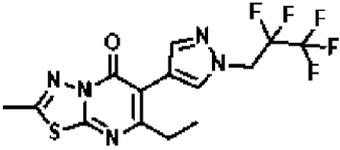
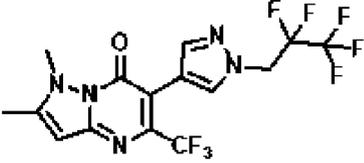
			EtOAc/Cy)	пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 24A)
7		2-Фтор-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Нагревание при 90°C в течение 4 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , 0-50% EtOAc/Cy)	6-Бром-2-фтор-7-(трифторметил)-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 1E) и 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 24A)

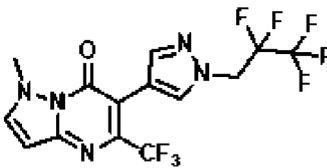
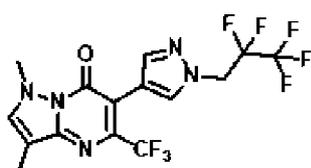
8		<p>7- (Трифторметил)- 6-[1-(3,3,3- трифторпропил)- 1Н-пиразол-4-ил]- 5Н- [1,3]тиазоло[3,2- а]пиримидин-5-он</p>	<p>Нагревани е при 90°C в течение 6 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO<sub>2</sub>, 0- 80% EtOAc/Cy)</p>	<p>6-Бром-7- (трифторметил) - [1,3]тиазоло[3,2 -а]пиримидин- 5-он (промежуточно е соединение 1А) и 4-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)-1-(3,3,3- трифторпропил )пиразол (промежуточно е соединение 25А)</p>
9		<p>2-Хлор-6-[1- (2,2,3,3,3- пентафторпропил) -1Н-пиразол-4- ил]-7- (трифторметил)- 5Н- [1,3]тиазоло[3,2- а]пиримидин-5-он</p>	<p>Нагревани е при 90°C в течение 3 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO<sub>2</sub>, 0- 50% EtOAc/Cy, за которым следует HPLC с RP, 40- 100% MeCN/0,1</p>	<p>6-Бром-2-хлор- 7- (трифторметил) - [1,3]тиазоло[3,2 -а]пиримидин- 5-он (промежуточно е соединение 1F) и 1- (2,2,3,3,3- пентафторпроп ил)-4-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)пиразол</p>

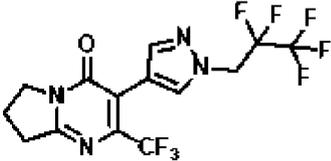
			% HCOOH в H <sub>2</sub> O)	(промежуточно е соединение 24A)
10		2-(Метоксиметил)- 7-(трифторметил)- 6-[1-(3,3,3- трифторпропил)- 1H-пиразол-4-ил]- 5H- [1,3,4]тиадиазоло[ 3,2-а]пиримидин- 5-он	Нагревани е при 90°C в течение 2 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO <sub>2</sub> , 30- 50% EtOAc/Cy)	6-Бром-2- (метоксиметил) -7- (трифторметил) - [1,3,4]тиадиазо ло[3,2- а]пиримидин-5- он (промежуточно е соединение 2A) и 4-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)-1-(3,3,3- трифторпропил )пиразол (промежуточно е соединение 25A)
11		2-Циклопропил-6- [1-(2,2,3,3,3- пентафторпропил) -1H-пиразол-4- ил]-7- (трифторметил)- 5H- [1,3,4]тиадиазоло[ 3,2-а]пиримидин- 5-он	Нагревани е при 90°C в течение 1 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO <sub>2</sub> , 5- 80% EtOAc/Cy)	6-Бром-2- циклопропил-7- (трифторметил) - [1,3,4]тиадиазо ло[3,2- а]пиримидин-5- он (промежуточно е соединение 1L) и 1-

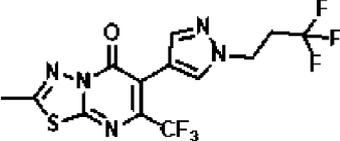
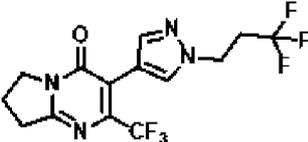
				(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 24A)
12		2-Циклопропил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Нагревание при 90°C в течение 1 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , 5-80% EtOAc/Cy)	6-Бром-2-циклопропил-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 1L) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол (промежуточное соединение 25A)
13		2,3-Диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Нагревание при 90°C в течение 9 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , 5-80% EtOAc/Cy)	6-Бром-2,3-диметил-5-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-b]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 25B)

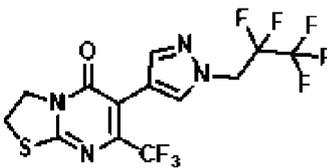
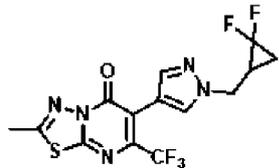
		(трифторметил)- 3Н,7Н- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]пиримидин-7- он	флэш- хроматогр афии (SiO <sub>2</sub> , 30- 100% EtOAc/Cy, за которым следует C18, 5-50% MeCN/0,1 % HCOOH в H <sub>2</sub> O)	1,5- а]пиримидин-7- он (промежуточно е соединение 5В) и 1- (2,2,3,3,3- пентафторпроп ил)-4-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)пиразол (промежуточно е соединение 24А)
14		2,3-Диметил-5- (трифторметил)-6- [1-(3,3,3- трифторпропил)- 1Н-пиразол-4-ил]- 3Н,7Н- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]пиримидин-7- он	Нагревани е при 90°С в течение 24 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (C18, 5-50% MeCN/0,1 % HCOOH в H <sub>2</sub> O, за которым следует SiO <sub>2</sub> , 0-5% MeOH/DC М)	6-Бром-2,3- диметил-5- (трифторметил) - [1,2,4]триазоло[ 1,5- а]пиримидин-7- он (промежуточно е соединение 5В) и 4-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)-1-(3,3,3- трифторпропил )пиразол (промежуточно е соединение

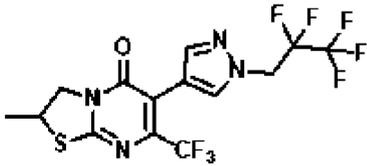
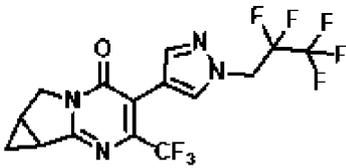
				25A)
15		7-Этил-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Нагревание при 90°C в течение 1 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (C18, 5-100% MeCN/0,1% HCOOH в H <sub>2</sub> O, за которым следует SiO <sub>2</sub> , 5-80% EtOAc/Cy)	6-Бром-7-этил-2-метил-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 1M) и 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 24A)
16		1,2-Диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)-1Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он	Нагревание при 80°C в течение 5 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , 0-80% EtOAc/Cy,	6-Бром-1,2-диметил-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он (промежуточное соединение 1G) и 1-(2,2,3,3,3-пентафторпроп

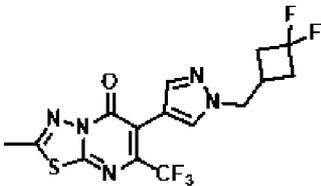
			за которым следует C18, 0-50% MeCN/H <sub>2</sub> O )	ил)-4-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)пиразол (промежуточно е соединение 24А)
17		1-Метил-6-[1- (2,2,3,3,3- пентафторпропил) -1Н-пиразол-4- ил]-5- (трифторметил)- 1Н,7Н- пиразоло[1,5- а]пиримидин-7-он	Нагревани е при 80°C в течение 5 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии [SiO <sub>2</sub> , 0- 100% (10% MeOH в EtOAc)/Су ]	6-Бром-1- метил-5- (трифторметил) пиразоло[1,5- а]пиримидин-7- он (промежуточно е соединение 1Н) и 1- (2,2,3,3,3- пентафторпроп ил)-4-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)пиразол (промежуточно е соединение 24А)
18		1,3-Диметил-6-[1- (2,2,3,3,3- пентафторпропил) -1Н-пиразол-4- ил]-5- (трифторметил)- 1Н,7Н- пиразоло[1,5-	Нагревани е при 80°C в течение 6 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии	6-Бром-1,3- диметил-5- (трифторметил) пиразоло[1,5- а]пиримидин-7- он (промежуточно е соединение

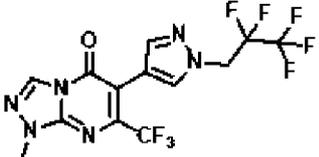
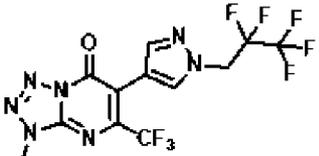
		а]пиримидин-7-он	[SiO <sub>2</sub> , 0-100% (10% MeOH in EtOAc)/Cy, за которым следует C18, 0-70% MeCN/H <sub>2</sub> O )]	1I) и 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 24A)
19		3-[1-(2,2,3,3,3-Пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-(трифторметил)-4Н,6Н,7Н,8Н-пирроло[1,2-а]пиримидин-4-он	Нагревание при 90°С в течение 3 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (С18, 0-60% MeCN/0,1% HCOOH в H <sub>2</sub> O, за которым следует SiO <sub>2</sub> , 0-40% EtOAc/Cy)	3-Бром-2-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пирроло[1,2-а]пиримидин-4-он (промежуточное соединение 6A) и 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 24A)

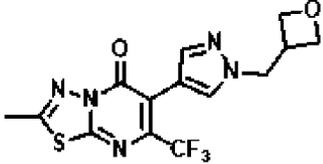
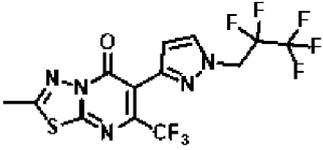
20		<p>2-Метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он</p>	<p>Нагревание при 90°C в течение 5 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 10-90% EtOAc/Cu, за которым следует C18, 5-100% MeCN/0,1% HCOOH в H<sub>2</sub>O)</p>	<p>6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 3А) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол (промежуточное соединение 25А)</p>
21		<p>2-(Трифторметил)-3-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-4Н,6Н,7Н,8Н-пирроло[1,2-а]пиримидин-4-он</p>	<p>Нагревание при 90°C в течение 7 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (C18, 5-50% MeCN/0,1% HCOOH в H<sub>2</sub>O, за которым следует SiO<sub>2</sub>, 0-</p>	<p>3-Бром-2-(трифторметил)-7,8-дигидро-6Н-пирроло[1,2-а]пиримидин-4-он (промежуточное соединение 6А) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил</p>

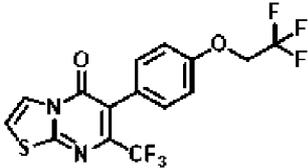
			50% EtOAc/Cy)	)пиразол (промежуточно е соединение 25A)
22		6-[1-(2,2,3,3,3- Пентафторпропил )-1H-пиразол-4- ил]-7- (трифторметил)- 2H,3H,5H- [1,3]тиазоло[3,2- а]пиримидин-5-он	Нагревани е при 80°C в течение 5 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO <sub>2</sub> , 0- 80% EtOAc/Cy)	6-Бром-7- (трифторметил) -2,3-дигидро- [1,3]тиазоло[3,2 -а]пиримидин- 5-он (промежуточно е соединение 11A) и 1- (2,2,3,3,3- пентафторпроп ил)-4-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)пиразол (промежуточно е соединение 24A)
23		6-{1-[(2,2- Дифторциклопроп ил)метил]-1H- пиразол-4-ил}-2- метил-7- (трифторметил)- 5H- [1,3,4]тиадиазоло[ 3,2-а]пиримидин- 5-он	Нагревани е при 90°C в течение 4 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO <sub>2</sub> , 20% Cy в EtOAc)	6-Бром-2- метил-7- (трифторметил) - [1,3,4]тиадиазо ло[3,2- а]пиримидин-5- он (промежуточно е соединение 3A) и 1-[(2,2-

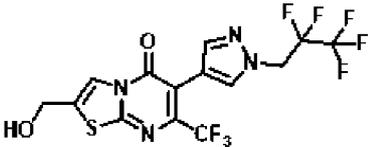
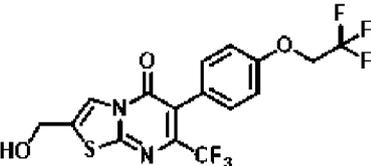
				дифторциклопропил)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 27A)
24		2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-2Н,3Н,5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Нагревание при 85°C в течение 3 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , 0-100% (10% MeOH в EtOAc)/Cu)	6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-2,3-дигидро-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 8A) и 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 24A)
25		8-[1-(2,2,3,3,3-Пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-9-(трифторметил)-	Нагревание при 90°C в течение 3 ч. Очистка с помощью	3-Бром-2-(трифторметил)-6,6а,7,7а-тетрагидроциклопропа[1,2]пир

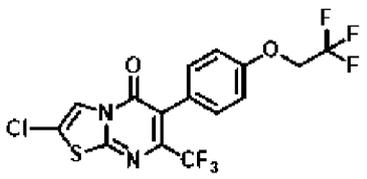
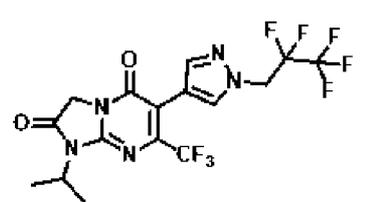
		6,10- диазатрицикло[4.4 .0.0 <sup>2,4</sup> ]дека- 1(10),8-диен-7-он	флэш- хроматогр афии (SiO <sub>2</sub> , 0- 50% EtOAc/Cy, за которым следует C18, 5-60% MeCN/H <sub>2</sub> O )	роло[4,5- а]пиримидин-4- он (промежуточно е соединение 7А) и 1- (2,2,3,3,3- пентафторпроп ил)-4-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)пиразол (промежуточно е соединение 24А)
26		6-{1-[(3,3- Дифторциклобути л)метил]-1H- пиразол-4-ил}-2- метил-7- (трифторметил)- 5H- [1,3,4]тиадиазоло[ 3,2-а]пиримидин- 5-он	Нагревани е при 90°C в течение 24 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (C18, 5-80% MeCN/0,1 % HCOOH в H <sub>2</sub> O, за которым следует SiO <sub>2</sub> , 20% Cy в EtOAc)	6-Бром-2- метил-7- (трифторметил) - [1,3,4]тиадиазо ло[3,2- а]пиримидин-5- он (промежуточно е соединение 3А) и 1-[(3,3- дифторциклобу тил)метил]-4- (4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)пиразол (промежуточно

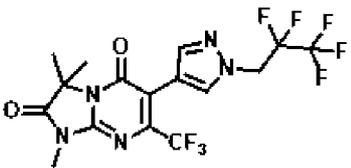
				е соединение 28А)
27		<p>1-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-он</p>	<p>Нагревани е при 85°C в течение 1 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO<sub>2</sub>, 0- 80% EtOAc/Cy)</p>	<p>6-Бром-1- метил-7- (трифторметил) - [1,2,4]триазоло[ 4,3- а]пиримидин-5- он (промежуточно е соединение 1J) и 1- (2,2,3,3,3- пентафторпроп ил)-4-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)пиразол (промежуточно е соединение 24А)</p>
28		<p>3-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)-3Н,7Н-[1,2,3,4]тетразоло[1,5-а]пиримидин-7-он</p>	<p>Нагревани е при 85°C в течение 3 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO<sub>2</sub>, 0- 50%</p>	<p>6-Бром-3- метил-5- (трифторметил) тетразоло[1,5- а]пиримидин-7- он (промежуточно е соединение 1К) и 1- (2,2,3,3,3-</p>

			EtOAc/Cy)	пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 24А)
29		2-Метил-6-{1-[(оксетан-3-ил)метил]-1H-пиразол-4-ил}-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Нагревание при 90°C в течение 3 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (C18, 5-60% MeCN/0,1% HCOOH в H <sub>2</sub> O, за которым следует SiO <sub>2</sub> , 0-5% MeOH/DCM)	6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 3А) и 1-(оксетан-3-илметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 32А)
30		2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-3-ил]-7-	Нагревание при 90°C в течение 2 ч. Очистка с помощью	6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазо

		(трифторметил)- 5Н- [1,3,4]тиадиазоло[ 3,2-а]пиримидин- 5-он	флэш- хроматогр афии (SiO <sub>2</sub> , 30- 80% EtOAc/Cy)	ло[3,2- а]пиримидин-5- он (промежуточно е соединение 3А) и 1- (2,2,3,3,3- пентафторпроп ил)-3-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)пиразол (промежуточно е соединение 30А)
31		6-[4-(2,2,2- Трифторэтокси)фе нил]-7- (трифторметил)- 5Н- [1,3]тиазоло[3,2- а]пиримидин-5-он	Нагревани е при 90°С в течение 3 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO <sub>2</sub> , 20- 80% EtOAc/Cy, за которым следует С18, 40- 80% MeCN/0,1 % HCOOH в H <sub>2</sub> O)	6-Бром-7- (трифторметил) - [1,3]тиазоло[3,2 -а]пиримидин- 5-он (промежуточно е соединение 1А) и 4,4,5,5- тетраметил-2- [4-(2,2,2- трифторэтокси) фенил]-1,3,2- диоксаборолан (промежуточно е соединение 31А)

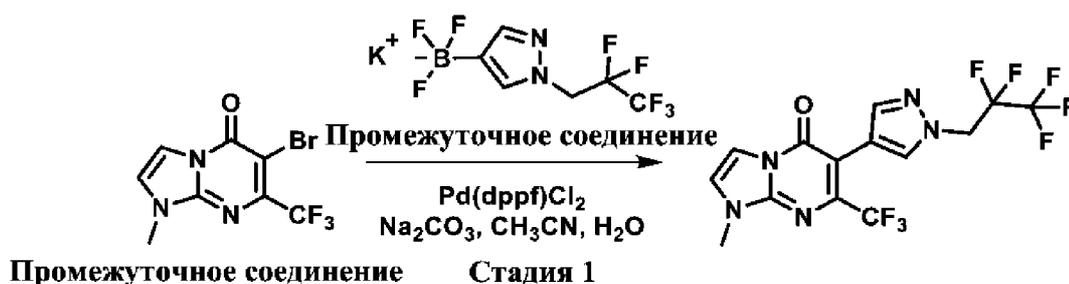
32		<p>2- (Гидроксиметил)- 6-[1-(2,2,3,3,3- пентафторпропил) -1Н-пиразол-4- ил]-7- (трифторметил)- 5Н- [1,3]тиазоло[3,2- а]пиримидин-5-он</p>	<p>Нагревани е при 90°C в течение 2 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO<sub>2</sub>, 20- 80% EtOAc/Cy)</p>	<p>6-Бром-2- (гидроксиметил )-7- (трифторметил) - [1,3]тиазоло[3,2 -а]пиримидин- 5-он (промежуточно е соединение 4В) и 1- (2,2,3,3,3- пентафторпроп ил)-4-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)пиразол (промежуточно е соединение 24А)</p>
33		<p>2- (Гидроксиметил)- 6-[4-(2,2,2- трифторэтокси)фе нил]-7- (трифторметил)- 5Н- [1,3]тиазоло[3,2- а]пиримидин-5-он</p>	<p>Нагревани е при 90°C в течение 2 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO<sub>2</sub>, 20- 100% EtOAc/Cy, за которым следует C18, 0-</p>	<p>6-Бром-2- (гидроксиметил )-7- (трифторметил) - [1,3]тиазоло[3,2 -а]пиримидин- 5-он (промежуточно е соединение 4В) и 4,4,5,5- тетраметил-2- [4-(2,2,2- трифторэтокси)</p>

			100% MeCN/0,1 % HCOOH в H <sub>2</sub> O)	фенил]-1,3,2- диоксаборолан (промежуточно е соединение 31A)
34		2-Хлор-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Нагревани е при 90°C в течение 3 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO <sub>2</sub> , 0- 50% EtOAc/Cy, за которым следует C18, 0-80% MeCN/0,1 % HCOOH в H <sub>2</sub> O)	6-Бром-2-хлор- 7- (трифторметил) - [1,3]тиазоло[3,2 -а]пиримидин- 5-он (промежуточно е соединение 1F) и 4,4,5,5- тетраметил-2- [4-(2,2,2- трифторэтокси) фенил]-1,3,2- диоксаборолан (промежуточно е соединение 31A)
35		6-[1-(2,2,3,3,3-Пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(пропан-2-ил)-7-(трифторметил)-1Н,2Н,3Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион	Нагревани е при 80°C в течение 6 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO <sub>2</sub> , 0- 60% EtOAc/Cy,	6-Бром-1- пропан-2-ил-7- (трифторметил) -3Н- имидазо[1,2- а]пиримидин- 2,5-дион (промежуточно е соединение 16A) и 1- (2,2,3,3,3-

			за которым следует C18, 0-70% MeCN/H <sub>2</sub> O )	пентафторпроп ил)-4-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)пиразол (промежуточно е соединение 24А)
36		1,3,3-Триметил-6- [1-(2,2,3,3,3- пентафторпропил) -1Н-пиразол-4- ил]-7- (трифторметил)- 1Н,2Н,3Н,5Н- имидазо[1,2- а]пиримидин-2,5- дион	Нагревани е при 80°С в течение 16 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO <sub>2</sub> , 0- 50% EtOAc/Cy)	6-Бром-1,3,3- триметил-7- (трифторметил) имидазо[1,2- а]пиримидин- 2,5-дион (промежуточно е соединение 17А) и 1- (2,2,3,3,3- пентафторпроп ил)-4-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)пиразол (промежуточно е соединение 24А)

Способ 2

Пример 37. 1-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



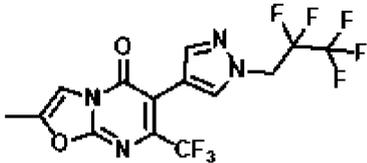
Стадия 1. 1-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Во флакон для микроволновой обработки загружали 6-бром-1-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (**промежуточное соединение 10А**, 50 мг, 0,17 ммоль), MeCN (2,3 мл), карбонат натрия (1 М раствор в воде, 0,42 мл, 0,42 ммоль), трифтор-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]боргидрид калия (**промежуточное соединение 26А**, 77,50 мг, 0,25 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (12,40 мг, 0,02 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 мин., затем подвергали воздействию микроволнового излучения при 120°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с EtOAc через слой целита. Фильтрат промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 0-70% MeCN в воде) с получением 1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**42 мг, 0,10 ммоль, выход 44%**) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=**416,4** [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,74 (s, 3H), 5,24 (t, J=14,96 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,78-7,83 (m, 1H), 7,88 (s, 1H).

**Примеры 38-39**, перечисленные в **таблице 8** ниже, получали следуя процедуре, описанной выше в способе 2, Стадия 1, как указано далее.

Таблица 8

№ при м.	Химическая структура	Название	Изменения условий	Реагенты
38		3-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)-3H,7H-[1,2,4]триазоло[1,	Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , 2-5% MeOH/DC	6-Бром-3-метил-5-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он

		5-а]пиримидин-7-он	М, за которым следует HPLC с RP, 3-100% 0,1% HCOOH в MeCN/0,1% HCOOH в H <sub>2</sub> O)	<b>(промежуточное соединение 5А)</b> и трифтор-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]боргидрид калия <b>(промежуточное соединение 26А)</b>
39		2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3]оксазоло[3,2-а]пиримидин-5-он	Нагревание при 120°C в течение 1 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , 30-60% EtOAc/Cy)	6-Бром-2-метил-7-(трифторметил)- - [1,3]оксазоло[3,2-а]пиримидин-5-он <b>(промежуточное соединение 12А)</b> и трифтор-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]боргидрид калия <b>(промежуточное соединение 26А)</b>

Способ 3

Пример 40. 2-Метил-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 2-Метил-6-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-бром-2-метил-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (**промежуточное соединение 3А**, 200 мг, 0,64 ммоль), 1,4-диоксан (1,8 мл), воду (0,36 мл), карбонат цезия (622 мг, 1,91 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)]-1,3,2-диоксаборолан (**промежуточное соединение 31А**, 385 мг, 1,27 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (70 мг, 0,10 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 мин., затем нагревали при 95°C в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с EtOAc через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 0-50% ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 2-метил-6-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (140 мг, 0,34 ммоль, выход 54%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=410,0 [M+H]<sup>+</sup>. **1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ 2,77 (s, 3H), 4,82 (q, J=8,9 Гц, 2H), 7,13 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,8 Гц, 2H).

Способ 4

Пример 41. 7-Этоксифенил-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 7-Этоксифенил-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-бром-7-этоксифенил-2-метил-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (**промежуточное соединение 9А**, 40,0 мг, 0,140 ммоль), 1,4-диоксан (1,4 мл), воду (0,28 мл), карбонат цезия (135 мг, 0,41 ммоль), 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (**промежуточное соединение 24А**, 89,91 мг, 0,280 ммоль) и бис(ди-*трет*-бутил(4-

диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (9,8 мг, 0,01 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 мин., затем нагревали при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с EtOAc через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии (C18, 0-50% ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 7-этоксипиридина-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (21 мг, 0,051 ммоль, выход 37%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=**410,4** [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,42 (t, J=7,0 Гц, 3H), 2,73 (s, 3H), 4,50 (q, J=7,0 Гц, 2H), 5,28 (t, J=15,1 Гц, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).

Способ 5

Пример 42. 2-(Метоксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

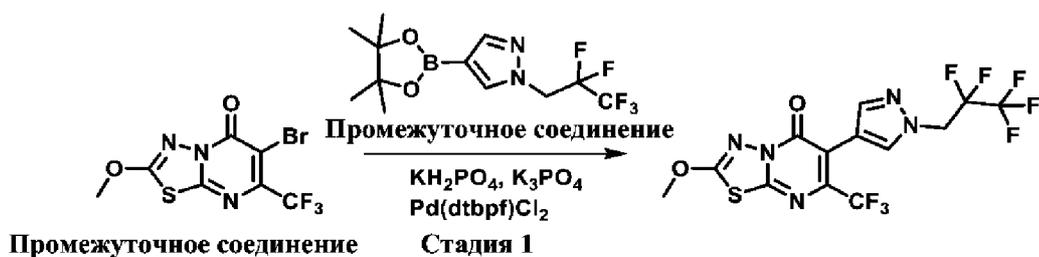


Стадия 1. 2-(Метоксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-бром-2-(метоксиметил)-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (**промежуточное соединение 2A**, 295 мг, 0,86 ммоль), 1,4-диоксан (4,7 мл), воду (1,2 мл), карбонат цезия (843 мг, 2,57 ммоль), 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (**промежуточное соединение 24A**, 608 мг, 1,71 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (100 мг, 0,13 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 мин., затем нагревали при 110°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до к. т. смесь разделяли между водой и EtOAc и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x). Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 30-80% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 20-80% ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 2-(метоксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (224 мг, 0,48 ммоль, выход 48%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=**464,1** [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,46 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 5,30 (t, J=15,10 Гц, 2H), 7,67 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).

Способ 6

Пример 43. 2-Метокси-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

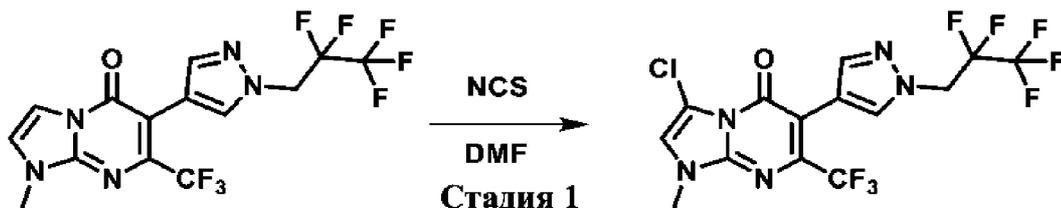


Стадия 1. 2-Метокси-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Смесь 1,2-диметоксиэтана (12,4 мл), этанола (7,4 мл) и воды (2,5 мл) продували азотом в течение 10 мин. Добавляли 6-бром-2-метокси-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (**промежуточное соединение 4А**, 121 мг, 0,36 ммоль), 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (**промежуточное соединение 24А**, 176 мг, 0,54 ммоль), дигидрофосфат калия (50,5 мг, 0,37 ммоль) и фосфат трикалия (79,4 мг, 0,37 ммоль) и смесь продували азотом в течение 10 мин. Добавляли [1,1'-бис(ди-*tert*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (23,5 мг, 0,04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (**промежуточное соединение 24А**, 176 мг, 0,54 ммоль), [1,1'-бис(ди-*tert*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (23,5 мг, 0,04 ммоль), дигидрофосфата калия (50,5 мг, 0,37 ммоль) и фосфата трикалия (79,4 мг, 0,37 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 48 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H<sub>2</sub>O, фазы разделяли и органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-80% EtOAc/циклогексан) с получением 2-метокси-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (14 мг, 0,031 ммоль, выход 9%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=449,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,23 (s, 3H), 5,29 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,66 (s, 1H), 8,04 (s, 1H).

Способ 7

Пример 44. 3-Хлор-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

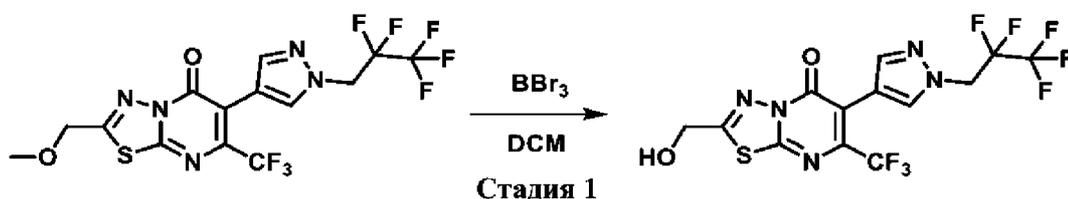


Стадия 1. 3-Хлор-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Раствор 1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**пример 37**, 24,9 мг, 0,06 ммоль) и N-хлорсукцинимид (9,6 мг, 0,07 ммоль) в DMF (0,6 мл) нагревали при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-50% EtOAc/циклогексан) с получением 3-хлор-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (9,3 мг, 0,021 ммоль, выход 34%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=**450,4/452,3** [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,65 (s, 3H), 5,24 (t, J=14,82 Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

#### Способ 8

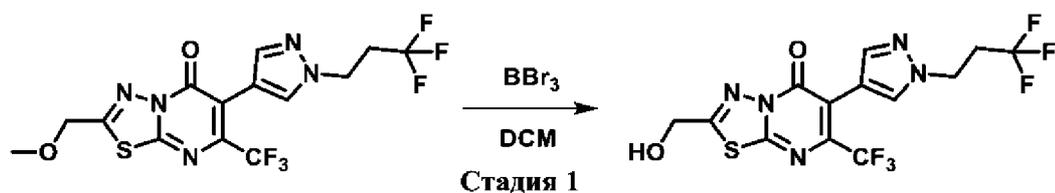
Пример 45. 2-(Гидроксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 2-(Гидроксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Трибромид бора (1 М раствор в DCM, 1,9 мл, 1,9 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 2-(метоксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (**пример 42**, 220 мг, 0,47 ммоль) в безводном DCM (43 мл), охлажденному до 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, затем при к. т. в течение ночи. Раствор охлаждали до 0°C, обрабатывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора и экстрагировали с помощью DCM (2 x). Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 50-70% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 5-50% ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 2-(гидроксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (160 мг, 0,36 ммоль, выход 75%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=**450,4** [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,87 (d, J=5,7 Гц, 2H), 5,30 (t, J=15,0 Гц, 2H), 6,68 (t, J=5,9 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).

Пример 46. 2-(Гидроксиметил)-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 2-(Гидроксиметил)-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **примера 45**, стадия 1, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 2-(метоксиметил)-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (**пример 10**). Очистку продукта проводили с помощью флэш-хроматографии (C18, 5-40% ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота в воде, за которым следует SiO<sub>2</sub>, 70% EtOAc/циклогексан). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=414,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,80-3,06 (m, 2H), 4,47 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,87 (d, J=5,3 Гц, 2H), 6,67 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,02 (s, 1H).

Способ 9

Пример 47. 6-[1-(2,2,3,3,3-Пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,2H,3H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион



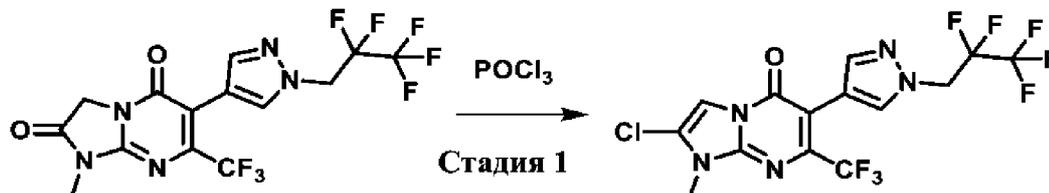
Стадия 1. 6-[1-(2,2,3,3,3-Пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,2H,3H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион

Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-бром-7-(трифторметил)-1,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион (**промежуточное соединение 14A**, 700 мг, 1,9 ммоль), 1,2-диметоксиэтан (24 мл), воду (3,7 мл), 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (**промежуточное соединение 24A**, 1,55 г, 4,75 ммоль), карбонат натрия (604 мг, 5,7 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (329 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин., затем нагревали при 100°C в течение 6 ч. После охлаждения до к. т. смесь разбавляли водой, обрабатывали с помощью 1 М водн. раствора HCl до pH=4 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (C18, 0-40% MeCN/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,2H,3H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-диона (152 мг, 0,36 ммоль, выход 19%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=418,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,

DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,51 (br. s., 1H), 7,97 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,26 (t, J=14,96 Гц, 2H), 4,48 (s, 2H).

Способ 11

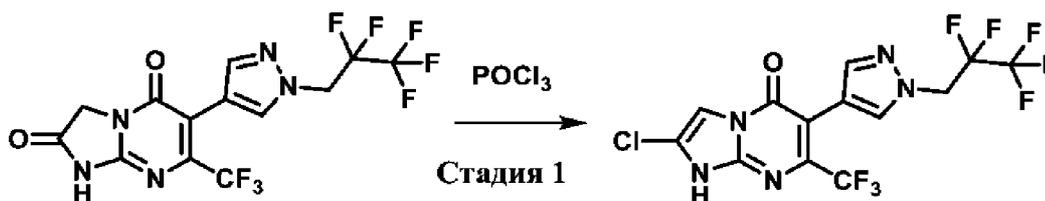
Пример 48. 2-Хлор-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он



Стадия 1. 2-Хлор-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он

Смесь 1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,2H,3H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-2,5-диона (**пример 3**, 95,0 мг, 0,22 ммоль) в оксихлориде фосфора(V) (2,18 мл, 23,35 ммоль) нагревали при 150°C в течение 3 дней. После охлаждения до к. т. смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc (2 х). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-50% EtOAc/циклогексан) с получением 2-хлор-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-она (19 мг, 0,04 ммоль, выход 19%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=450,3/452,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3,67 (s, 3H), 5,25 (t, J=14,91 Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

Пример 49. 2-Хлор-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он

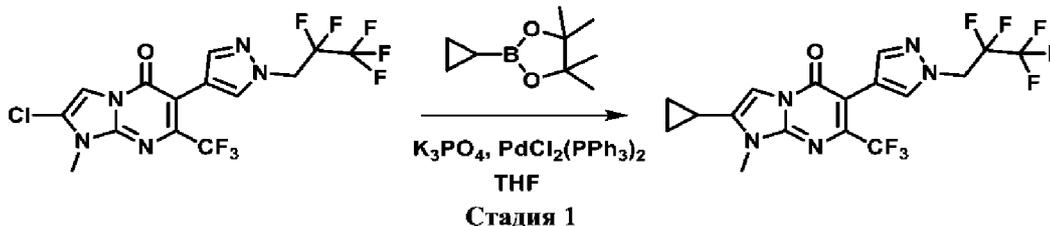


Стадия 1. 2-Хлор-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **примера 48**, стадия 1, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,2H,3H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-2,5-диона (**пример 47**) и осуществляли нагревание смеси при 90°C в течение 5 ч. Очистку продукта проводили с помощью флэш-хроматографии (C18, 0-60% ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота в воде). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=436,0/438,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  5,23 (t, J=14,9 Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,75-7,90 (m, 2H).

## Способ 11

Пример 50. 2-Циклопропил-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

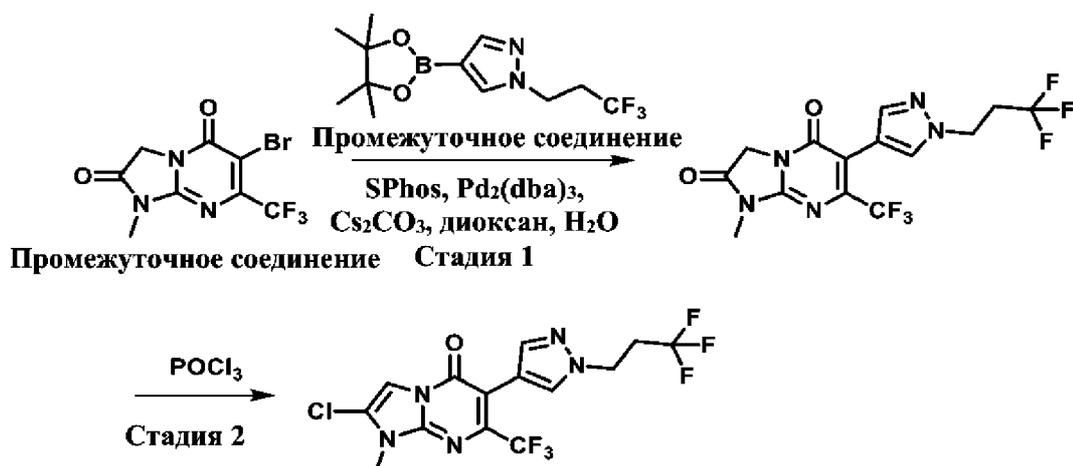


Стадия 1. 2-Циклопропил-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 2-хлор-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**пример 48**, 20 мг, 0,04 ммоль), THF (2,5 мл), фосфат трикалия (18,9 мг, 0,09 ммоль), 2-циклопропил-4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан (18,7 мг, 0,11 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (3,1 мг, 0,004 ммоль). Смесь продували азотом и нагревали при 75°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 2-циклопропил-4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолана (18,7 мг, 0,11 ммоль), фосфата трикалия (18,9 мг, 0,09 ммоль) и дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (3,1 мг, 0,004 ммоль) и нагревание продолжали в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (C18, 5-55% MeCN/0,1% муравьиная кислота в воде), за которым следует HPLC (40/60% об./об. *n*-гексан/этанол) с получением 2-циклопропил-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (1 мг, 0,002 ммоль, выход 5%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=456,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,78-0,83 (m, 2H), 1,11-1,12 (m, 1H), 1,11-1,18 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,79 (t, J=13,9 Гц, 2H), 7,28 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,68-7,75 (m, 2H).

## Способ 12

Пример 51. 2-Хлор-1-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 1-Метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол-4-ил]-3H-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион

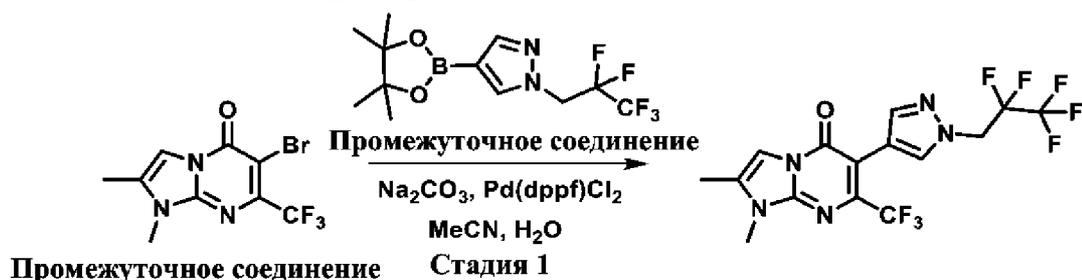
Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **примера 3**, стадия 1, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 6-бром-1-метил-7-(трифторметил)-3H-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-диона (**промежуточное соединение 15A**) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразолп (**промежуточное соединение 25A**). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=396,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2-Хлор-1-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **примера 48**, стадия 1, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 1-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол-4-ил]-3H-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-диона и осуществляли перемешивание смеси при 160°C в течение 24 ч. Очистку продукта проводили с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-50% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 0-60% ацетонитрил/вода). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=414,1/416,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,88 (qt, J=11,2, 6,8 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,43 (t, J=6,7 Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).

Способ 13

Пример 52. 1,2-Диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 1,2-Диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-бром-1,2-диметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (**промежуточное соединение 19А**, 355 мг, 1,14 ммоль), ацетонитрил (14,2 мл), воду (3,6 мл), карбонат натрия (303,4 мг, 2,86 ммоль), 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (**промежуточное соединение 24А**, 560 мг, 1,72 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (84 мг, 0,11 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 мин., затем нагревали при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 0-50% MeCN/вода) с получением 1,2-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (155 мг, 0,36 ммоль, выход 32%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=430,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,38 (d, J=1,1 Гц, 3H), 3,65 (s, 3H), 5,24 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,88 (s, 1H).

Пример 53. 1,2-Диметил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

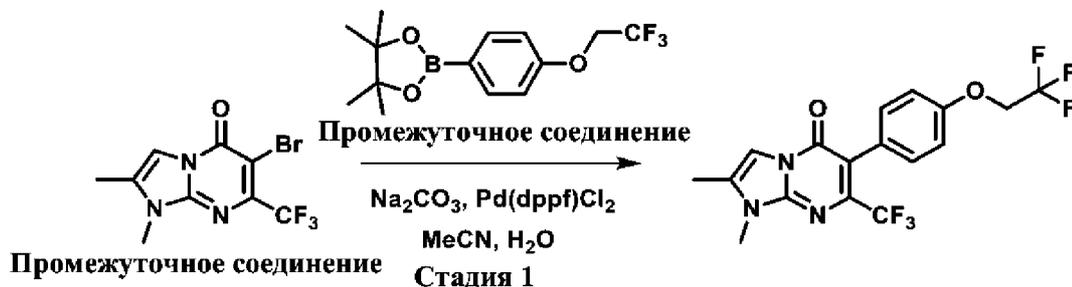


Стадия 1. 1,2-Диметил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-бром-1,2-диметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (**промежуточное соединение 19А**, 100 мг, 0,32 ммоль), ацетонитрил (4 мл), воду (1 мл), карбонат натрия (85,5 мг, 0,81 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол (**промежуточное соединение 25А**, 140 мг, 0,48 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (23,70 мг, 0,03 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 мин., затем нагревали при 110°C в течение 6 ч. После охлаждения до к. т. смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 0-50% MeCN/вода) с получением 1,2-диметил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (30 мг, 0,076 ммоль, выход 24%) в

виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=394,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,37 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,88 (qt, J=11,2, 6,8 Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,42 (t, J=6,9 Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,58 (q, J=0,8 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H).

Пример 54. 1,2-Диметил-6-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он



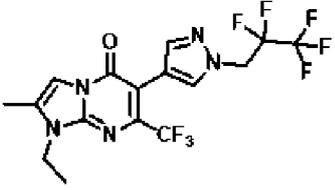
Стадия 1. 1,2-Диметил-6-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он

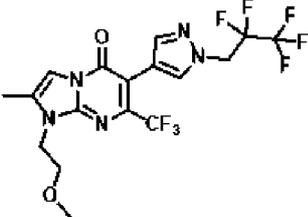
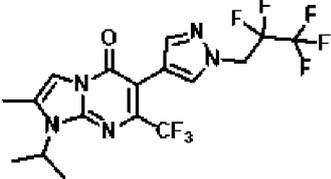
Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-бром-1,2-диметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он (**промежуточное соединение 19A**, 60 мг, 0,19 ммоль), ацетонитрил (2,4 мл), воду (0,6 мл), карбонат натрия (51,3 мг, 0,48 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)]-1,3,2-диоксаборолан (**промежуточное соединение 31A**, 58,5 мг, 0,19 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (14,2 мг, 0,02 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 мин., затем нагревали при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали с EtOAc через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-10% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 0-50% MeCN/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 1,2-диметил-6-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-она (27 мг, 0,067 ммоль, выход 34%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=406,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,38 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,80 (q, J=8,9 Гц, 2H), 7,03-7,11 (m, 2H), 7,18 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,59 (d, J=1,1 Гц, 1H).

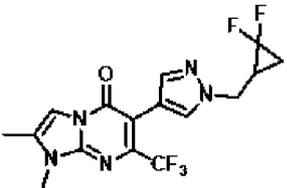
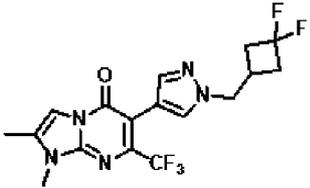
**Примеры 55-70**, перечисленные в **таблице 9** ниже, получали следуя процедуре, описанной выше в способе 13, стадия 1, как указано далее.

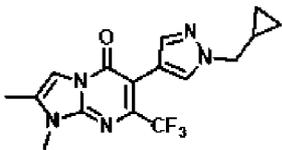
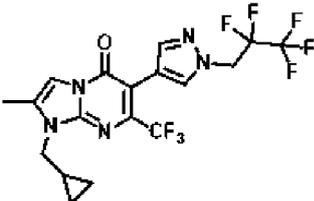
Таблица 9

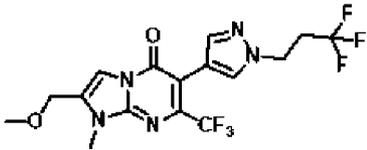
№ при м.	Химическая структура	Название	Изменения в способе	Реагент
55		2-(Метоксиметил)-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторэтил)]-1,2-диметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он	Воздействие MW при 110°C в течение	6-Бром-2-(метоксиметил)-1-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он

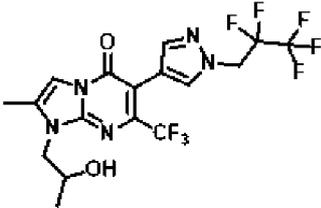
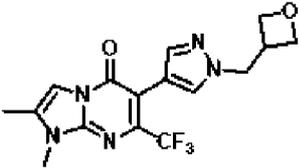
		<p>пентафторпропил) -1H-пиразол-4- ил]-7- (трифторметил)- 1H,5H- имидазо[1,2- а]пиримидин-5-он</p>	<p>30 мин. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO<sub>2</sub>, 0- 25% MeCN/DC M, за которым следует C18, 0-55% MeCN/0,1 % HCOOH в H<sub>2</sub>O)</p>	<p>имидазо[1,2- а]пиримидин-5- он (промежуточно е соединение 20A) и 1- (2,2,3,3,3- пентафторпроп ил)-4-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)пиразол (промежуточно е соединение 24A)</p>
56		<p>1-Этил-2-метил-6- [1-(2,2,3,3,3- пентафторпропил) -1H-пиразол-4- ил]-7- (трифторметил)- 1H,5H- имидазо[1,2- а]пиримидин-5-он</p>	<p>Нагревани е при 110°C в течение 1 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO<sub>2</sub>, 0- 25% MeCN/DC M)</p>	<p>6-Бром-1-этил- 2-метил-7- (трифторметил) имидазо[1,2- а]пиримидин-5- он (промежуточно е соединение 19B) и 1- (2,2,3,3,3- пентафторпроп ил)-4-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)пиразол (промежуточно е соединение 24A)</p>

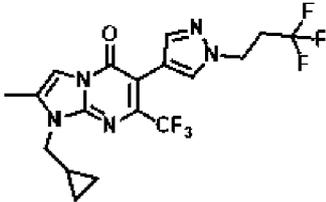
57		<p>1-(2-Метоксиэтил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он</p>	<p>Нагревани е при 110°C в течение 30 мин. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-25% MeCN/DCM, за которым следует C18, 0-55% MeCN/0,1% HCOOH в H<sub>2</sub>O)</p>	<p>6-Бром-1-(2-метоксиэтил)-2-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 19C) и 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 24A)</p>
58		<p>2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(пропан-2-ил)-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он</p>	<p>Нагревани е при 110°C в течение 1 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-25% MeCN/DCM)</p>	<p>6-Бром-2-метил-1-пропан-2-ил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 19D) и 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-</p>

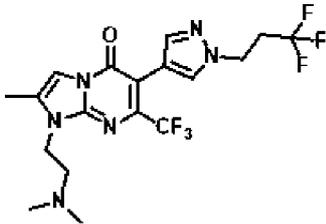
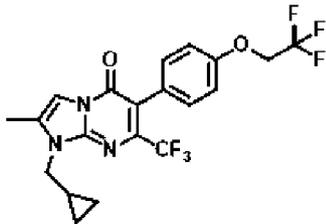
				диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 24А)
59		6-{1-[(2,2-Дифторциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}-1,2-диметил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	Нагревание при 90°C в течение 4 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , 0-5% MeOH/EtOAc)	6-Бром-1,2-диметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 19А) и 1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 27А)
60		6-{1-[(3,3-Дифторциклобутил)метил]-1H-пиразол-4-ил}-1,2-диметил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	Нагревание при 90°C в течение 18 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , 50-100%)	6-Бром-1,2-диметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 19А) и 1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-4-

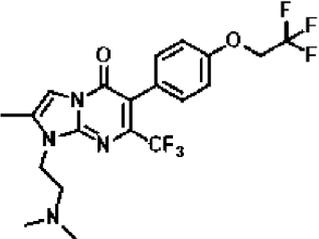
			EtOAc/Cy)	(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 28А)
61		6-[1-(Циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил]-1,2-диметил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	Нагревание при 90°C в течение 4 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , 0-100% EtOAc/Cy)	6-Бром-1,2-диметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 19А) и 1-(циклопропилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 29А)
62		1-(Циклопропилметил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	Нагревание при 110°C в течение 1 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии	6-Бром-1-(циклопропилметил)-2-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное

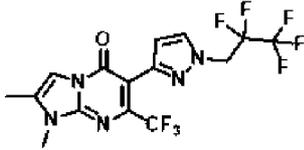
		имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	(SiO <sub>2</sub> , 0-100% EtOAc/Cy, за которым следует C18, 0-70% MeCN/H <sub>2</sub> O )	е соединение 21B) и 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 24A)
63		2-(Метоксиметил)-1-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	Воздействие MW при 110°C в течение 30 мин. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , 0-30% MeCN/DCM, за которым следует C18, 0-50% MeCN/0,1% HCOOH в H <sub>2</sub> O)	6-Бром-2-(метоксиметил)-1-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 20A) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол (промежуточное соединение 25A)

64		<p>1-(2-Гидроксипропил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он</p>	<p>Нагревание при 110°C в течение 3 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/Cy, за которым следует C18, 0-50% MeCN/H<sub>2</sub>O)</p>	<p>6-Бром-1-(2-гидроксипропил)-2-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 22A) и 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 24A)</p>
65		<p>1,2-Диметил-6-{1-[(оксетан-3-ил)метил]-1H-пиразол-4-ил}-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он</p>	<p>1,4-Диоксан в качестве растворителя. Нагревание при 90°C в течение 24 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (C18, 5-60%</p>	<p>6-Бром-1,2-диметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 19A) и 1-(оксетан-3-илметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-</p>

			MeCN/0,1 % HCOOH в H <sub>2</sub> O, за которым следует SiO <sub>2</sub> , 0-5% MeOH/DC M)	2-ил)пиразол (промежуточно е соединение 32A)
66		1- (Циклопропилмет ил)-2-метил-7- (трифторметил)-6- [1-(3,3,3- трифторпропил)- 1H-пиразол-4-ил]- 1H,5H- имидазо[1,2- а]пиримидин-5-он	1,4- Диоксан в качестве растворите ля. Нагревани е при 110°C в течение 5 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (SiO <sub>2</sub> , 0- 100% EtOAc/Cy, за которым следует C18, 0-80% MeCN/0,1 % HCOOH в H <sub>2</sub> O)	6-Бром-1- (циклопропилм етил)-2-метил- 7- (трифторметил) имидазо[1,2- а]пиримидин-5- он (промежуточно е соединение 21B) и 4- (4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)-1-(3,3,3- трифторпропил )пиразол (промежуточно е соединение 25A)

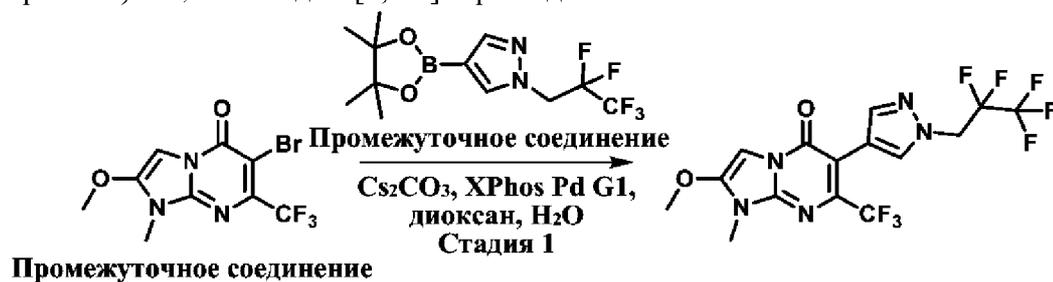
67		<p>1-[2-(Диметиламино)этил]-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он</p>	<p>1,4-Диоксан в качестве растворителя. Нагревание при 110°C в течение 2 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH/DCM, за которым следует C18, 0-30% MeCN/0,1% HCOOH в H<sub>2</sub>O)</p>	<p>6-Бром-1-[2-(диметиламино)этил]-2-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 21C) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол (промежуточное соединение 25A)</p>
68		<p>1-(Циклопропилметил)-2-метил-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он</p>	<p>1,4-Диоксан в качестве растворителя. Нагревание при 110°C в течение 2 ч. Очистка с помощью</p>	<p>6-Бром-1-(циклопропилметил)-2-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 21B) и 4,4,5,5-</p>

			<p>флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-70% EtOAc/Cy, за которым следует C18, 0-30% MeCN/0,1% HCOOH в H<sub>2</sub>O)</p>	<p>тетраметил-2-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолан (промежуточное соединение 31A)</p>
69		<p>1-[2-(Диметиламино)этил]-2-метил-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он</p>	<p>1,4-Диоксан в качестве растворителя. Нагревание при 110°C в течение 2 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-5% MeOH/DCM, за которым следует C18, 0-30% MeCN/0,1% HCOOH</p>	<p>6-Бром-1-[2-(диметиламино)этил]-2-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 21C) и 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолан (промежуточное соединение 31A)</p>

			в H <sub>2</sub> O)	
70		<p>1,2-Диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-3-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он</p>	<p>1,4-Диоксан в качестве растворителя. Нагревание при 90°C в течение 18 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (C18, 5-100% MeCN/0,1% HCOOH в H<sub>2</sub>O, за которым следует SiO<sub>2</sub>, 70-100% EtOAc/Cy)</p>	<p>6-Бром-1,2-диметил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (промежуточное соединение 19А) и 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (промежуточное соединение 30А)</p>

Способ 15

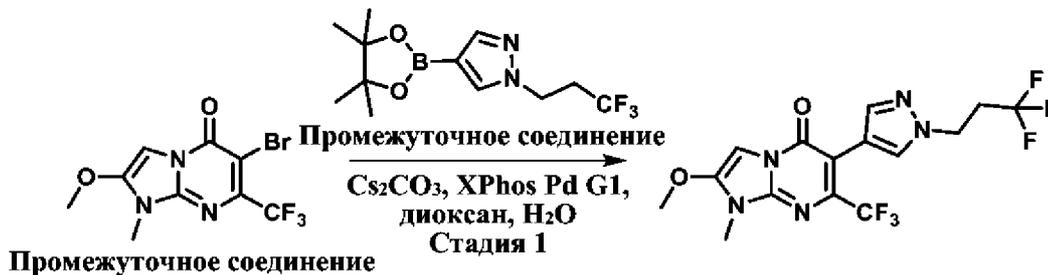
Пример 71. 2-Метокси-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 2-Метокси-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-бром-2-метокси-1-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (**промежуточное соединение 23А**, 70 мг, 0,21 ммоль), 1,4-диоксан (1,75 мл), воду (0,35 мл), карбонат цезия (210 мг, 0,64 ммоль), 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (**промежуточное соединение 24А**, 140 мг, 0,43 ммоль) и хлорид (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладия(II) (16 мг, 0,02 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 мин., затем нагревали при 100°C в течение 20 мин. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали с EtOAc через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-60% MeCN/DCM) с получением 2-метокси-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (40 мг, 0,09 ммоль, выход 42%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=446,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,53 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 5,24 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

Пример 72. 2-Метокси-1-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

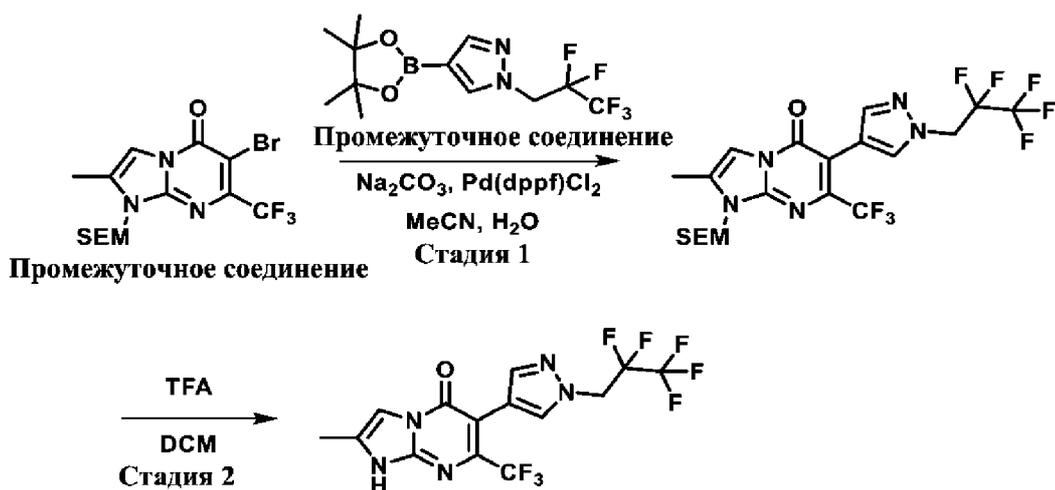


Стадия 1. 2-Метокси-1-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **примера 71**, стадия 1, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 6-бром-2-метокси-1-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**промежуточное соединение 23А**) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол (**промежуточное соединение 25А**). Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-60% MeCN/DCM, за которым следует SiO<sub>2</sub>, 20% EtOAc в циклогексане). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=410,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,88 (qt, J=11,2, 6,7 Гц, 2H), 3,52 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,43 (t, J=6,8 Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

Способ 15

Пример 73. 2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

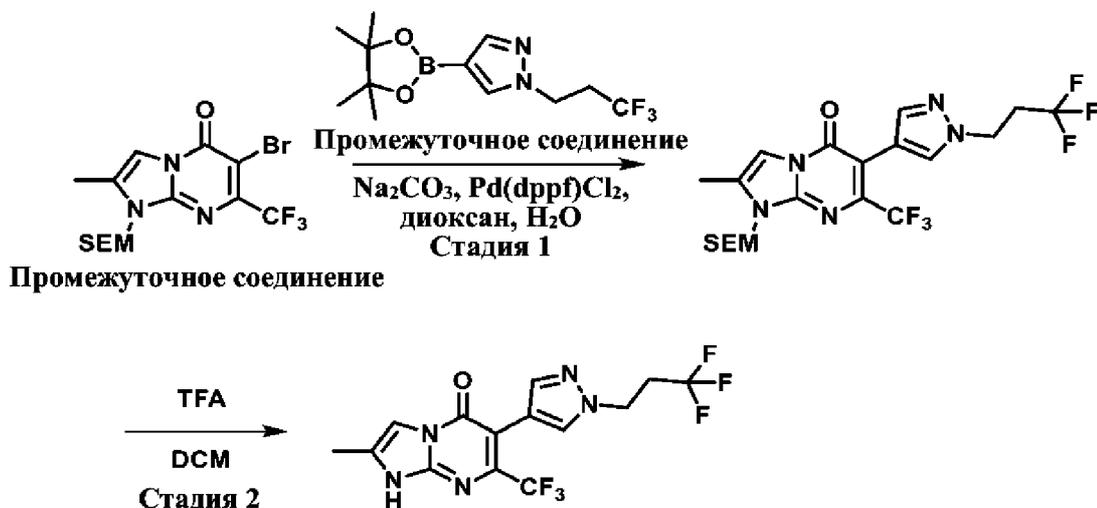
Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-бром-2-метил-7-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**промежуточное соединение 21A**, 3 г, 7,04 ммоль), 1,4-диоксан (100 мл), карбонат натрия (1 М водн. раствор, 21,11 мл, 21,11 ммоль), 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (**промежуточное соединение 24A**, 4,59 г, 14,07 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (516 мг, 0,7 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 мин. и нагревали при 110°C в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали с EtOAc через слой целита. Фильтрат промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-60% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 0-80% MeCN/вода) с получением 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (2,17 г, 3,978 ммоль, выход 57%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=**546,0** [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

TFA (42 мл, 3,94 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (2,17 г, 3,94 ммоль) в DCM (42 мл), охлажденному до 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч., затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Добавляли Et<sub>2</sub>O и осадок собирали посредством фильтрации и высушивали под вакуумом с получением 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (1,34 г, 3,23 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=**416,0** [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,31 (d, J=1,4 Гц, 3H), 5,23 (t,

$J=15,0$  Гц, 2H), 7,48 (d,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 13,23 (br s, 1H).

Пример 74. 2-Метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 2-Метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол-4-ил]-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-бром-2-метил-7-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (**промежуточное соединение 21A**, 1,11 г, 2,6 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл), воду (7,8 мл), карбонат натрия (827,9 мг, 7,81 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол (**промежуточное соединение 25A**, 1,51 г, 5,21 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (191 мг, 0,26 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 мин., затем нагревали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-60% EtOAc/циклогексан) с получением 2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол-4-ил]-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (502 мг, 0,99 ммоль, выход 38%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=**510,2** [M+H]<sup>+</sup>.

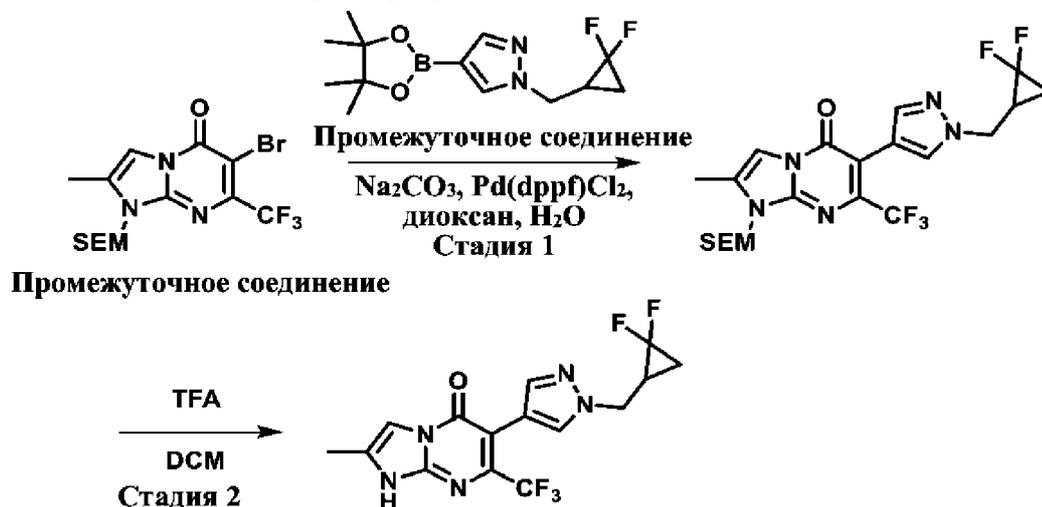
Стадия 2. 2-Метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

TFA (2,0 мл, 0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол-4-ил]-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (502 мг, 0,99 ммоль) в DCM (10 мл), охлажденному до 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 0-50% MeCN/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-



0-50% MeCN/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 2-метил-6-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (52 мг, 0,13 ммоль, выход 42%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=**392,0** [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,31 (d, J=1,1 Гц, 3H), 4,80 (q, J=9,1 Гц, 2H), 7,06 (br d, J=8,7 Гц, 2H), 7,18 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 13,13 (br s, 1H).

Пример 76. 6-{1-[(2,2-Дифторциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}-2-метил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 6-[1-[(2,2-Дифторциклопропил)метил]пиразол-4-ил]-2-метил-7-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 6-бром-2-метил-7-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (**промежуточное соединение 21А**, 130 мг, 0,30 ммоль), 1,4-диоксан (5 мл), карбонат натрия (1 М водн. раствор, 0,91 мл, 0,91 ммоль), 1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (**промежуточное соединение 27А**, 173 мг, 0,61 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (22 мг, 0,03 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 мин., затем нагревали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали с EtOAc через слой целита. Фильтрат промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-60% EtOAc/циклогексан) с получением 6-[1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]пиразол-4-ил]-2-метил-7-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (92 мг, 0,18 ммоль, выход 60%). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=**504,1** [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 6-{1-[(2,2-Дифторциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}-2-метил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

TFA (0,5 мл, 31,49 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 6-[1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]пиразол-4-ил]-2-метил-7-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (92 мг, 0,18 ммоль) в DCM (2 мл), охлажденному до 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем добавляли

0,1 мл воды и перемешивание продолжали в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM, промывали водой и солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 0-100% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 0-50% MeCN/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 6-{1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}-2-метил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (25 мг, 0,07 ммоль, выход 37%) в виде белого твердого вещества. LC/MS ( $\text{ESI}^+$ ) масса/заряд=374,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,48 (dtd,  $J=13,5, 7,7, 7,7, 3,9$  Гц, 1H), 1,68 (tdd,  $J=12,0, 12,0, 7,7, 4,9$  Гц, 1H), 2,17-2,29 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 4,28 (d,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 13,20 (br s, 1H).

#### Способ 16

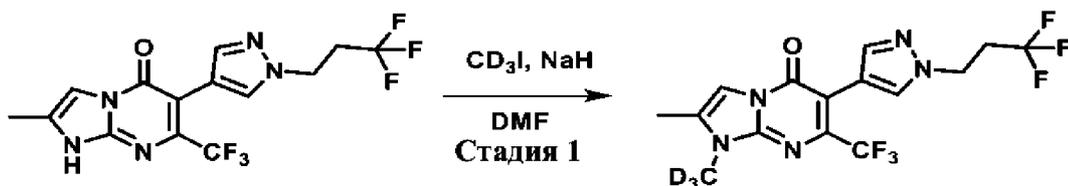
Пример 77. 1-( $^2\text{H}_3$ )Метил-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 1-( $^2\text{H}_3$ )Метил-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 8,7 мг, 0,22 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**пример 73**, 75 мг, 0,18 ммоль) в безводном DMF (1,9 мл), охлажденному до  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин., затем добавляли тридейтерио(йод)метан (12 мкл, 0,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщ. водн. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором (2 x), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (C18, 5-80% MeCN/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 1-( $^2\text{H}_3$ )метил-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (43 мг, 0,099 ммоль, выход 55%) в виде белого твердого вещества. LC/MS ( $\text{ESI}^+$ ) масса/заряд=433,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,38 (d,  $J=1,1$  Гц, 3H), 5,23 (t,  $J=14,8$  Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,60 (q,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,82-7,95 (m, 1H).

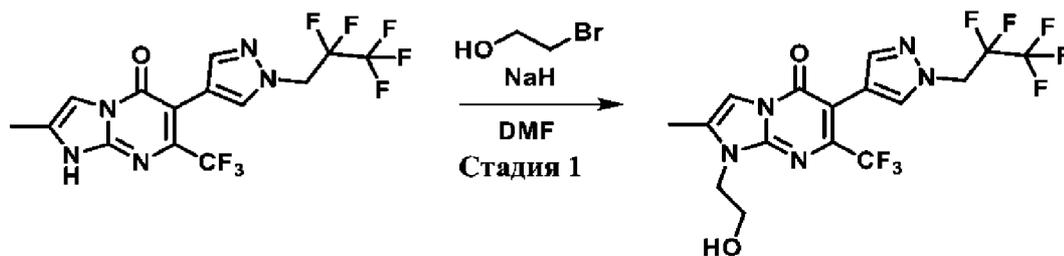
Пример 78. 1-( $^2\text{H}_3$ )Метил-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)Метил-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **примера 77**, стадия 1, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**пример 74**) и осуществляли перемешивание реакционной смеси при к. т. в течение 4 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/циклогексан). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=397,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,37 (s, 3H), 2,80-2,99 (m, 2H), 4,43 (t, J=6,7 Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,58 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H).

Пример 79. 1-(2-Гидроксиэтил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

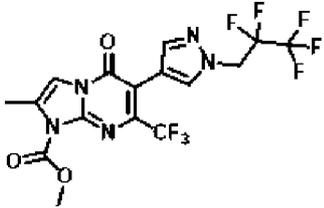
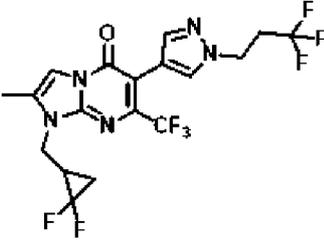


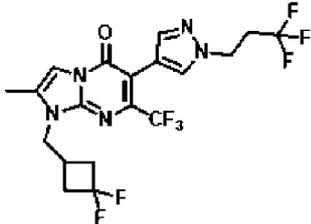
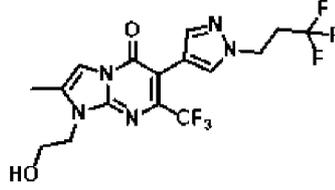
Стадия 1. 1-(2-Гидроксиэтил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

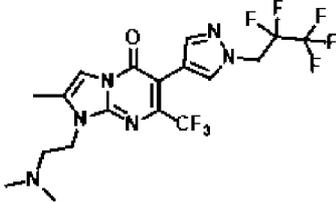
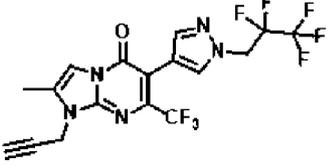
Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 12 мг, 0,29 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**пример 73**, 100 мг, 0,24 ммоль) в безводном DMF (4 мл), охлажденному до 0°C. После перемешивания в течение 15 мин. при к. т., добавляли 2-бромэтанол (0,1 мл, 1,44 ммоль) и смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. Добавляли насыщ. водн. раствор NH<sub>4</sub>Cl и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором (2 x), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 10-70% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 5-80% MeCN/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (36 мг, 0,08 ммоль, выход 33%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=460,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,41 (d, J=1,0 Гц, 3H), 3,75 (q, J=5,6 Гц, 2H), 4,17 (t, J=5,4 Гц, 2H), 4,96 (t, J=5,8 Гц, 1H), 5,24 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,59 (m, J=1,3 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H).

Примеры 80-85, перечисленные в таблице 10 ниже, получали следуя процедуре, описанной выше в способе 16, стадия 1, как указано далее.

Таблица 10

№ при м.	Химическая структура	Название	Изменени я в способе	Реагент
80		Метил-2-метил-5-оксо-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-1-карбоксилат	Перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , 0-100% EtOAc/Cy, за которым следует C18, 0-50% MeCN/H <sub>2</sub> O)	2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он ( <b>пример 73</b> ) и сложный метиловый эфир хлормуравьиная кислота
81		1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	Нагревание при 70°C в течение 24 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , 0-100% EtOAc/Cy,	2-Метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он ( <b>пример 74</b> ) и 1-бромметил-2,2-дифторциклопропан

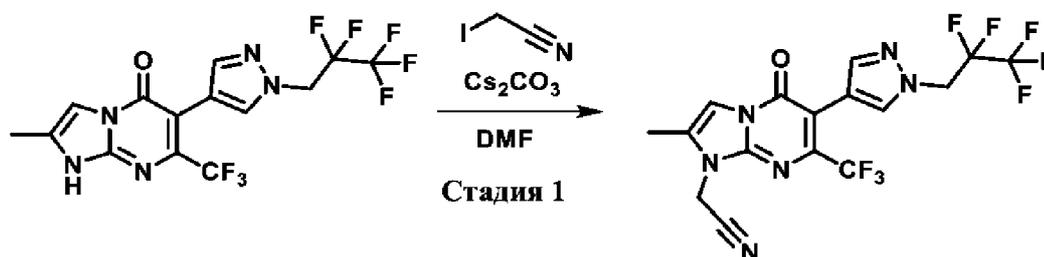
			за которым следует C18, 0-50% MeCN/H <sub>2</sub> O )	опан
82		1-[(3,3- Дифторциклобути л)метил]-2-метил- 7-(трифторметил)- 6-[1-(3,3,3- трифторпропил)- 1H-пиразол-4-ил]- 1H,5H- имидазо[1,2- а]пиримидин-5-он	Нагревани е при 70°C в течение 16 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии ( SiO <sub>2</sub> , 10- 100% EtOAc/Cy, за которым следует SiO <sub>2</sub> , 50- 100% EtOAc/Cy)	2-Метил-7- (трифторметил) -6-[1-(3,3,3- трифторпропил )-1H-пиразол-4- ил]-1H,5H- имидазо[1,2- а]пиримидин-5- он ( <b>пример 74</b> ) и 3- (бромметил)- 1,1- дифторциклобу тан
83		1-(2- Гидроксиэтил)-2- метил-7- (трифторметил)-6- [1-(3,3,3- трифторпропил)- 1H-пиразол-4-ил]- 1H,5H- имидазо[1,2- а]пиримидин-5-он	Нагревани е при 70°C в течение 16 ч. Очистка с помощью флэш- хроматогр афии (C18, 5-80% MeCN/0,1 % HCOOH в H <sub>2</sub> O, за	2-Метил-7- (трифторметил) -6-[1-(3,3,3- трифторпропил )-1H-пиразол-4- ил]-1H,5H- имидазо[1,2- а]пиримидин-5- он ( <b>пример 74</b> ) и 2-бромэтанол

			которым следует SiO <sub>2</sub> , 100% EtOAc)	
84		<p>1-[2-(Диметиламино)этил]-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он</p>	<p>Нагревание при 60°C в течение 6 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH/DCM, за которым следует C18, 0-20% MeCN/0,1% HCOOH в H<sub>2</sub>O)</p>	<p>2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (<b>пример 73</b>) и гидрохлорид 2-хлор-N, N-диметилэтанамин</p>
85		<p>2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1-(проп-2-ин-1-ил)-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он</p>	<p>Нагревание при 70°C в течение 24 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/Cu,</p>	<p>2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (<b>пример 73</b>) и 3-бром-1-</p>

			за которым следует C18, 0- 100% MeCN/0,1 % HCOOH в H <sub>2</sub> O)	пропин
--	--	--	--	--------

## Способ 17

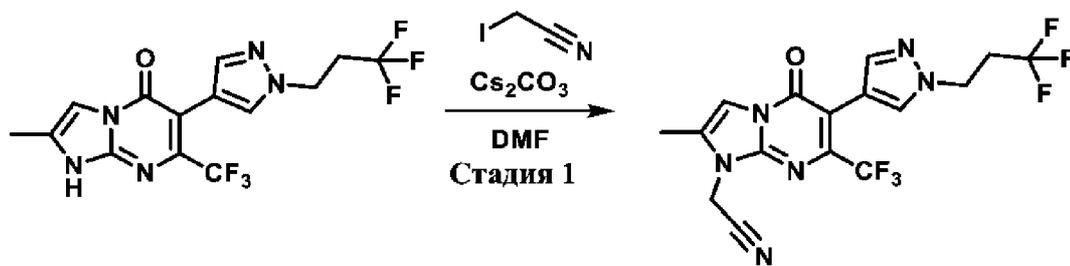
Пример 86. 2-{2-Метил-5-оксо-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-1-ил}ацетонитрил



Стадия 1. 2-{2-Метил-5-оксо-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-1-ил}ацетонитрил

Йодацетонитрил (18 мкл, 0,24 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**пример 73**, 100 мг, 0,22 ммоль) и карбоната цезия (144 мг, 0,44 ммоль) в DMF (1,85 мл), охлажденному до 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи затем разбавляли ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 х). Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/циклогексан) с получением 2-{2-метил-5-оксо-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-1-ил}ацетонитрила (40 мг, 0,09 ммоль, выход 40%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=**455,2** [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,44 (d, J=1,1 Гц, 3H), 5,25 (t, J=15,0 Гц, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (q, J=1,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H).

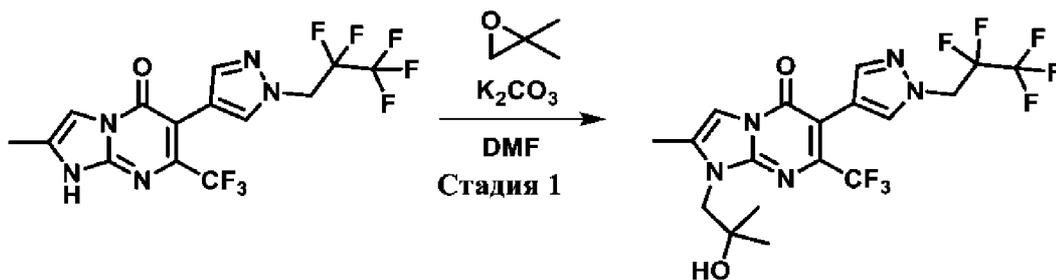
Пример 87. 2-[2-Метил-5-оксо-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-1-ил]ацетонитрил



Стадия 1. 2-[2-Метил-5-оксо-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-1-ил]ацетонитрил

Йодацетонитрил (13 мкл, 0,17 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**пример 74**, 60 мг, 0,16 ммоль) и карбоната цезия (103 мг, 0,32 ммоль) в DMF (1,2 мл), охлажденному до 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи затем гасили с помощью 0,5 М водн. раствора HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (2 х). Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии [SiO<sub>2</sub>, 0-5% (0,1% муравьиная кислота в MeCN)/DCM] с получением 2-[2-метил-5-оксо-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-1-ил]ацетонитрила (40 мг, 0,096 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=419,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,44 (d, J=1,4 Гц, 3H), 2,88 (qt, J=11,2, 6,7 Гц, 2H), 4,44 (t, J=6,7 Гц, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,65 (q, J=1,2 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H).

Пример 88. 1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

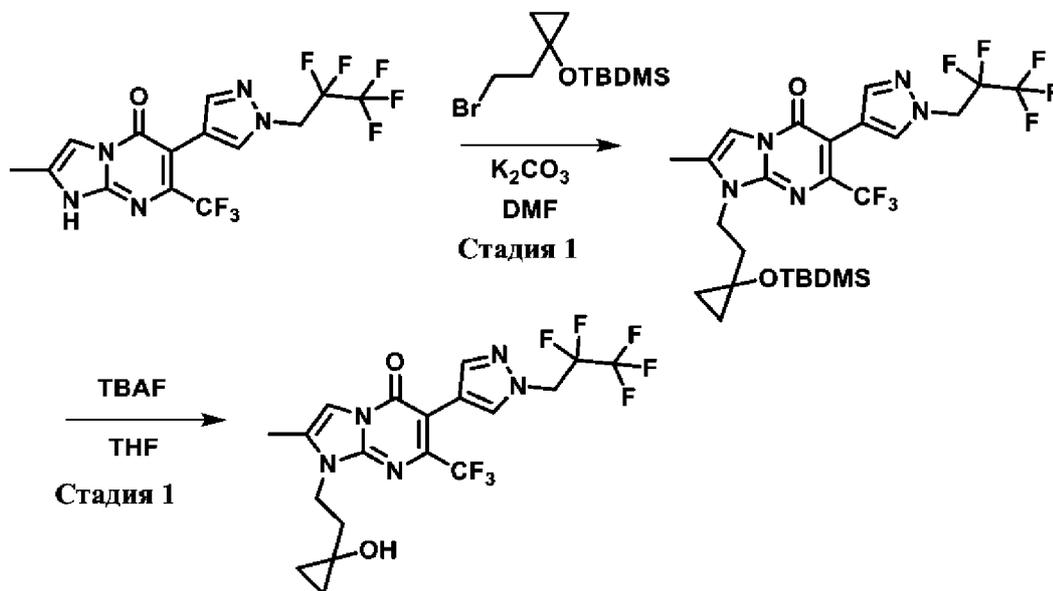


Стадия 1. 1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **примера 86**, стадия 1, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**пример 73**), карбоната калия и 2,2-диметилоксирана и смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Очистку продукта проводили с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 80-100% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 0-100%

ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота в воде). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=488,2 [M+H]<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18 (s, 6H), 2,44 (d, J=1,2 Гц, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,85 (s, 1H), 5,23 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,60 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H).

Пример 89. 1-[2-(1-Гидроксициклопропил)этил]-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он



Стадия 1. 1-[2-[1-[трет-Бутил(диметил)силил]оксициклопропил]этил]-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **примера 86**, стадия 1, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-она (**пример 73**), карбоната калия и [1-(2-бромэтил)циклопропил]окси-трет-бутилдиметилсилана (**промежуточное соединение 34A**) и смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Очистку продукта проводили с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-40% EtOAc/циклогексан). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=614,2 [M+H]<sup>+</sup>.

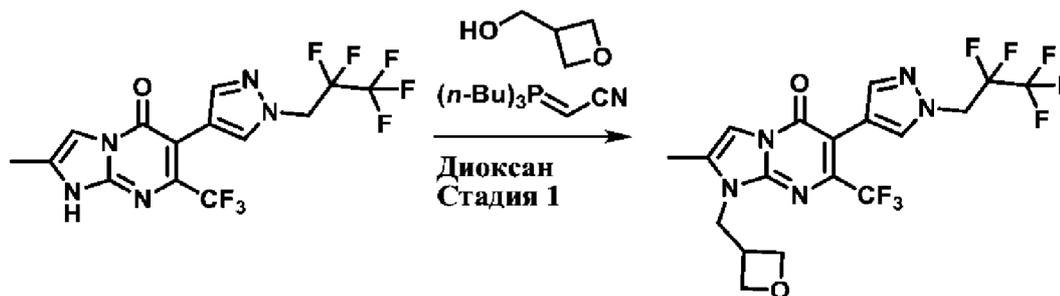
Стадия 2. 1-[2-(1-Гидроксициклопропил)этил]-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он

Смесь 1-[2-[1-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклопропил]этил]-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиримидин-5-она (134 мг, 0,22 ммоль) и фторида тетрабутиламмония (1 М в THF, 0,66 мл, 0,66 ммоль) в безводном THF (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 10-100% EtOAc/циклогексан) с получением 1-[2-(1-

гидроксициклопропил)этил]-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (65 мг, 0,13 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=500,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,21-0,28 (m, 2H), 0,47-0,55 (m, 2H), 1,91 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,43 (d, J=1,4 Гц, 3H), 4,30 (t, J=6,9 Гц, 2H), 5,18-5,31 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,60 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H).

Способ 18

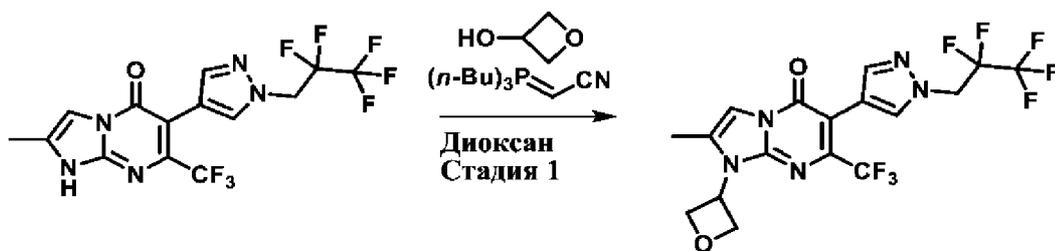
Пример 90. 2-Метил-1-[(оксетан-3-ил)метил]-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 2-Метил-1-[(оксетан-3-ил)метил]-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Во флакон для микроволновой обработки загружали 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (**пример 73**, 50 мг, 0,12 ммоль), 1,4-диоксан (0,5 мл), оксетан-3-илметанол (13 мг, 0,14 ммоль) и 2-трибутилфосфоранилиденацетонитрил (58 мг, 0,24 ммоль). Раствор продували азотом в течение 5 мин., затем подвергали воздействию микроволнового излучения при 150°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x). Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 10-40% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 20-100% MeCN/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 2-метил-1-[(оксетан-3-ил)метил]-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (13 мг, 0,027 ммоль, выход 22%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=486,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,38 (d, J=0,9 Гц, 3H), 3,40-3,54 (m, 1H), 4,44 (d, J=7,3 Гц, 2H), 4,52 (t, J=6,2 Гц, 2H), 4,63 (dd, J=7,7, 6,3 Гц, 2H), 5,23 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,59 (br q, J=1,3 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H).

Пример 91. 2-Метил-1-(оксетан-3-ил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 2-Метил-1-(оксетан-3-ил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **примера 90**, стадия 1, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**пример 73**) и 3-оксетанола. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 80-100% EtOAc/циклогексан). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=472,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,41 (d, J=1,0 Гц, 3H), 4,89 (dd, J=8,1, 7,1 Гц, 2H), 5,24 (t, J=15,0 Гц, 2H), 5,35 (t, J=6,9 Гц, 2H), 5,68 (quin, J=7,6 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (br q, J=1,0 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H).

Способ 19

Пример 92. 1,2-Диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-тион

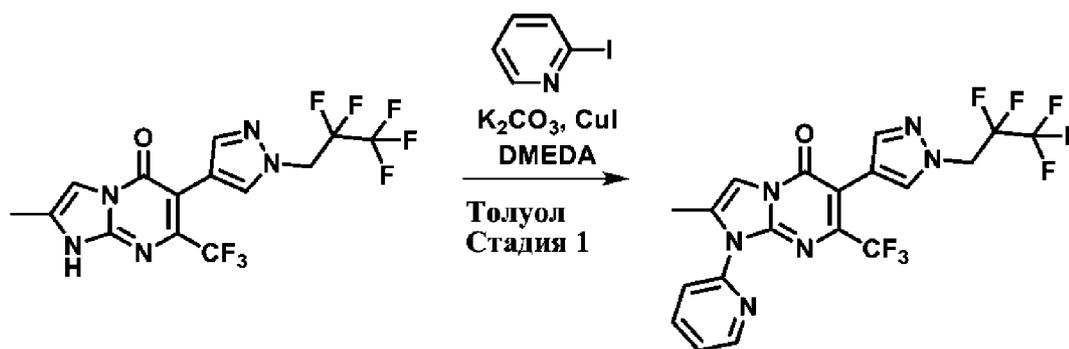


Стадия 1. 1,2-Диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-тион

Смесь 1,2-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**пример 52**, 70 мг, 0,16 ммоль) и реагента Лавессона (2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дитион, 78,4 мг, 0,2 ммоль) в THF (0,58 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (C18, 0-100% MeCN/0,1% муравьиная кислота в воде, за которым следует SiO<sub>2</sub>, 0-60% EtOAc/циклогексан) с получением 1,2-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-тиона (22 мг, 0,05 ммоль, выход 31%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=446,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,48 (d, J=0,8 Гц, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,24 (t, J=14,7 Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,12-8,17 (m, 1H).

Способ 20

Пример 93. 2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1-(пиридин-2-ил)-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



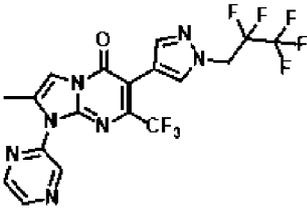
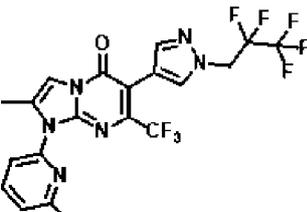
Стадия 1. 2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1-(пиридин-2-ил)-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Во флакон с завинчивающейся крышкой загружали 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (**пример 73**, 200 мг, 0,47 ммоль), толуол (2,6 мл), карбонат калия (161 мг, 1,17 ммоль), 2-йодпиридин (75 мкл, 0,7 ммоль), йодид меди(I) (22,2 мг, 0,12 ммоль) и N, N'-диметилэтилендиамин (25,14 мкл, 0,23 ммоль). Смесь продували потоком азота в течение 5 мин. с помощью азота, затем нагревали при 120°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество 2-йодпиридина (50 мкл, 0,47 ммоль), йодида меди(I) (18 мг, 0,09 ммоль) и N, N'-диметилэтилендиамина (19 мкл, 0,18 ммоль) и нагревание продолжали в течение 24 ч. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали с EtOAc через слой целита. Фильтрат промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 10-50% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 10-80% MeCN/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1-(пиридин-2-ил)-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (34 мг, 0,07 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=493,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,36 (s, 3H), 5,25 (t, J=14,9 Гц, 2H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,80 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,89 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,18 (td, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 8,67-8,74 (m, 1H).

**Примеры 94-96**, перечисленные в **таблице 11** ниже, получали следуя процедуре, описанной выше в **способе 20**, стадия 1, как указано далее.

Таблица 11

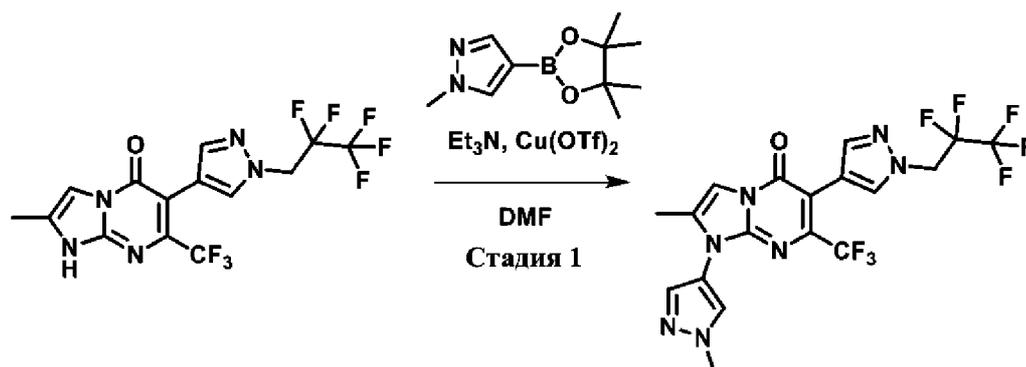
№ при м.	Химическая структура	Название	Изменения в способе	Реагент
94		2-Метил-1-(пиридин-2-ил)-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-	Нагревание при 120°C в течение 22 ч. Очистка с помощью	2-Метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-

		трифторпропил)- 1H-пиразол-4- ил]-1H,5H- имидазо[1,2- а]пиримидин-5- он	флэш- хроматограф ии (C18, 0- 60% MeCN/0,1% HCOOH в H <sub>2</sub> O, за которым следует SiO <sub>2</sub> , 0-50% EtOAc/Cy)	ил]-1H,5H- имидазо[1,2- а]пиримидин-5- он ( <b>пример 74</b> ) и 2-йодпиридин
95		2-Метил-6-[1- (2,2,3,3,3- пентафторпропи л)-1H-пиразол-4- ил]-1-(пиразин- 2-ил)-7- (трифторметил)- 1H,5H- имидазо[1,2- а]пиримидин-5- он	Нагревание при 120°C в течение 16 ч. Очистка с помощью флэш- хроматограф ии (SiO <sub>2</sub> , 0- 20% EtOAc/Cy, за которым следует C18, 0-60% MeCN/H <sub>2</sub> O)	2-Метил-6-[1- (2,2,3,3,3- пентафторпроп ил)-1H- пиразол-4-ил]- 7- (трифторметил) -1H,5H- имидазо[1,2- а]пиримидин-5- он ( <b>пример 73</b> ) и 2-йодпиразин
96		2-Метил-1-(6- метилпиридин- 2-ил)-6-[1- (2,2,3,3,3- пентафторпропи л)-1H-пиразол-4- ил]-7- (трифторметил)- 1H,5H- имидазо[1,2-	Нагревание при 120°C в течение 16 ч. Очистка с помощью флэш- хроматограф ии (SiO <sub>2</sub> , 40- 80% EtOAc/Cy)	2-Метил-6-[1- (2,2,3,3,3- пентафторпроп ил)-1H- пиразол-4-ил]- 7- (трифторметил) -1H,5H- имидазо[1,2- а]пиримидин-5-

		а]пиримидин-5- он		он ( <b>пример 73</b> ) и 2-йод-6- метилпиримидин (Combiblocks Inc.)
--	--	----------------------	--	--

Способ 21

Пример 97. 2-Метил-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



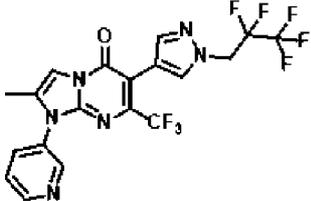
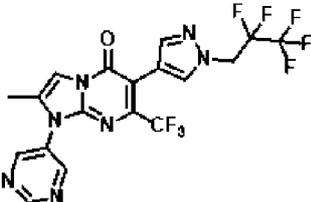
Стадия 1. 2-Метил-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

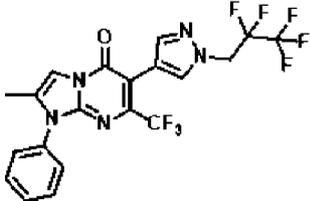
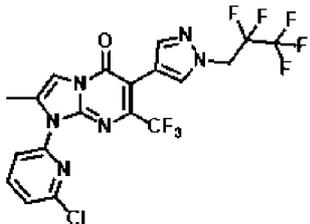
Триэтиламин (48 мкл, 0,34 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (38,7 мг, 0,19 ммоль) и трифторметансульфонат меди (56,0 мг, 0,16 ммоль) добавляли к раствору 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**пример 73**, 70 мг, 0,16 ммоль) в DMF (3,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в присутствии воздуха в течение 16 ч., затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 10% водн. раствора NH<sub>4</sub>OH и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 30-70% EtOAc/циклогексан, за которым следует C18, 5-80% ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 2-метил-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (25 мг, 0,05 ммоль, выход 33%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=496,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,25 (d, J=1,0 Гц, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,24 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,74 (q, J=1,2 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H).

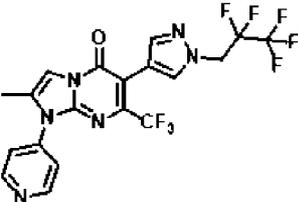
**Примеры 98-102**, перечисленные в **таблице 12**, получали следуя процедуре, описанной выше в способе 21, стадия 1, как указано далее.

Таблица 12

№ при	Химическая структура	Название	Изменения в способе	Реагент
-------	----------------------	----------	---------------------	---------

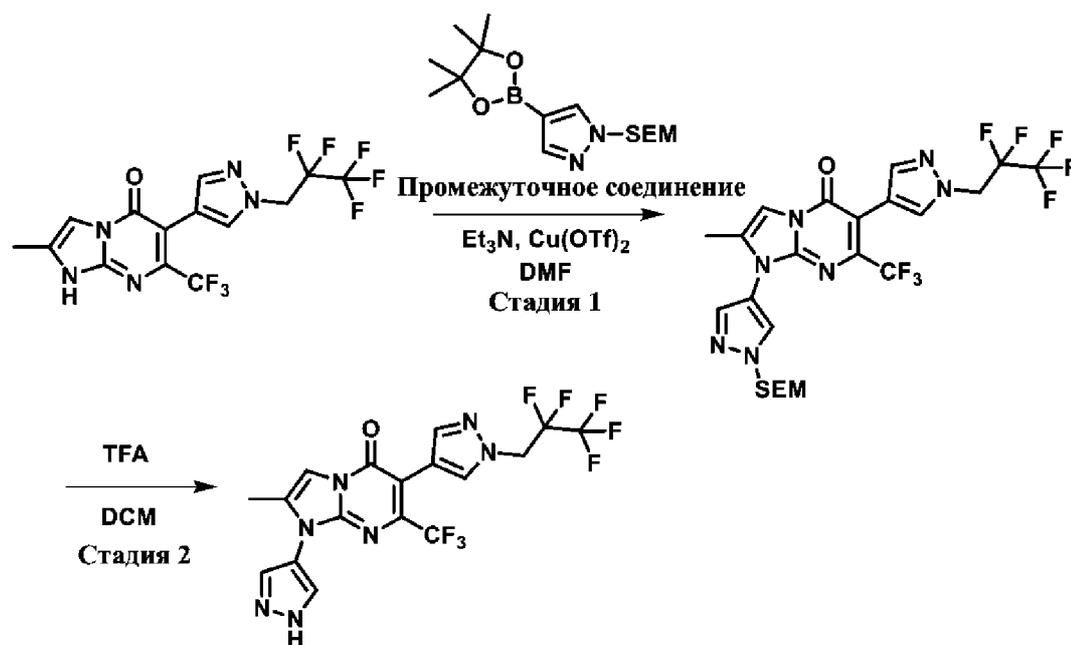
M.				
98		<p>2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1-(пиридин-3-ил)-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он</p>	<p>Перемешивали при к. т. в присутствии и воздуха в течение 5 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/Cy, за которым следует SiO<sub>2</sub>, 0-50% MeCN/EtOAc)</p>	<p>2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (<b>пример 73</b>) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин</p>
99		<p>2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1-(пиримидин-5-ил)-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он</p>	<p>Перемешивали при к. т. в присутствии и воздуха в течение 16 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (C18, 20-100% MeCN/0,1% HCOOH в H<sub>2</sub>O, за</p>	<p>2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он (<b>пример 73</b>) и 5-пиримидинбороновая кислота</p>

			которым следует SiO <sub>2</sub> , 50- 90% EtOAc/Cy)	
100		2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1-фенил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	Перемешивали при к. т. в присутствии и воздуха в течение 16 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (C18, 0-60% MeCN/0,1% HCOOH в H <sub>2</sub> O, за которым следует SiO <sub>2</sub> , 0-80% EtOAc/Cy)	2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он ( <b>пример 73</b> ) и фенилбороновая кислота
101		1-(6-Хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-	Перемешивали при к. т. в присутствии и воздуха в течение 36 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> ,	2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он ( <b>пример</b>

		он	0-100% EtOAc/Cy, за которым следует C18, 10- 100% MeCN/0,1% НСООН в H <sub>2</sub> O)	<b>73)</b> и Сложный пинаколовый эфир 6- хлорпиридин- 2-бороновой кислоты
102		2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1-(пиридин-4-ил)-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	Перемешивали при к. т. в присутствии и воздуха в течение 40 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии (SiO <sub>2</sub> , 50% EtOAc/Cy)	2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он ( <b>пример 73)</b> и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин

Способ 22

Пример 103. 2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1-(1H-пиразол-4-ил)-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. 2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

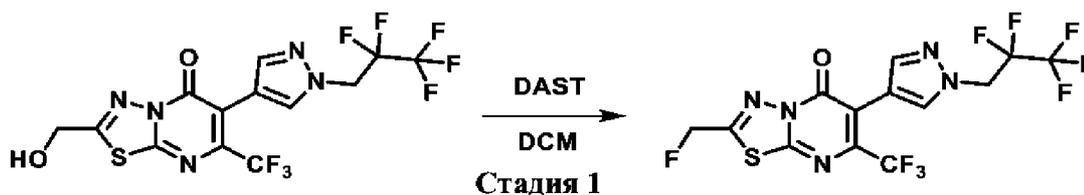
Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **примера 97**, стадия 1, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**пример 73**) и триметил-[2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]метокси]этил]силана (**промежуточное соединение 33А**) и смесь перемешивали при к. т. в присутствии воздуха в течение 16 ч. Очистку продукта проводили с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 30-70% EtOAc/циклогексан). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=612,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2-Метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1-(1H-пиразол-4-ил)-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **примера 73**, стадия 2, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиразол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она и смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Очистку продукта проводили с помощью флэш-хроматографии (C18, 5-80% ацетонитрил/0,1% аммиак в воде). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=482,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,26 (d, J=1,1 Гц, 3H), 5,25 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,66-8,50 (m, 2H), 7,75 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 13,40 (br s, 1H).

Способ 23

Пример 104. 2-(Фторметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

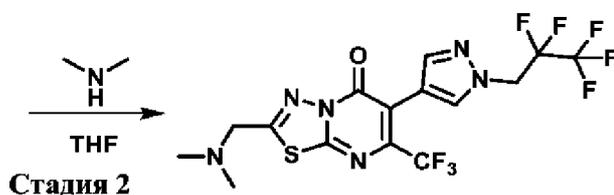


Стадия 1. 2-(Фторметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

2-(Гидроксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (**пример 45**, 55,0 мг, 0,12 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трифторида (диэтиламино)серы (20 мкл, 0,16 ммоль) в безводном DCM (1 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . обеспечивали достижение реакционной смеси к. т. в течение 10 ч., затем ее разделяли между DCM и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (C18, 40-80% ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота в воде) с получением 2-(фторметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (15 мг, 0,033 ммоль, выход 27%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI+) масса/заряд=452,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,30 (t,  $J=15,0$  Гц, 2H), 5,91 (d,  $J=45,6$  Гц, 2H), 7,68 (s, 1H), 8,08 (s, 1H).

Способ 24

Пример 105. 2-[(Диметиламино)метил]-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. [5-Оксо-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-2-ил]метилметансульфонат

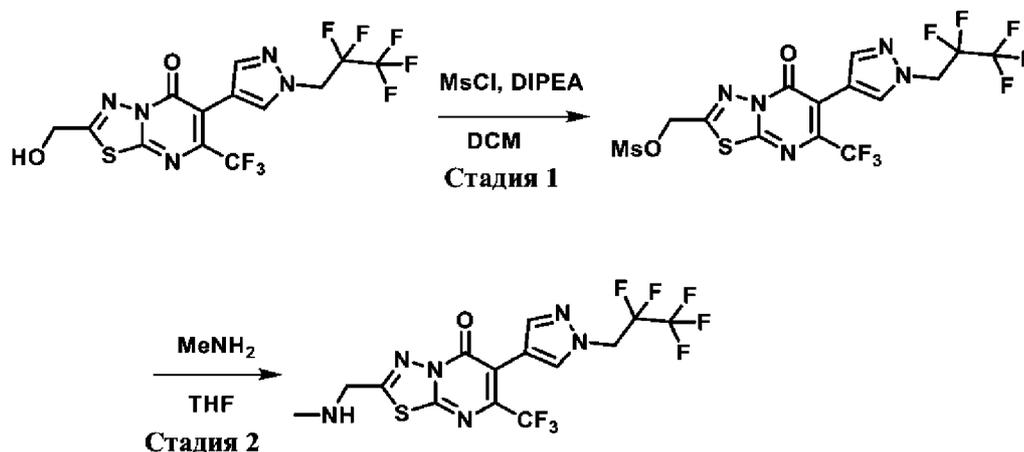
N, N-Диизопропилэтиламин (87 мкл, 0,50 ммоль) и метансульфонилхлорид (16 мкл, 0,20 ммоль) последовательно добавляли к раствору 2-(гидроксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (**пример 45**, 75,0 мг, 0,17 ммоль) в DCM (1,25 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем добавляли 10% водн.

раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Фазы разделяли и органический слой промывали соевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением [5-оксо-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-2-ил]метилметансульфоната (88 мг, 0,17 ммоль, выход 100%), который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. LC/MS (ESI+) масса/заряд=528,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2-[(Диметиламино)метил]-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

N-Метилметанамин (2 M раствор в THF, 0,42 мл, 0,83 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору [5-оксо-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-2-ил]метилметансульфоната (88,0 мг, 0,17 ммоль) в безводном THF (0,7 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 16 ч., затем охлаждали до к. т., разбавляли с помощью DCM и промывали соевым раствором. Органическую фазу высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 50-80% EtOAc/циклогексан, за которым следует  $\text{SiO}_2$ , 20-50% EtOAc/циклогексан) с получением 2-[(диметиламино)метил]-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (20 мг, 0,042 ммоль, выход 25%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (ESI+) масса/заряд=477,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,35 (s, 6H), 3,88 (s, 2H), 5,30 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,66 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

Пример 106. 2-[(Метиламино)метил]-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он



Стадия 1. [5-Оксо-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-2-ил]метилметансульфонат

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной для **примера 105**, стадия 1. LC/MS (ESI+) масса/заряд=528,2 [M+H]<sup>+</sup>.

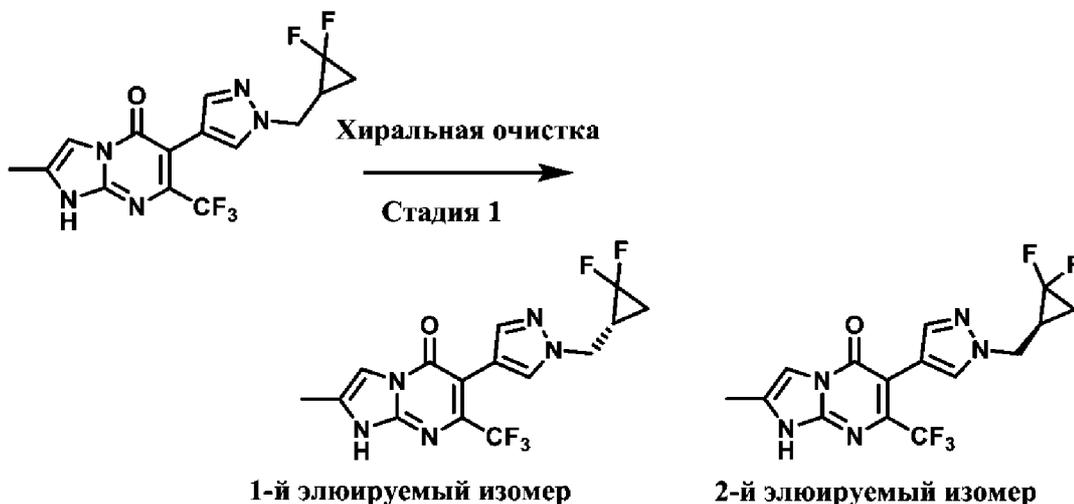
Стадия 2. 2-[(Метиламино)метил]-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он

Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, описанной

для **примера 105**, стадия 2, со следующей модификацией: реакцию проводили с помощью [5-оксо-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-2-ил]метилметансульфоната и метанамина (2 М раствор в THF) и реакцию перемешивали при к. т. в течение 48 ч. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 50-100% EtOAc/циклогексан, за которым следует SiO<sub>2</sub>, 80-100% EtOAc/циклогексан). LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=463,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,83 (d, J=4,7 Гц, 3H), 3,77 (s, 2H), 5,27 (t, J=14,9 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,02 (s, 1H).

#### Способ 25

Примеры 107 и 108. 6-(1-{{(1R)-2,2-Дифторциклопропил}метил}-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он и 6-(1-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}метил}-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он



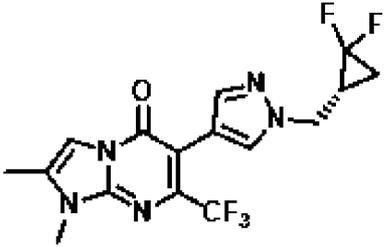
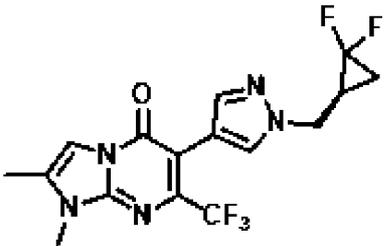
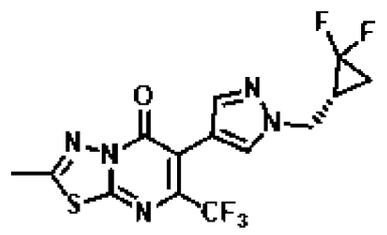
Стадия 1. 6-(1-{{(1R)-2,2-Дифторциклопропил}метил}-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он и 6-(1-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}метил}-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он

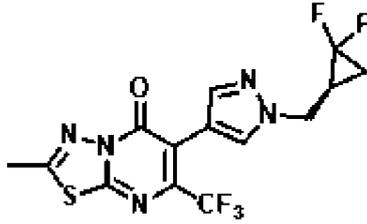
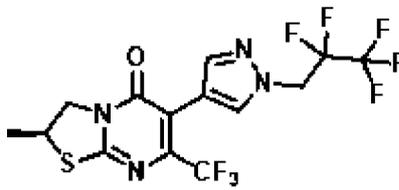
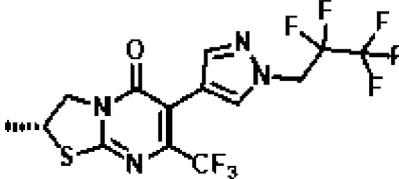
Рацемическую смесь 6-{{1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-1H-пиразол-4-ил}-2-метил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-она (**пример 76**, 19 мг, 0,05 ммоль) очищали с помощью хиральной SFC (колонка Chiralcel OD-H, 25×0,46 см, 5 мкм, 10% (EtOH+0,1% изопропиламин)/CO<sub>2</sub>, скорость потока 2,5 мл/мин., 120 бар) с получением двух пиков: 1-й элюируемый изомер (5,5 мг, 0,015 ммоль) и 2-й элюируемый изомер (6 мг, 0,016 ммоль). Stereoхимическую конфигурацию изомеров присваивали произвольно как 6-(1-{{(1R)-2,2-дифторциклопропил}метил}-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он в качестве 1-го элюируемого изомера и 6-(1-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}метил}-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он в качестве 2-го элюируемого изомера. 1-й элюируемый изомер: LC/MS (ESI<sup>+</sup>) масса/заряд=374,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 1,40 (dtd, J=13,4, 7,8, 7,8, 3,8 Гц, 1H), 1,55-1,66 (m, 1H), 2,22 (ddq,

$J=13,0, 11,4, 7,5, 7,5, 7,5$  Гц, 1H), 2,38 (d,  $J=1,1$  Гц, 3H), 4,25-4,41 (m, 2H), 7,39 (d,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,70 (s, 1H). 2<sup>nd</sup> элюируемый изомер: LC/MS (ESI+) масса/заряд=374,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  1,36-1,46 (m, 1H), 1,56-1,66 (m, 1H), 2,22 (ddq,  $J=13,1, 11,5, 7,5, 7,5, 7,5$  Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 4,18-4,46 (m, 2H), 7,39 (d,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,70 (s, 1H).

**Примеры 109-116**, перечисленные в **таблице 13** ниже, получали следуя процедуре, описанной выше в способе 25, стадия 1, как указано далее.

Таблица 13

№ прим.	Химическая структура	Название	Рацемический SM/условия разделения
109	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	6-(1-{{(1R)-2,2-Дифторциклопропил}метил}-1H-пиразол-4-ил)-1,2-диметил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	<b>Пример 59</b> /хиральная HPLC: колонка Chiralcel OD-H, 25×0,46 см, 5 мкм, 60/40% об./об. n-гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин), 1 мл/мин.
110	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	6-(1-{{(1S)-2,2-Дифторциклопропил}метил}-1H-пиразол-4-ил)-1,2-диметил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	<b>Пример 59</b> /хиральная HPLC: колонка Chiralcel OD-H, 25×0,46 см, 5 мкм, 60/40% об./об. n-гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин), 1 мл/мин.
111		6-(1-{{(1R)-2,2-Дифторциклопропил}метил}-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	<b>Пример 23</b> /хиральная HPLC: колонка Chiralpak IC, 25×0,46 см, 5 мкм, 50/50% об./об. n-гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин), 1 мл/мин.

	1-й элюируемый изомер	(трифторметил)- 5Н- [1,3,4]тиадиазоло [3,2- а]пиримидин-5- он	гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин), 1 мл/мин.
112	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	6-(1-{{(1S)-2,2- Дифторциклопро пил}метил}-1Н- пиразол-4-ил)-2- метил-7- (трифторметил)- 5Н- [1,3,4]тиадиазоло [3,2- а]пиримидин-5- он	<b>Пример 23</b> /хиральная HPLC: колонка Chiralpak IC, 25×0,46 см, 5 мкм, 50/50% об./об. n- гексан/(EtOH+0,1% изопропиламин), 1 мл/мин.
113	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	(2S)-2-Метил-6- [1-(2,2,3,3,3- пентафторпропи л)-1Н-пиразол-4- ил]-7- (трифторметил)- 2Н,3Н,5Н- [1,3]тиазоло[3,2- а]пиримидин-5- он	<b>Пример 24</b> /хиральная SFC: колонка Chiralcel OD-H, 25×0,46 см, 5 мкм, 20% (EtOH+0,1% изопропиламин)/CO <sub>2</sub> , 2,5 мл/мин., 120 бар
114	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	(2R)-2-Метил-6- [1-(2,2,3,3,3- пентафторпропи л)-1Н-пиразол-4- ил]-7- (трифторметил)- 2Н,3Н,5Н,6Н,7Н- [1,3]тиазоло[3,2-	<b>Пример 24</b> /хиральная SFC: колонка Chiralcel OD-H, 25×0,46 см, 5 мкм, 20% (EtOH+0,1% изопропиламин)/CO <sub>2</sub> , 2,5 мл/мин., 120 бар

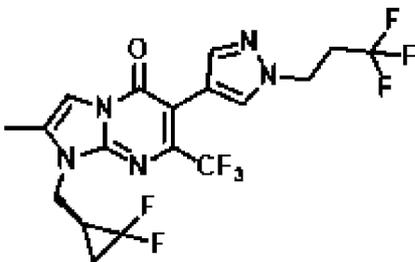
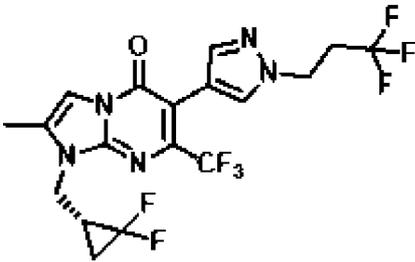
		а]пиримидин-5-он	
115	 <p>1-й элюируемый изомер</p>	1-{{[(1S)-2,2-Дифторциклопропил]метил}-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	<b>Пример 81/хиральная</b> HPLC: колонка Chiralpak AS-H, 25×0,46 см, 5 мкм, 65/35% об./об. n-гексан/(2-пропанол+0,1% изопропиламин), 1 мл/мин.
116	 <p>2-й элюируемый изомер</p>	1-{{[(1R)-2,2-Дифторциклопропил]метил}-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он	<b>Пример 81/хиральная</b> HPLC: колонка Chiralpak AS-H, 25×0,46 см, 5 мкм, 65/35% об./об. n-гексан/(2-пропанол+0,1% изопропиламин), 1 мл/мин.

Таблица 14. Аналитические данные

№ прим.	LRMS: масса/заряд (ESI, +ve ион): (M+H) <sup>+</sup>	ЯМР
4	433,0	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,49 (br. s., 3H), 5,28 (t, J=14,96 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,99 (q, J=1,40 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H)

<b>5</b>	433,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,70 (s, 3H), 5,27 (t, J=14,96 Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,99 (s, 1H)
<b>6</b>	487,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 5,29 (t, J=14,96 Гц, 2H), 7,66 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,50 (s, 1H)
<b>7</b>	437,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,82 (t, J=13,72 Гц, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (s, 1H)
<b>8</b>	383,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,81-2,97 (m, 2H), 4,46 (t, J=6,65 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,72 (d, J=4,70 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,12 (d, J=4,70 Гц, 1H).
<b>9</b>	453,3/455,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 5,27 (t, J=14,92 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,44 (s, 1H)
<b>10</b>	428,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,90 (qt, J=11,21, 6,79 Гц, 2H), 3,46 (s, 3H), 4,48 (t, J=6,72 Гц, 2H), 4,87 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 8,02 (s, 1H)
<b>11</b>	460,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,13-1,19 (m, 2H), 1,30-1,39 (m, 2H), 2,61 (tt, J=8,24, 4,77 Гц, 1H), 5,29 (t, J=14,87 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 8,03 (s, 1H)
<b>12</b>	424,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,13-1,18 (m, 2H), 1,30-1,36 (m, 2H), 2,60 (tt, J=8,23, 4,80 Гц, 1H), 2,82-2,99 (m, 2H), 4,47 (t, J=6,72 Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,99 (s, 1H)
<b>13</b>	431,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,56 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 5,26 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,93 (s, 1H)
<b>14</b>	395,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,55 (s, 3H), 2,89 (qt, J=11,2, 6,8 Гц, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,44 (t, J=6,7 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,89 (s, 1H)
<b>15</b>	394,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,17 (t, J=7,5 Гц, 3H), 2,63 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,71 (s, 3H), 5,26 (t, J=15,2 Гц, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,09 (s, 1H)
<b>16</b>	430,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,46 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 5,23 (t, J=14,9 Гц, 2H), 6,53 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,88 (s, 1H)

<b>17</b>	416,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,42 (s, 3H), 4,80 (t, J=13,9 Гц, 2H), 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,63 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,73 (s, 1H)
<b>18</b>	430,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,29 (d, J=1,1 Гц, 3H), 4,30 (s, 3H), 4,80 (t, J=13,9 Гц, 2H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,73 (s, 1H)
<b>19</b>	403,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,19 (quin, J=7,7 Гц, 2H), 3,13 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,99-4,15 (m, 2H), 5,27 (t, J=15,1 Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,02 (s, 1H)
<b>20</b>	398,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,76 (s, 3H), 2,90 (qt, J=11,2, 6,8 Гц, 2H), 4,47 (t, J=6,7 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,01 (s, 1H)
<b>21</b>	367,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,15-2,22 (m, 2H), 2,88 (br d, J=11,3 Гц, 2H), 3,12 (t, J=8,1 Гц, 2H), 4,02-4,07 (m, 2H), 4,45 (t, J=6,7 Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,98 (s, 1H)
<b>22</b>	421,0	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,57 (t, J=7,8 Гц, 2H), 4,55 (t, J=7,7 Гц, 2H), 4,79 (t, J=13,9 Гц, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (s, 1H)
<b>23</b>	392,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,25-1,37 (m, 1H), 1,58-1,67 (m, 1H), 2,20 (tq, J=12,1, 7,5 Гц, 1H), 2,81 (s, 3H), 4,25-4,37 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,86 (s, 1H)
<b>24</b>	435,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,63 (d, J=6,6 Гц, 3H), 4,07-4,16 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 4,57 (dd, J=12,9, 7,4 Гц, 1H), 4,79 (t, J=13,9 Гц, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (s, 1H)
<b>25</b>	415,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 0,88-0,97 (m, 1H), 1,37 (td, J=8,2, 4,7 Гц, 1H), 2,27-2,34 (m, 1H), 2,66-2,74 (m, 1H), 4,01-4,18 (m, 2H), 5,26 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,99 (s, 1H)
<b>26</b>	406,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,38-2,48 (m, 2H), 2,56-2,67 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 4,32 (d, J=5,5 Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,98 (s, 1H)

<b>27</b>	417,0	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,04 (s, 3H), 4,81 (t, J=13,9 Гц, 2H), 7,71 (s, 2H), 8,66 (s, 1H)
<b>28</b>	418,0	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 4,11 (s, 3H), 5,29 (t, J=14,8 Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,00 (s, 1H)
<b>29</b>	372,0	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,76 (s, 3H), 3,38-3,49 (m, 1H), 4,43 (t, J=6,1 Гц, 2H), 4,48 (d, J=7,3 Гц, 2H), 4,64 (dd, J=7,8, 6,0 Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,97 (s, 1H)
<b>30</b>	434,1	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,77 (s, 3H), 5,24 (t, J=14,8 Гц, 2H), 6,48 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,3 Гц, 1H)
<b>31</b>	395,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 4,82 (q, J=9,0 Гц, 2H), 7,12 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,73 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,13 (d, J=4,8 Гц, 1H)
<b>32</b>	449,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,39 (br s, 1H), 4,81 (t, J=13,9 Гц, 2H), 4,90 (br s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,96 (t, J=1,1 Гц, 1H)
<b>33</b>	425,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,34 (br t, J=5,6 Гц, 1H), 4,36-4,40 (m, 1H), 4,40-4,45 (m, 1H), 4,89 (d, J=4,6 Гц, 2H), 7,03 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,95 (s, 1H)
<b>34</b>	429,0/431,0	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 4,82 (q, J=9,0 Гц, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 2H), 8,45 (s, 1H)
<b>35</b>	460,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,44 (d, J=7,02 Гц, 6H), 4,32-4,60 (m, 3H), 5,27 (t, J=14,91 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,00 (s, 1H)
<b>36</b>	460,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,81 (s, 6H), 3,32 (s, 3H), 4,79 (t, J=13,81 Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,79 (s, 1H)
<b>38</b>	417,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,71 (s, 3H), 5,26 (t, J=14,96 Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 9,02 (s, 1H)

<b>39</b>	417,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,41 (d, J=1,37 Гц, 3H), 5,27 (t, J=14,96 Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,93 (d, J=1,37 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H)
<b>55</b>	460,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,42 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,80 (t, J=13,8 Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,72 (s, 2H)
<b>56</b>	444,5	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,33 (t, J=7,3 Гц, 3H), 2,41 (d, J=1,4 Гц, 3H), 4,16 (q, J=7,3 Гц, 2H), 5,24 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,60 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H)
<b>57</b>	474,0	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,43 (d, J=1,1 Гц, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,72-3,81 (m, 2H), 4,31 (t, J=5,1 Гц, 2H), 4,79 (t, J=13,7 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,73 (s, 2H)
<b>58</b>	458,5	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,60 (d, J=6,9 Гц, 6H), 2,42 (d, J=1,1 Гц, 3H), 4,74 (quin, J=6,9 Гц, 1H), 5,23 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,59 (q, J=1,4 Гц, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H)
<b>59</b>	388,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,25-1,37 (m, 1H), 1,55-1,66 (m, 1H), 2,12-2,27 (m, 1H), 2,41 (d, J=1,1 Гц, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,20-4,29 (m, 1H), 4,29-4,38 (m, 1H), 7,42 (q, J=1,1 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,67 (s, 1H)
<b>60</b>	402,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,37-0,44 (m, 2H), 0,64-0,71 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 1H), 2,41 (d, J=1,1 Гц, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,04 (d, J=7,1 Гц, 2H), 7,42 (q, J=1,1 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (s, 1H)
<b>61</b>	352,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,37-0,44 (m, 2H), 0,64-0,71 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 1H), 2,41 (d, J=1,1 Гц, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,04 (d, J=7,1 Гц, 2H), 7,42 (q, J=1,1 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (s, 1H)
<b>62</b>	470,0	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 0,45-0,58 (m, 4H), 1,24-1,34 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 4,02 (d, J=7,1 Гц, 2H), 5,24 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,89 (s, 1H)

<b>63</b>	424,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,81 (qt, J=10,4, 7,4 Гц, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,38-4,45 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,67 (s, 1H)
<b>64</b>	474,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,15 (d, J=6,0 Гц, 3H), 2,40 (d, J=1,1 Гц, 3H), 3,88-3,97 (m, 1H), 4,03-4,16 (m, 2H), 5,00 (d, J=4,7 Гц, 1H), 5,24 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,59 (q, J=1,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H)
<b>65</b>	368,0	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,37 (d, J=1,1 Гц, 3H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,40-4,47 (m, 4H), 4,64 (dd, J=7,7, 6,0 Гц, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,58 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H)
<b>66</b>	434,1	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 0,45-0,56 (m, 4H), 1,21-1,32 (m, 1H), 2,44 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2,88 (qt, J=11,2, 6,9 Гц, 2H), 4,02 (d, J=6,9 Гц, 2H), 4,43 (t, J=6,8 Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,84 (s, 1H)
<b>67</b>	451,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,20 (s, 6H), 2,41 (d, J=0,9 Гц, 3H), 2,61 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,79-2,98 (m, 2H), 4,21 (t, J=6,1 Гц, 2H), 4,43 (t, J=6,8 Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,58 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H)
<b>68</b>	446,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 0,43-0,60 (m, 4H), 1,19-1,37 (m, 1H), 2,44 (d, J=0,9 Гц, 3H), 4,03 (d, J=7,0 Гц, 2H), 4,80 (q, J=8,8 Гц, 2H), 7,08 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,20 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,62 (d, J=1,2 Гц, 1H)
<b>69</b>	463,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,21 (s, 6H), 2,42 (d, J=0,7 Гц, 3H), 2,62 (t, J=6,2 Гц, 2H), 4,22 (t, J=6,1 Гц, 2H), 4,80 (q, J=8,8 Гц, 2H), 7,07 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,20 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,59 (d, J=1,1 Гц, 1H)

<b>70</b>	430,2	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,38 (d, J=0,7 Гц, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,19 (t, J=14,8 Гц, 2H), 6,37 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,61 (q, J=1,0 Гц, 1H), 7,87 (d, J=2,3 Гц, 1H)
<b>80</b>	474,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,48 (d, J=1,1 Гц, 3H), 4,03 (s, 3H), 5,26 (t, J=14,9 Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,70 (q, J=1,1 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H)
<b>81</b>	470,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,52-1,79 (m, 2H), 2,27-2,40 (m, 1H), 2,42 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,88 (qt, J=11,2, 6,8 Гц, 2H), 4,17-4,37 (m, 2H), 4,43 (t, J=6,7 Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,61 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H)
<b>82</b>	484,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,42 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,46-2,64 (m, 2H), 2,67-2,87 (m, 5H), 4,26 (d, J=6,4 Гц, 2H), 4,37-4,45 (m, 2H), 7,42 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,66 (s, 1H)
<b>83</b>	424,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,40 (d, J=0,9 Гц, 3H), 2,76-3,00 (m, 2H), 3,75 (q, J=5,5 Гц, 2H), 4,16 (t, J=5,4 Гц, 2H), 4,43 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,96 (t, J=5,8 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,51-7,66 (m, 1H), 7,84 (s, 1H)
<b>84</b>	487,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,21 (br s, 6H), 2,42 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,63 (br dd, J=3,6, 1,9 Гц, 2H), 4,12-4,31 (m, 2H), 5,24 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,60 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H)
<b>85</b>	454,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,46 (d, J=1,1 Гц, 3H), 3,54 (t, J=2,5 Гц, 1H), 5,04 (d, J=2,5 Гц, 2H), 5,24 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,65 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H)
<b>94</b>	457,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,36 (d, J=0,9 Гц, 3H), 2,79-3,00 (m, 2H), 4,44 (t, J=6,8 Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,58-7,68 (m, 1H), 7,74-7,82 (m, 1H), 7,84-7,94 (m, 2H), 8,18 (td, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 8,70 (dd, J=4,8, 1,3 Гц, 1H)

<b>95</b>	494,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,41 (d, J=0,9 Гц, 3H), 5,26 (t, J=14,9 Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,85 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,82 (dd, J=2,5, 1,4 Гц, 1H), 8,86 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,22 (d, J=1,3 Гц, 1H)
<b>96</b>	507,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,35 (d, J=0,9 Гц, 3H), 2,57 (s, 3H), 5,25 (br t, J=14,9 Гц, 2H), 7,48 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,79 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,05 (t, J=7,8 Гц, 1H)
<b>98</b>	493,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,24 (d, J=1,0 Гц, 3H), 5,25 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,71 (dd, J=8,2, 4,9 Гц, 1H), 7,83 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,07-8,16 (m, 1H), 8,79 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,85 (d, J=2,2 Гц, 1H)
<b>99</b>	494,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,31 (d, J=1,4 Гц, 3H), 5,26 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,86 (q, J=1,4 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 9,40 (s, 1H)
<b>100</b>	492,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,19 (d, J=1,1 Гц, 3H), 5,25 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,56-7,69 (m, 6H), 7,80 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,89-7,92 (m, 1H)
<b>101</b>	527,1/529,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,40 (d, J=1,1 Гц, 3H), 5,26 (t, J=14,8 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,81 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,25 (t, J=8,0 Гц, 1H)
<b>102</b>	493,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,29 (d, J=1,1 Гц, 3H), 5,25 (t, J=15,0 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 7,81-7,86 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,82-8,92 (m, 2H)
<b>109</b>	388,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,30 (dtd, J=13,1, 7,8, 7,8, 3,7 Гц, 1H), 1,53-1,67 (m, 1H), 2,19 (ddq, J=12,9, 11,4, 7,4, 7,4, 7,4 Гц, 1H), 2,41 (d, J=1,3 Гц, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,17-4,40 (m, 2H), 7,42 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,62-7,71 (m, 2H)

<b>110</b>	388,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,24-1,38 (m, 1H), 1,49-1,74 (m, 1H), 2,10-2,29 (m, 1H), 2,41 (d, J=1,1 Гц, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,17-4,43 (m, 2H), 7,42 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,61-7,75 (m, 2H)
<b>111</b>	392,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,25-1,37 (m, 1H), 1,58-1,67 (m, 1H), 2,20 (tq, J=12,1, 7,5 Гц, 1H), 2,81 (s, 3H), 4,25-4,37 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,86 (s, 1H)
<b>112</b>	392,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,25-1,37 (m, 1H), 1,58-1,67 (m, 1H), 2,20 (tq, J=12,1, 7,5 Гц, 1H), 2,81 (s, 3H), 4,25-4,37 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,86 (s, 1H)
<b>113</b>	435,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,63 (d, J=6,8 Гц, 3H), 4,11 (sxt, J=6,7 Гц, 1H), 4,16-4,25 (m, 1H), 4,57 (dd, J=12,9, 7,2 Гц, 1H), 4,79 (t, J=13,8 Гц, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (s, 1H)
<b>114</b>	435,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,63 (d, J=6,6 Гц, 3H), 4,06-4,16 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 4,57 (dd, J=12,8, 7,3 Гц, 1H), 4,79 (t, J=13,7 Гц, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (s, 1H)
<b>115</b>	470,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,52-1,79 (m, 2H), 2,27-2,40 (m, 1H), 2,42 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,88 (qt, J=11,2, 6,8 Гц, 2H), 4,17-4,37 (m, 2H), 4,43 (t, J=6,7 Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,61 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H)
<b>116</b>	470,1	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,52-1,79 (m, 2H), 2,27-2,40 (m, 1H), 2,42 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,88 (qt, J=11,2, 6,8 Гц, 2H), 4,17-4,37 (m, 2H), 4,43 (t, J=6,7 Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,61 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H)

#### БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

В данном разделе представлена биологическая оценка конкретных примеров, представленных в данном документе. См. **таблицы 15-18**.

Измерение *in vitro* ингибирующей активности в отношении дельта-5-десатуразы с применением масс-спектроскопических анализов DGLA-CoA и арахидонил-CoA

Получали препараты мембраны сверхэкспрессирующих D5D клеток НЕК293 6Е, в которых концентрация общего белка составляла 5,6 мг/мл. Исходные препараты мембраны с D5D разбавляли в буфере для анализа D5D (25 мМ 2-амино-2-

(гидроксиметил)-1,3-пропандиол, pH 7,5, содержащий 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ октилглюкозид (SigmaAldrich O-8001), 1 мМ гидрохлорид трис(2-карбоксиэтил)фосфина (SigmaAldrich 646547)) до конечной концентрации мембраны с D5D 10 мкг/мл в аналитическом планшете, содержащем серийно разбавленные тестовые соединения. К 15 мкл данного препарата с D5D добавляли 15 мкл раствора субстрата (0,25 мМ NADH (никотинамидадениндинуклеотид, Roche Diag. 10107735001), 0,25 мМ аденозина трифосфата (SigmaAldrich A-3377), 0,05 мМ гидрата кофермента А (SigmaAldrich C-4282) и 0,01 мМ DGLA (дигомо-гамма-линолевая кислота, Sigma E-4504) в том же буфере для анализа D5D. После инкубации в течение одного часа при температуре окружающей среды добавляли ацетонитрил (30 мкл) с гашением реакции и содержимое планшетов центрифугировали в течение 10 мин. при 3000 об./мин. Масс-спектрометрический анализ предусматривал систему 360 SPE, соединенную с трехкврупольным масс-спектрометром ABSciex API4000 Triple с применением картриджа C18 SPE (G9203-80105) с ионизацией в отрицательном режиме (растворитель А=100% вода; растворитель В=100% ацетонитрил, каждый растворитель содержит 5 мМ ацетата аммония). DGLA-CoA и арахидонил-CoA определяли посредством мониторинга множественных реакций (MRM) двухзарядных исходных ионов со значением масса/заряд 526,6 и 525,6, соответственно.

% ингибирования выражали в виде процента от максимального значения ингибирования, полученного в отсутствие фермента, в соответствии с формулой: % ингибирование =  $100 - (100 * (S_x - S_c) / (S_o - S_c))$ . S<sub>x</sub> представляет собой значение от неизвестного образца, S<sub>o</sub> представляет собой значение от только DMSO, и S<sub>c</sub> представляет собой значение от лунки без фермента. Для анализа CRC значения % ингибирования анализировали с помощью 4-параметрической логистической модели или сигмоидальной модели зависимости ответа от дозы с применением XLfit (IDBS, Guilford, Великобритания). Эффективность тестового объекта выражали в виде IC<sub>50</sub>, нМ, что соответствует концентрации тестового объекта, способной подавить 50% от максимального ответа фермента. Значения IC<sub>50</sub> представляли собой средние значения, определенные с помощью по меньшей мере двух независимых измерений.

Результаты, представленные в **таблице 15**, были получены с помощью анализа *in vitro*, описанного выше. Данный анализ может применяться для тестирования любого из соединений, описанных в данном документе, для оценки и определения способности соединения ингибировать D5D.

Таблица 15

Номер примера	IC <sub>50</sub> D5D (мкМ)
1	0,0038
2	0,0196
3	0,0257
4	0,0178
5	0,482

<b>6</b>	0,271
<b>7</b>	0,0013
<b>8</b>	0,0046
<b>9</b>	0,0064
<b>10</b>	0,0274
<b>11</b>	0,133
<b>12</b>	0,248
<b>13</b>	0,249
<b>14</b>	1,43
<b>15</b>	1,51
<b>16</b>	9,41
<b>17</b>	0,363
<b>18</b>	3,63
<b>19</b>	0,0463
<b>20</b>	0,0329
<b>21</b>	0,235
<b>22</b>	0,0143
<b>23</b>	0,158
<b>24</b>	0,168
<b>25</b>	0,354
<b>26</b>	0,104
<b>27</b>	0,0026
<b>28</b>	0,0060
<b>29</b>	1,58
<b>30</b>	17,9
<b>31</b>	0,0023
<b>32</b>	0,0456
<b>33</b>	0,0009
<b>34</b>	0,0048
<b>35</b>	0,118
<b>36</b>	> 67
<b>37</b>	0,0115
<b>38</b>	0,0673
<b>39</b>	0,0188

<b>40</b>	0,224
<b>41</b>	0,877
<b>42</b>	0,0274
<b>43</b>	0,0340
<b>44</b>	3,21
<b>45</b>	0,0211
<b>46</b>	0,0361
<b>47</b>	4,95
<b>48</b>	0,0068
<b>49</b>	0,331
<b>50</b>	0,120
<b>51</b>	0,0368
<b>52</b>	0,0475
<b>53</b>	0,0064
<b>54</b>	0,0171
<b>55</b>	0,210
<b>56</b>	0,0343
<b>57</b>	0,146
<b>58</b>	0,0315
<b>59</b>	0,011
<b>60</b>	0,0578
<b>61</b>	0,0737
<b>62</b>	0,0029
<b>63</b>	0,160
<b>64</b>	0,239
<b>65</b>	0,815
<b>66</b>	0,0066
<b>67</b>	1,48
<b>68</b>	0,356
<b>69</b>	13,5
<b>70</b>	5,15
<b>71</b>	0,0328
<b>72</b>	0,135
<b>73</b>	0,0357

<b>74</b>	0,0047
<b>75</b>	0,0063
<b>76</b>	0,026
<b>77</b>	0,024
<b>78</b>	0,028
<b>79</b>	0,0117
<b>80</b>	0,0547
<b>81</b>	0,105
<b>82</b>	2,03
<b>83</b>	0,0115
<b>84</b>	0,193
<b>85</b>	0,0071
<b>86</b>	0,0109
<b>87</b>	0,0037
<b>88</b>	0,631
<b>89</b>	0,0533
<b>90</b>	0,105
<b>91</b>	0,0101
<b>92</b>	0,132
<b>93</b>	0,678
<b>94</b>	0,777
<b>95</b>	0,247
<b>96</b>	0,0194
<b>97</b>	0,0293
<b>98</b>	2,40
<b>99</b>	36,1
<b>100</b>	4,12
<b>101</b>	0,397
<b>102</b>	8,40
<b>103</b>	0,301
<b>104</b>	0,100
<b>105</b>	10,5
<b>106</b>	61,5
<b>107</b>	0,0125

<b>108</b>	0,0120
<b>109</b>	0,0286
<b>110</b>	0,0241
<b>111</b>	0,452
<b>112</b>	0,861
<b>113</b>	0,0118
<b>114</b>	0,0494
<b>115</b>	0,039
<b>116</b>	1,17

Измерение *in vivo* ингибирующей активности в отношении дельта-5-десатуразы

Применяли мышей с индуцированным диетой ожирением (DIO; Jackson Laboratories, линия № 3800050) для скрининга фармакодинамической (PD) активности тестовых соединений. В общем, мышам с DIO возрастом 14-24 недели вводили тестовые соединения, составленные в среде-носителе из 2% гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) и 1% Tween80. Животным вводили дозу в зависимости от веса тела с помощью желудочного зонда с одной дозой (30 мг/кг) для исследований PD. Аутопсия включала сбор плазмы крови для анализа PUFA. 10 мкл плазмы крови или стандартов, разбавленных в заменителе матрицы (65 г/л фетальной бычьей сыворотки в забуференном фосфатом солевом растворе Дульбекко), смешивали с 10 мкл внутреннего стандарта (100 мкМ альфа-линолевая кислота-d<sub>14</sub> (ALA-d<sub>14</sub>, Cayman Chemical)) в 96-луночном планшете. К смеси добавляли 100 мкл 2 н. NaOH для последующего омыления при 65°C в течение 1 часа. Смесь затем подкисляли с помощью 50 мкл муравьиной кислоты с последующими двумя экстракциями гексаном. Добавляли гексан (500 мкл) и смесь тщательно смешивали путем перемешивания вихревым способом с последующим центрифугированием при 4000 об./мин. в течение 15 мин. Фазу на основе гексана переносили в новый 96-луночный планшет на 1 мл и оставшийся водный слой экстрагировали гексаном. Органические экстракты объединяли и растворитель удаляли путем помещения планшета в атмосферу газообразного азота при 55°C. В планшет добавляли 250 мкл 90% метанола с последующим перемешиванием вихревым способом в течение 2 минут. 200 мкл образцов переносили в новый 96-луночный полипропиленовый планшет. Образцы анализировали на LC-MS/MS в отношении следующих PUFA: арахидоновая кислота (AA), дигомо-гамма-линолевая кислота (DGLA), с ALA-d<sub>14</sub> в качестве внутреннего стандарта. Описание способа LC-MS/MS: 5 мкл образца вводили в колонку Poroshell 120 EC-C18, 3,0×50 мм, 1,9 мкм id. Подвижные фазы представляли собой 20% ацетонитрил, содержащий 5 мМ ацетата аммония, для подвижной фазы А и 99,8% ацетонитрил, содержащий 2 мМ ацетат аммония для подвижной фазы В. Градиент в способе LC длился 11,30 мин. при скорости потока 0,5 мл/минуту, при этом он состоял из от 0% В до 45% В от 0 до 2,25 мин, а затем от 45% В до 71% В от 6,0 до 9,5 мин., а затем от 71% В до 95% В от 9,5 до 9,6 мин.;

систему затем поддерживали при 95% В от 9,6 мин. до 10,10 мин. и возвращали до 0% В от 10,20 мин. до 11,30 мин. в конце способа. Значения площади под пиками для PUFA количественно определяли с применением программного обеспечения SCIEX Analyst. Для определения степени ингибирования D5D соотношение продукт/субстрат, соотношение AA/DGLA рассчитывали путем деления содержания AA (время удерживания 8,25 мин.) на содержание DGLA (время удерживания 9,31 мин.). Относительное снижение соотношения AA/DGLA для группы с введением тестируемого соединения относительно группы с введением среды-носителя рассчитывали и применяли в качестве показателя ингибирования D5D.

Данную процедуру применяли для демонстрации того, что соединения, представленные в данном документе, ингибировали ферментативную активность D5D *in vivo* с изменениями уровней полиненасыщенных жирных кислот (PUFA).

Результаты, представленные в **таблице 16**, получали с применением определенных соединений, описанных в данном документе, в протоколе исследований *in vivo*, описанном выше.

Таблица 16

Номер примера	Средний % ингибирования D5D, выраженные в виде соотношения эндогенных AA/DGLA в плазме крови
2	66
48	68
52	74

Оценка ингибитора D5D с применением мышей с индуцированным диетой ожирением (DIO)

Самцов мышей C57BL/6J с DIO (Jackson Laboratories, инвентарный №: 380050) кормили рационом с высоким содержанием жиров (Research Diets, Inc., D12492) в течение 12 недель. У всех животных был свободный доступ к воде и корму. Животных адаптировали к пероральному введению доз в течение 3 дней до начала эксперимента. Животных рандомизировали в зависимости от веса тела, жировой массы, массы нежировой ткани и значений концентрации глюкозы в крови на группы из 8-10 животных на группу. Животным дважды в сутки перорально вводили дозу либо среды-носителя (2% гидроксипропилметилцеллюлозы и 1% tween 80 в воде), либо **примера 2** при 10 мг/кг или 30 мг/кг (составленного в 2% гидроксипропилметилцеллюлозы и 1% tween 80 в воде), либо **примера 45** при 3 мг/кг или 10 мг/кг (составленного в 2% гидроксипропилметилцеллюлозы и 1% tween 80 в воде). Измеряли среднее за три дня (пример 2) или среднесуточное (пример 45) потребление пищи в указанные моменты времени, как показано на **таблице 17** и **таблице 18**. Состав тканей организма (EchoMRI) определяли в день 78 для **примера 2** и день 22 для **примера 45**. Для **примера 2** проводили сбор крови в состоянии натощак в день 81; уровень глюкозы в крови непосредственно измеряли и образцы плазмы крови получали из оставшейся крови и применяли для

измерения концентраций DGLA и AA. В день 84 проводили сбор крови после голодания в течение 4 часов, и образцы плазмы крови получали из крови и применяли для измерения уровней холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL), инсулина и адипокина (адипонектина, лептина и резистина). Для примера 45 собирали образцы крови после голодания в течение 4 часов в день 25, и непосредственно измеряли уровень глюкозы в крови, и образцы плазмы крови, полученные из оставшейся крови, применяли для измерения уровня холестерина, триглицеридов, холестерина LDL, инсулина, концентрации DGLA и AA. В конце исследования записывали значения веса печени, эпидидимальной белой жировой ткани, ингвинальной белой жировой ткани, мезентеральной (только для **примера 2**) белой жировой ткани. Данные анализировали с применением GraphPad Prism v 7.04. Все данные представлены в **таблице 17** и **таблице 18**.

Ингибитор D5D дозозависимым образом приводил к потере веса на протяжении эксперимента (**таблица 17** и **таблица 18**) по сравнению с контролями со средоносителем. Систематически уровень жировой массы снижался, наряду с более низкими значениями веса ингвинальной, эпидидимальной и мезентеральной белой жировой ткани (WAT) при аутопсии. Уровни глюкозы в крови и инсулина в плазме крови одновременно снижались с помощью ингибитора D5D, наряду со снижениями уровней холестерина и триглицеридов в плазме крови. Свидетельство взаимодействия с мишенью было установлено путем наблюдения увеличения уровня DGLA в плазме крови и снижения уровня AA в плазме крови.

Таблица 17

	<i>День измерения</i>	<i>Среда-носитель</i>	<i>Пример 1</i>	<i>Пример 2</i>
Доза (мг/кг)			10	30
Вес тела (г)	84	53,1 ± 1,1	38,1 ± 1,0*	32,3 ± 0,9*
Глюкоза в крови (мг/дл)	81	201,6 ± 10,2	165,3 ± 4,6*	152,1 ± 6,1*
Инсулин (нг/мл)	84	15,8 ± 2,3	1,8 ± 0,3*	1,4 ± 0,2*
Холестерин (мг/дл)	84	341,3 ± 17,2	224,5 ± 7,3*	207,5 ± 4,8*
холестерин LDL (мг/дл)	84	110,2 ± 9,5	85,9 ± 3,8*	80,6 ± 3,9*
Триглицериды (мг/дл)	84	29,9 ± 3,6	14,3 ± 1,2*	12,8 ± 1,0*
Жировая масса (г)	78	22,9 ± 0,6	11,4 ± 0,6*	5,7 ± 0,6*
Масса нежировой ткани (г)	78	29,5 ± 0,7	26,4 ± 0,6*	26,1 ± 0,4*

Потребление пищи (г/день)	0-2	2,7 ± 0,1	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2
Потребление пищи (г/день)	70-72	2,8 ± 0,1	2,5 ± 0,1*	2,7 ± 0,1
Значения веса печени (г)	84	2,7 ± 0,2	3,0 ± 0,2	3,2 ± 0,1
Ингвинальная WAT (г)	84	2,7 ± 0,1	1,2 ± 0,1*	0,5 ± 0,1*
Эпидидимальная WAT (г)	84	1,5 ± 0,2	1,2 ± 0,1	0,75 ± 0,1*
Мезентеральная WAT (г)	84	1,1 ± 0,1	0,4 ± 0,0*	0,2 ± 0,0*
DGLA (мкг/мл)	81	80,0 ± 4,4	167,8 ± 11,1*	137,7 ± 6,5 *
AA (мкг/мл)	81	175,2 ± 7,7	14,5 ± 0,9*	10,7 ± 0,6*
Адипонектин (нг/мл)	84	42,0 ± 23,0	48,3 ± 17,7	51,0 ± 24,4
Лептин (нг/мл)	84	21,9 ± 6,2	10,7 ± 3,6	3,2 ± 1,6
Резистин (нг/мл)	84	1,7 ± 0,4	0,9 ± 0,2	0,7 ± 0,2

\* P < 0,05 относительно среды-носителя, однофакторный дисперсионный анализ с использованием апостериорного критерия Даннета

Таблица 18

	<i>День измерения</i>	<i>Среда-носитель</i>	<i>Пример 45</i>	<i>Пример 45</i>
Доза (мг/кг)			3	10
Вес тела (г)	27	49,8 ± 2,7	47,8 ± 2,8	43,8 ± 3,1*
Глюкоза в крови (мг/дл)	25	203,9 ± 21,1	176,1 ± 9,4	156,1 ± 19,8*
Инсулин (нг/мл)	25	11,1 ± 2,2	7,2 ± 1,8	5,2 ± 0,7*
Холестерин (мг/дл)	25	218,0 ± 29,3	160,4 ± 43,7*	162,8 ± 10,0*
холестерин LDL (мг/дл)	25	146,5 ± 22,4	130,6 ± 25,1	129,0 ± 15,7
Триглицериды (мг/дл)	25	43,3 ± 6,6	32,6 ± 5,2*	26,3 ± 5,5*
Жировая масса (г)	22	21,4 ± 1,6	19,7 ± 2,2	16,9 ± 2,3*
Масса нежировой	22	27,1 ± 1,4	27,4 ± 1,5	26,7 ± 1,1

ткани (г)				
Потребление пищи (г/день)	0	2,6 ± 0,2	2,5 ± 0,3	2,6 ± 0,3
Потребление пищи (г/день)	7	2,8 ± 0,3	3,0 ± 0,3	2,6 ± 0,3
Потребление пищи (г/день)	14	3,0 ± 0,2	2,7 ± 0,3	2,4 ± 0,2*
Потребление пищи (г/день)	21	2,9 ± 0,2	2,7 ± 0,2	2,5 ± 0,2*
Потребление пищи (г/день)	27	2,8 ± 0,3	2,5 ± 0,2	2,4 ± 0,2
Значения веса печени (г)	27	2,0 ± 0,5	2,6 ± 0,4*	2,6 ± 0,5*
Ингвинальная WAT (г)	27	2,7 ± 0,3	2,2 ± 0,5*	1,9 ± 0,2*
Эпидидимальная WAT (г)	27	1,9 ± 0,3	1,8 ± 0,3	1,7 ± 0,3
DGLA (мкг/мл)	25	61,3 ± 22,4	286,9 ± 47,7*	212,6 ± 23,7*
AA (мкг/мл)	25	791,6 ± 175,5	88,6 ± 18,9*	38,2 ± 3,6*

\* P < 0,05 относительно среды-носителя, однофакторный дисперсионный анализ с использованием апостериорного критерия Даннета

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Baugh SD et al., Design, synthesis, and in vivo activity of novel inhibitors of delta-5 desaturase for the treatment of metabolic syndrome, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25(18):3836-3839 (2015).

Chopra M et al., A global response to a global problem: the epidemic of overnutrition, *Bull. World Health Organ.* 80:952-958 (2002).

Di Marzo V and Matias I, Endocannabinoid control of food intake and energy balance, *Nat. Neurosci.* 8(5):585-589 (2005).

Dupuis J, New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk, *Nat. Genet.* 42(2):105-116 (2010).

Fumagalli M et al., Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation, *Science* 349(6254):1343-1347 (2015).

Haidar YM and Cosman BC, Obesity epidemiology, *Clin. Colon Rectal Surg.* 24:205-210 (2011).

Harizi H et al., Arachidonic-acid-derived eicosanoids: roles in biology and immunopathology, *Trends Mol. Med.* 14(10):461-469 (2008).

Kroeger J and Schulze MB, Recent insights into the relation of delta5 desaturase and delta6 desaturase activity to the development of type 2 diabetes, *Curr. Opin. Lipidol.* 23(1):4-10 (2012).

Mendis S et al., World Health Organization (WHO) and International Society of Hypertension (ISH) risk prediction charts: assessment of cardiovascular risk for prevention and control of cardiovascular disease in low and middle-income countries, *J. Hypertens.* 25:1578-1582 (2007).

Merino DM et al., Genetic variation in lipid desaturases and its impact on the development of human disease, *Lipids Health Dis.* 9:63 (2010).

Merino DM et al., Polymorphisms in FADS1 and FADS2 alter desaturase activity in young Caucasian and Asian adults, *Mol. Genet. Metab.* 103(2):171-178 (2011).

Miyahisa I et al., T-3364366 Targets the Desaturase Domain of Delta-5 Desaturase with Nanomolar Potency and a Multihour Residence Time, *ACS Med. Chem. Lett.* 7(9):868-872 (2016).

Monteiro CA et al., Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull. World Health Organ.* 82:940-946 (2004).

Obukowicz MG et al., Novel, selective delta6 or delta5 fatty acid desaturase inhibitors as antiinflammatory agents in mice, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 287(1):157-166 (1998).

Powell DR et al., Fatty acid desaturase 1 knockout mice are lean with improved glycemic control and decreased development of atheromatous plaque, *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 9:185-199 (2016).

Tosi F et al., Delta-5 and delta-6 desaturases: crucial enzymes in polyunsaturated fatty acid-related pathways with pleiotropic influences in health and disease, *Adv. Exp. Med. Biol.* 824:61-81 (2014).

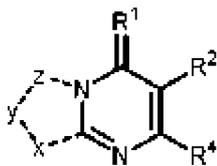
Willer CJ et al., Discovery and refinement of loci associated with lipid levels, *Nat. Genet.* 45(11):1274-1283 (2013).

Yashiro H et al., A Novel Selective Inhibitor of Delta-5 Desaturase Lowers Insulin Resistance and Reduces Body Weight in Diet-Induced Obese C57BL/6J Mice, *PLoS One* 11(11):e0166198 (2016).

Все ссылки, например, на научную публикацию или публикацию заявки на патент, приведенные в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте и для всех целей в той же степени, как если бы каждая ссылка была конкретно и отдельно указана для включения посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I,



I,

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения



или указанного таутомера, где группа  вместе с атомом N и атомом C, к которым она присоединена, образует 5-членное кольцо, где кольцо является ароматическим, ненасыщенным, частично насыщенным или насыщенным;

x, y и z независимо выбраны из CR, CRR', N, NR'', O, S(O)<sub>n</sub>, C=O, C=S и C=NH;

каждый из R и R' независимо выбран из H, галогена, -OH, -CN, -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -COOH, -COO(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO(диC<sub>1-4</sub>алкиламино), -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино, -NH(COC<sub>1-4</sub>алкил), -N(C<sub>1-4</sub>алкил)C(=O)F, C<sub>1-4</sub>алкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил), C<sub>1-4</sub>дейтероалкила, C<sub>3-5</sub>циклоалкила, C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>дейтероалкокси, фенила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила;

где C<sub>1-4</sub>алкильная группа необязательно замещена с помощью 1-4 F или необязательно замещена заместителем, выбранным из -OH, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил);

где C<sub>1-4</sub>алкоксигруппа необязательно замещена с помощью 1-4 независимо выбранных атомов галогена или необязательно замещена заместителем, выбранным из -OH, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил);

где группы, представляющие собой -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкил, фенил, 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил, необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкила, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил); и

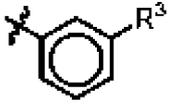
где R первой группы CR или CRR' и R второй группы CR или CRR', если они присутствуют, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C<sub>3-5</sub>карбоцикл;

каждый R'' независимо выбран из H, -OH, -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -COO(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO(диC<sub>1-4</sub>алкиламино), C<sub>1-4</sub>алкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил), C<sub>1-4</sub>дейтероалкила, C<sub>3-5</sub>циклоалкила, C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, фенила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила;

где C<sub>1-4</sub>алкильная группа необязательно замещена с помощью 1-4 F или необязательно замещена заместителем, выбранным из -OH, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил); и

где группы, представляющие собой  $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_{3-5}\text{циклоалкил})$ ,  $\text{C}_{3-4}$ гетероциклоалкил, фенил, 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил, необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкиламино, ди $\text{C}_{1-4}$ алкиламино и  $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ;

$\text{R}^1$  представляет собой O, S или NH;

$\text{R}^2$  представляет собой ,  или , где

кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, S и O, и необязательно один или два дополнительных атома N, при этом остальные атомы в кольце 5-членного гетероарила представляют собой углерод, где

кольцо A присоединено посредством атома C к бициклическому ядру, и  $\text{R}^3$  присоединен посредством атома N; или

кольцо A присоединено посредством атома N к бициклическому ядру, и  $\text{R}^3$  присоединен посредством атома C; или

кольцо A присоединено посредством атома C к бициклическому ядру, и  $\text{R}^3$  присоединен посредством атома C;

и при этом часть ,  или   $\text{R}^2$  дополнительно необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными заместителями  $\text{R}^3$ ;

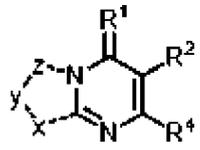
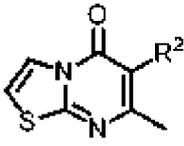
$\text{R}^3$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{3-5}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ алкиламино, ди $\text{C}_{1-6}$ алкиламино,  $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$ ,  $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-5}\text{циклоалкил})$ ,  $-\text{OCH}_2(\text{C}_{3-5}\text{циклоалкил})$ ,  $-\text{NHCH}_2(\text{C}_{3-5}\text{циклоалкил})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{CH}_2(\text{C}_{3-5}\text{циклоалкил})$ ,  $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-5}\text{гетероциклоалкил})$  или фенил; где группы, представляющие собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{3-5}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ алкиламино, ди $\text{C}_{1-6}$ алкиламино,  $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$ ,  $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-5}\text{циклоалкил})$ ,  $-\text{OCH}_2(\text{C}_{3-5}\text{циклоалкил})$ ,  $-\text{NHCH}_2(\text{C}_{3-5}\text{циклоалкил})$  и  $-\text{S}(\text{O})_n\text{CH}_2(\text{C}_{3-5}\text{циклоалкил})$ , необязательно замещены с помощью 1-9 атомов галогена и необязательно замещены с помощью  $-\text{CN}$ , и при этом фенил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси и  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкокси;

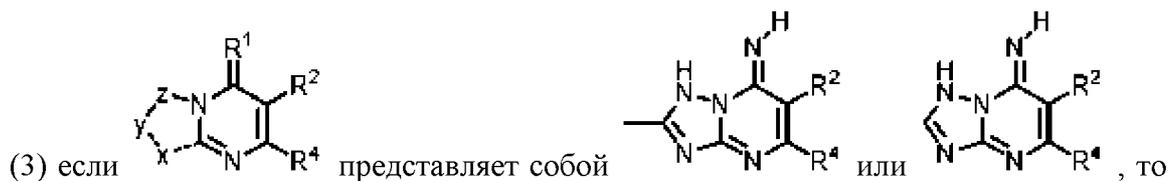
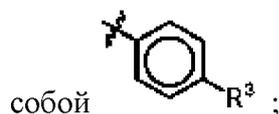
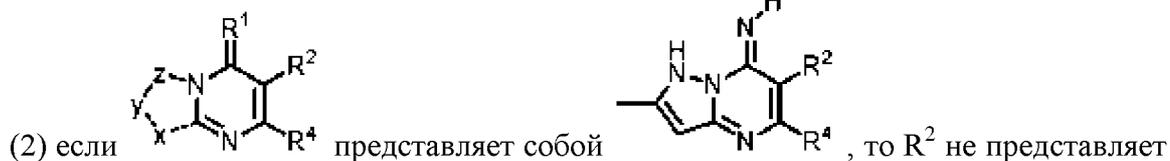
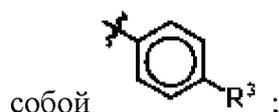
$\text{R}^{3'}$  независимо представляет собой галоген,  $\text{C}_{1-4}$ алкил,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси или  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкокси;

$\text{R}^4$  представляет собой  $\text{C}_{1-3}$ алкил,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкокси,  $\text{C}_{3-5}$ циклоалкил или  $\text{C}_{3-5}$ циклогалогеналкил;

n равняется 0, 1 или 2; и

m равняется 1 или 2; при условии, что

(1) если  представляет собой , то  $\text{R}^2$  не представляет



(4) если любой из R, R' или R'' представляет собой фенил, то R<sup>3</sup> не представляет собой незамещенный C<sub>1-6</sub>-алкил, и R<sup>3</sup> не представляет собой C<sub>1-2</sub>-алкокси.

2. Соединение по п. 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где соединение не представляет собой

1,3,3-триметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,2H,3H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-2,5-дион;

2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1-(пиримидин-5-ил)-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он или

2-[(метиламино)метил]-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-5-он.

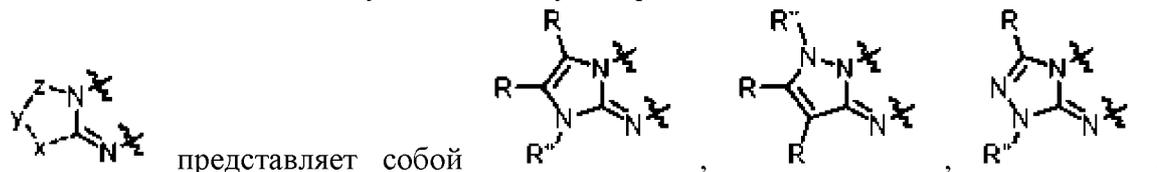
3. Соединение по п. 1 или п. 2, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

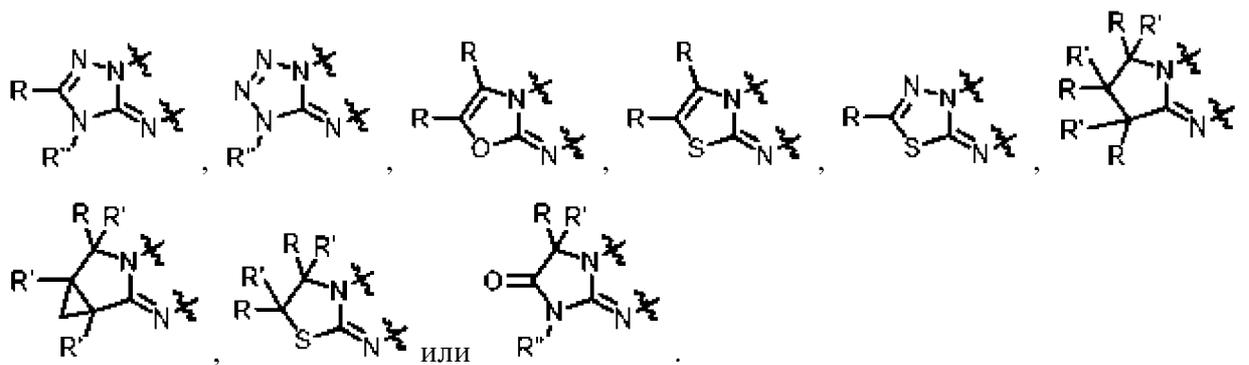
x, y и z независимо выбраны из CR, N и NR''.

4. Соединение по п. 1 или п. 2, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

x, y и z независимо выбраны из CR, N и S.

5. Соединение по п. 1 или п. 2, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

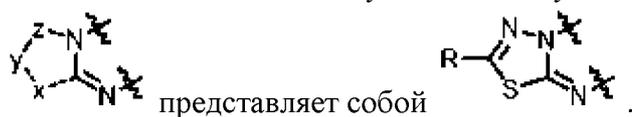




6. Соединение по п. 1 или п. 2, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



7. Соединение по п. 1 или п. 2, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



8. Соединение по любому из пп. 1-7, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый из R и R', если он присутствует, независимо выбран из H, галогена, -COO(C<sub>1-4</sub>алкил), C<sub>1-4</sub>алкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил), C<sub>1-4</sub>дейтероалкила, C<sub>3-5</sub>циклоалкила, C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, фенила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила;

где C<sub>1-4</sub>алкильная группа необязательно замещена с помощью 1-4 F или необязательно замещена заместителем, выбранным из -OH, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкиламино и диC<sub>1-4</sub>алкиламино; и

где группы, представляющие собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил, необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH и C<sub>1-4</sub>алкила.

9. Соединение по любому из пп. 1-7, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый из R и R', если он присутствует, независимо выбран из H, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>дейтероалкила и C<sub>1-4</sub>алкокси; где C<sub>1-4</sub>алкильная группа необязательно замещена заместителем, выбранным из -OH и -CN.

10. Соединение по любому из пп. 1-7, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый из R и R', если он присутствует, независимо выбран из H и C<sub>1-4</sub>алкила.

11. Соединение по любому из пп. 1-7, или его таутомер, или фармацевтически

приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый из R и R', если он присутствует, независимо выбран из H, F, Cl, -COOMe, метила, этила, изопропила, фторметила, трифторметила, -CH<sub>2</sub>OH, 2-гидроксиэтила, 2-гидрокси-2-метилпропила, -CH<sub>2</sub>CN, 2-гидроксипропила, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, метиламинометила, диметиламинометила, 2-(диметиламино)этила, циклопропилметила, (2,2-дифторциклопропил)метила, (3,3-дифторциклобутил)метила, (1-гидроксициклопропил)этила, -CD<sub>3</sub>, циклопропила, (оксетан-3-ил)метила, оксетан-3-ила, проп-2-ин-1-ила, метокси, фенила, пиразолила, 1-метилпиразол-4-ила, пиридинила, пиразинила, пиримидинила, 6-метилпиридин-2-ила и 6-хлорпиридин-2-ила.

12. Соединение по любому из пп. 1-7, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый из R и R', если он присутствует, независимо выбран из H, Cl, метила, -CH<sub>2</sub>OH, 2-гидроксиэтила, -CH<sub>2</sub>CN, -CD<sub>3</sub> и метокси.

13. Соединение по любому из пп. 1-7, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый из R и R', если он присутствует, независимо выбран из H и метила.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый R'', если он присутствует, независимо выбран из H, -COO(C<sub>1-4</sub>алкил), C<sub>1-4</sub>алкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил), C<sub>1-4</sub>дейтероалкила, C<sub>3-5</sub>циклоалкила, C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкила, C<sub>2-4</sub>алкинила, фенила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила;

где C<sub>1-4</sub>алкильная группа необязательно замещена с помощью 1-4 F или необязательно замещена заместителем, выбранным из -OH, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкиламино и диC<sub>1-4</sub>алкиламино; и

где группы, представляющие собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил, необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH и C<sub>1-4</sub>алкила.

15. Соединение по любому из пп. 1-13, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый R'', если он присутствует, независимо выбран из H, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>дейтероалкила; где C<sub>1-4</sub>алкильная группа необязательно замещена заместителем, выбранным из -OH и -CN.

16. Соединение по любому из пп. 1-13, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый R'', если он присутствует, независимо выбран из H и C<sub>1-4</sub>алкила.

17. Соединение по любому из пп. 1-13, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый R'', если он присутствует, независимо выбран из H, -COOMe, метила, этила, изопропила, фторметила, трифторметила, 2-гидроксиэтила, 2-гидрокси-2-

метилпропила,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ , 2-гидроксипропила,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , диметиламинометила, 2-(диметиламино)этила, циклопропилметила, (2,2-дифторциклопропил)метила, (3,3-дифторциклобутил)метила, (1-гидроксициклопропил)этила,  $-\text{CD}_3$ , циклопропила, (оксетан-3-ил)метила, оксетан-3-ила, проп-2-ин-1-ила, фенила, пиразолила, 1-метилпиразол-4-ила, пиридинила, пиазинила, пиримидинила, 6-метилпиридин-2-ила и 6-хлорпиридин-2-ила.

18. Соединение по любому из пп. 1-13, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый  $\text{R}''$ , если он присутствует, независимо выбран из H, метила, 2-гидроксиэтила,  $-\text{CH}_2\text{CN}$  и  $-\text{CD}_3$ .

19. Соединение по любому из пп. 1-13, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

каждый  $\text{R}''$ , если он присутствует, независимо выбран из H и метила.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$\text{R}$  первой группы  $\text{CR}$  или  $\text{CRR}'$  и  $\text{R}$  второй группы  $\text{CR}$  или  $\text{CRR}'$ , если они присутствуют, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклопропил.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$\text{R}^1$  представляет собой O или S.

22. Соединение по любому из пп. 1-20, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$\text{R}^1$  представляет собой O.

23. Соединение по любому из пп. 1-22, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$\text{R}^2$  представляет собой .

24. Соединение по любому из пп. 1-22, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$\text{R}^2$  представляет собой .

25. Соединение по любому из пп. 1-22, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$\text{R}^2$  представляет собой , где A представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий два атома N.

26. Соединение по любому из пп. 1-22, 24 и п. 25, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

А присоединен посредством атома С к бициклическому ядру, и  $R^3$  присоединен посредством атома N.

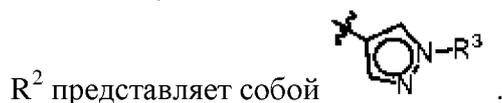
27. Соединение по любому из пп. 1-22, 24 и п. 25, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где А присоединен посредством атома N к бициклическому ядру, и  $R^3$  присоединен посредством атома С.

28. Соединение по любому из пп. 1-22, 24 и п. 25, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где А присоединен посредством атома С к бициклическому ядру, и  $R^3$  присоединен посредством атома С.

29. Соединение по любому из пп. 1-22, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

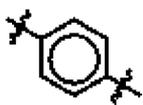


30. Соединение по любому из пп. 1-22, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где



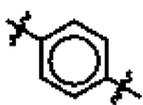
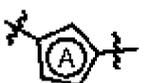
31. Соединение по любому из пп. 1-30, или его таутомер, или фармацевтически

приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где часть ,

 или   $R^2$  не является дополнительно необязательно замещенной одним или двумя независимо выбранными заместителями  $R^3$ .

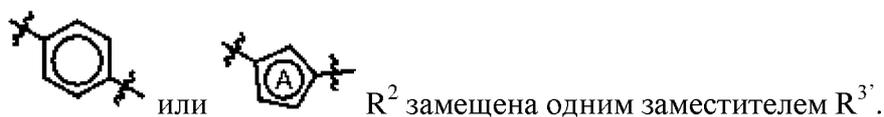
32. Соединение по любому из пп. 1-30, или его таутомер, или фармацевтически

приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где часть ,

 или   $R^2$  замещена одним или двумя независимо выбранными заместителями  $R^3$ .

33. Соединение по любому из пп. 1-33, или его таутомер, или фармацевтически

приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где часть ,



34. Соединение по любому из пп. 1-33, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкокси,  $-CH_2(C_{3-5}$ циклоалкил),  $-OCH_2(C_{3-5}$ циклоалкил),  $-CH_2(C_{3-5}$ гетероциклоалкил) или фенил; где группы, представляющие собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкокси,  $-CH_2(C_{3-5}$ циклоалкил) и  $-OCH_2(C_{3-5}$ циклоалкил), необязательно замещены 1-9 атомами галогена и необязательно замещены с помощью  $-CN$ , и при этом фенил необязательно замещен одним заместителем, представляющим собой атом галогена.

35. Соединение по любому из пп. 1-33, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкокси,  $-CH_2(C_{3-5}$ циклоалкил) или  $-CH_2(C_{3-5}$ гетероциклоалкил); где группы, представляющие собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкокси и  $-CH_2(C_{3-5}$ циклоалкил), необязательно замещены 1-9 атомами галогена.

36. Соединение по любому из пп. 1-33, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкокси,  $-CH_2(C_{3-5}$ циклоалкил) или  $-CH_2(C_{3-5}$ гетероциклоалкил); где группы, представляющие собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкокси и  $-CH_2(C_{3-5}$ циклоалкил), замещены 2-5 атомами галогена.

37. Соединение по любому из пп. 1-33, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил, пропил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, 4,4,4-трифторбутил, 2,2,3,3,3-пентафторпропил,  $-OCH_2CN$ ,  $-OC(CH_3)_2CN$ , дифторметокси, трифторметокси,  $-OCH(CN)CH_3$ , 2-фторэтоксид, 2,2-дифторэтоксид, 2,2,2-трифторэтоксид, 2,2-дифторпропокси, 2,2,3,3-тетрафторпропокси, 2,2,3,3,3-пентафторпропокси, циклопропилметил, (2,2-дифторциклопропил)метил, (3,3-дифторциклобутил)метил, циклопропилметокси, (2,2-дифторциклопропил)метокси, (оксетан-3-ил)метил, фенил, 3-фторфенил или 4-фторфенил.

38. Соединение по любому из пп. 1-33, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^3$  представляет собой 3,3,3-трифторпропил, 2,2,3,3,3-пентафторпропил, 2,2,2-трифторэтоксид или (2,2-дифторциклопропил)метил.

39. Соединение по любому из пп. 1-30 и пп. 32-38, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^{3'}$  независимо представляет собой галоген или  $C_{1-4}$ алкил.

40. Соединение по любому из пп. 1-30 и пп. 32-38, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^{3'}$  независимо представляет собой F или метил.

41. Соединение по любому из пп. 1-40, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^4$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-4}$ галогеналкил,  $C_{1-4}$ алкокси или  $C_{3-5}$ циклоалкил.

42. Соединение по любому из пп. 1-40, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^4$  представляет собой  $C_{1-4}$ галогеналкил.

43. Соединение по любому из пп. 1-40, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^4$  представляет собой метил, этил, фторметил, дифторметил, трифторметил, метокси, этокси или циклопропил.

44. Соединение по любому из пп. 1-40, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$R^4$  представляет собой трифторметил.

45. Соединение по любому из пп. 1-44, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$n$  равняется 0.

46. Соединение по любому из пп. 1-44, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$n$  равняется 1.

47. Соединение по любому из пп. 1-44, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$n$  равняется 2.

48. Соединение по любому из пп. 1-47, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$m$  равняется 1.

49. Соединение по любому из пп. 1-47, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где

$m$  равняется 2.

50. Соединение по п. 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где соединение представляет собой

6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,2H,3H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион;

2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

3-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-

[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-3,7-бис(трифторметил)-5Н-  
[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
2-фтор-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-  
[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5Н-  
[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
2-хлор-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-  
[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
2-(метоксиметил)-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-  
5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
2-циклопропил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-  
(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
2-циклопропил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-  
5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
2,3-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)-  
3Н,7Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он;  
2,3-диметил-5-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-  
3Н,7Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он;  
7-этил-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5Н-  
[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
1,2-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)-  
1Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он;  
1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)-  
1Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он;  
1,3-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)-  
1Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он;  
3-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-(трифторметил)-  
4Н,6Н,7Н,8Н-пирроло[1,2-а]пиримидин-4-он;  
2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-5Н-  
[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
2-(трифторметил)-3-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-4Н,6Н,7Н,8Н-  
пирроло[1,2-а]пиримидин-4-он;  
6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-2Н,3Н,5Н-  
[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
6-{1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}-2-метил-7-  
(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-  
2Н,3Н,5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
8-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-9-(трифторметил)-6,10-

дiazатрицикло[4.4.0.0<sup>2,4</sup>]дека-1(10),8-диен-7-он;

6-{1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-1H-пиразол-4-ил}-2-метил-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-он;

3-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)-3H,7H-[1,2,3,4]тетразоло[1,5-а]пиримидин-7-он;

2-метил-6-{1-[(оксетан-3-ил)метил]-1H-пиразол-4-ил}-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-3-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-(гидроксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-(гидроксиметил)-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-хлор-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1-(пропан-2-ил)-7-(трифторметил)-1H,2H,3H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион;

1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

3-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)-3H,7H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он;

2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3]оксазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-метил-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

7-этокси-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-(метоксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-метокси-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

3-хлор-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;

2-(гидроксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-(гидроксиметил)-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-

ил]-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
 6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-  
 1Н,2Н,3Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-2,5-дион;  
 2-хлор-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-  
 (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-хлор-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-  
 1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-циклопропил-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-  
 (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-хлор-1-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-  
 1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1,2-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-  
 1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1,2-диметил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-  
 1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1,2-диметил-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-  
 имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-(метоксиметил)-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-  
 (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-этил-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-  
 (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-(2-метоксиэтил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-  
 (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(пропан-2-ил)-7-  
 (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 6-{1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}-1,2-диметил-7-  
 (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 6-{1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}-1,2-диметил-7-  
 (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 6-[1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,2-диметил-7-(трифторметил)-1Н,5Н-  
 имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-(циклопропилметил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-  
 ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-(метоксиметил)-1-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-  
 пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-(2-гидроксипропил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-  
 7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1,2-диметил-6-{1-[(оксетан-3-ил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}-7-(трифторметил)-  
 1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-(циклопропилметил)-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-

пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-[2-(диметиламино)этил]-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-  
 1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-(циклопропилметил)-2-метил-6-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)]-7-  
 (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-[2-(диметиламино)этил]-2-метил-6-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)]-7-  
 (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1,2-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-3-ил]-7-(трифторметил)-  
 1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метокси-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-  
 (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метокси-1-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-  
 ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-  
 1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-  
 имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-6-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-  
 а]пиримидин-5-он;  
 6-{1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-1Н-пиразол-4-ил}-2-метил-7-  
 (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-(<sup>2</sup>Н<sub>3</sub>)метил-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-  
 (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-(<sup>2</sup>Н<sub>3</sub>)метил-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-  
 ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-  
 (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 метил-2-метил-5-оксо-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-  
 (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-1-карбоксилат;  
 1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-  
 трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-  
 трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-  
 пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-[2-(диметиламино)этил]-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-  
 ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(проп-2-ин-1-ил)-7-  
 (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-{2-метил-5-оксо-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-

(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-1-ил}ацетонитрил;  
 2-[2-метил-5-оксо-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-1-ил]ацетонитрил;  
 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-[2-(1-гидроксициклопропил)этил]-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-1-[(оксетан-3-ил)метил]-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-1-(оксетан-3-ил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1,2-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-тион;  
 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(пиридин-2-ил)-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-1-(пиридин-2-ил)-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(пиразин-2-ил)-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-1-(6-метилпиридин-2-ил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(пиридин-3-ил)-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-фенил-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(пиридин-4-ил)-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-(1Н-пиразол-4-ил)-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-(фторметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-[(диметиламино)метил]-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
 6-(1-[(1R)-2,2-дифторциклопропил]метил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 6-(1-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]метил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-метил-7-

- (трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 6-(1-{{(1R)-2,2-дифторциклопропил}метил}-1Н-пиразол-4-ил)-1,2-диметил-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 6-(1-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}метил}-1Н-пиразол-4-ил)-1,2-диметил-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 6-(1-{{(1R)-2,2-дифторциклопропил}метил}-1Н-пиразол-4-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
 6-(1-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}метил}-1Н-пиразол-4-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
 (2R)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-2Н,3Н,5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
 (2S)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-2Н,3Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-{{(1R)-2,2-дифторциклопропил}метил}-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он или  
 1-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}метил}-2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он.
51. Соединение по п. 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где соединение представляет собой
- 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метокси-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-(гидроксиметил)-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-хлор-1-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1,2-диметил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1,2-диметил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1,2-диметил-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 2-метил-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-(трифторметил)-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он;  
 1-(<sup>2</sup>Н<sub>3</sub>)метил-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-

(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он;

1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-

(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он;

2-{2-метил-5-оксо-6-[1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7-

(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-1-ил}ацетонитрил;

2-[2-метил-5-оксо-7-(трифторметил)-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-

1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-1-ил]ацетонитрил;

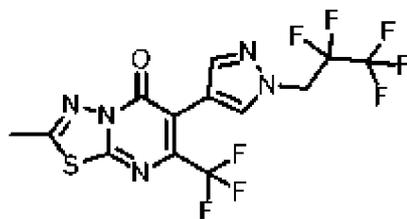
6-(1-{{(1R)-2,2-дифторциклопропил}метил}-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-7-

(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он или

6-(1-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}метил}-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-7-

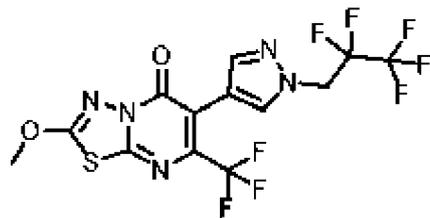
(трифторметил)-1H,5H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он.

52. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение



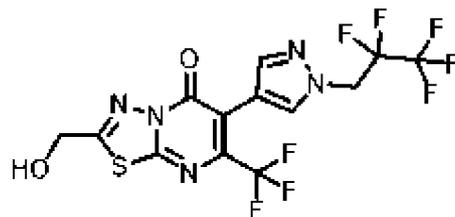
представляет собой

53. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение



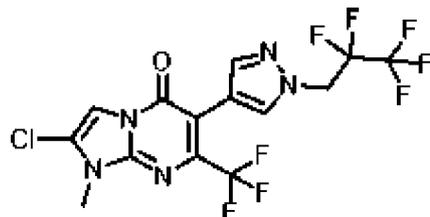
представляет собой

54. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение



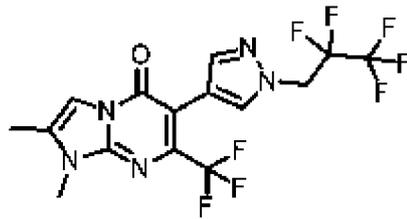
представляет собой

55. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение



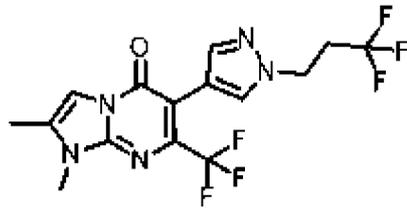
представляет собой

56. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение



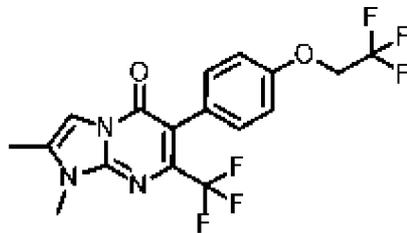
представляет собой

57. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение



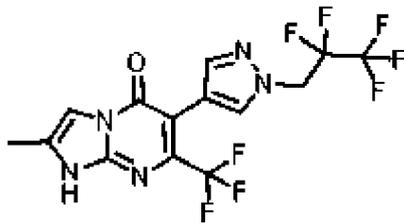
представляет собой

58. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение

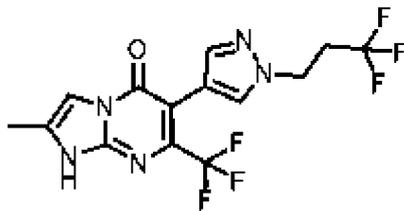


представляет собой

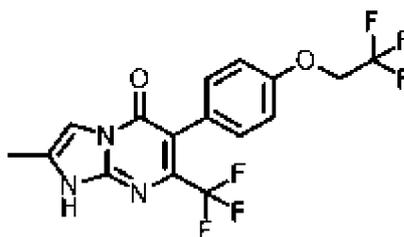
59. Соединение по п. 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где соединение представляет собой



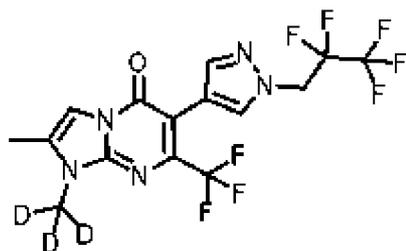
60. Соединение по п. 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где соединение представляет собой



61. Соединение по п. 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где соединение представляет собой

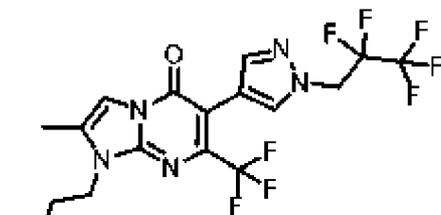


62. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение



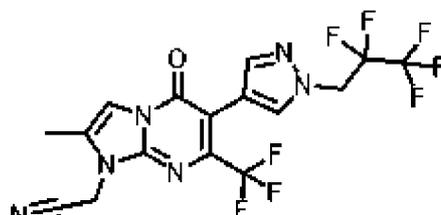
представляет собой

63. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение



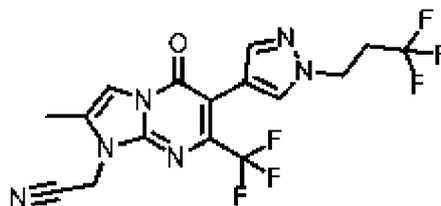
представляет собой HO

64. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение



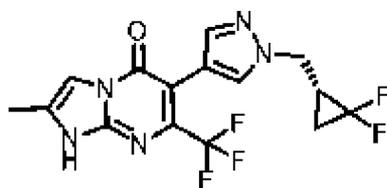
представляет собой N≡

65. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение

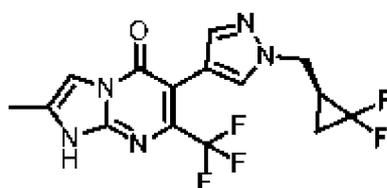


представляет собой N≡

66. Соединение по п. 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где соединение представляет собой



67. Соединение по п. 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, где соединение представляет собой



68. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-67, или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного таутомера и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

69. Соединение по любому из пп. 1-67, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция по п. 68 для применения в качестве лекарственного препарата.

70. Соединение по любому из пп. 1-67, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция по п. 68 для применения в снижении веса тела субъекта.

71. Соединение по любому из пп. 1-67, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция по п. 68 для применения в снижении индекса массы тела субъекта.

72. Соединение по любому из пп. 1-67, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция по п. 68 для применения в лечении метаболического нарушения.

73. Соединение по любому из пп. 1-67, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция по п. 68 для применения в лечении сердечно-сосудистого нарушения.

74. Соединение по любому из пп. 1-67, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция по п. 68 для применения в лечении диабета.

75. Соединение по любому из пп. 1-67, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция по п. 68 для применения в лечении ожирения.

76. Соединение по любому из пп. 1-67, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция по п. 68 для применения в лечении дислипидемии.

77. Соединение по любому из пп. 1-67, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтическая композиция по п. 68 для применения в лечении неалкогольного стеатогепатита (NASH).

78. Применение соединения по любому из пп. 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции по п. 68 в получении лекарственного препарата для снижения веса тела или индекса массы тела субъекта.

79. Применение соединения по любому из пп. 1-67, или его таутомера, или

фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции по п. 68 в получении лекарственного препарата для лечения метаболического или сердечно-сосудистого нарушения.

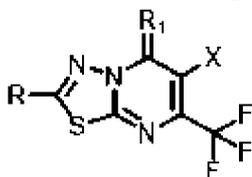
80. Применение соединения по любому из пп. 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера, или фармацевтической композиции по п. 68 в получении лекарственного препарата для лечения диабета, ожирения, дислипидемии или неалкогольного стеатогепатита (NASH).

81. Способ снижения веса тела или индекса массы тела субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера.

82. Способ лечения метаболического или сердечно-сосудистого нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера.

83. Способ лечения диабета, ожирения, дислипидемии или неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-67, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного таутомера.

84. Соединение формулы I-1,



I-1,

где

X представляет собой H или Br;

R<sup>1</sup> представляет собой O, S или NH; и

R представляет собой H, F, Cl, -OH, -CN, -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -COOH, -COO(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO(диC<sub>1-4</sub>алкиламино), -NH(COC<sub>1-4</sub>алкил), -N(C<sub>1-4</sub>алкил)C(=O)F, C<sub>1-4</sub>алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил), C<sub>1-4</sub>дейтероалкил, C<sub>3-5</sub>циклоалкил, C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>дейтероалкокси, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил;

где C<sub>1-4</sub>алкильная группа необязательно замещена с помощью 1-4 F или необязательно замещена заместителем, выбранным из -OH, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил);

где C<sub>1-4</sub>алкоксигруппа необязательно замещена с помощью 1-4 независимо выбранных атомов галогена или необязательно замещена заместителем, выбранным из -

ОН, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил); и

где группы, представляющие собой -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкил, 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил, необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкила, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил).

85. Соединение по п. 84, где X представляет собой H.

86. Соединение по п. 84, где X представляет собой Br.

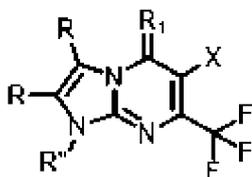
87. Соединение по любому из пп. 84-86, где R<sup>1</sup> представляет собой O.

88. Соединение по любому из пп. 84-87, где R представляет собой метил.

89. Соединение по любому из пп. 84-87, где R представляет собой метокси.

90. Соединение по любому из пп. 84-87, где R представляет собой гидроксиметил.

91. Соединение формулы I-2,



I-2,

или его таутомер, где

X представляет собой H или Br;

R<sup>1</sup> представляет собой O, S или NH;

R представляет собой H, галоген, -ОН, -CN, -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -COOH, -COO(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO(диC<sub>1-4</sub>алкиламино), -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино, -NH(CO(C<sub>1-4</sub>алкил)), -N(C<sub>1-4</sub>алкил)C(=O)F, C<sub>1-4</sub>алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил), C<sub>1-4</sub>дейтероалкил, C<sub>3-5</sub>циклоалкил, C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>дейтероалкокси, фенил, 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил;

где C<sub>1-4</sub>алкильная группа необязательно замещена с помощью 1-4 F или необязательно замещена заместителем, выбранным из -ОН, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил);

где C<sub>1-4</sub>алкоксигруппа необязательно замещена с помощью 1-4 независимо выбранных атомов галогена или необязательно замещена заместителем, выбранным из -ОН, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил); и

где группы, представляющие собой -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкил, фенил, 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил, необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкила, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил); и

R'' представляет собой H, 2-триметилсилилэтоксиметил, -ОН, -CO(C<sub>1-4</sub>алкил), -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил), -COO(C<sub>1-4</sub>алкил), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1-4</sub>алкил), -CO(диC<sub>1-4</sub>алкиламино), C<sub>1-4</sub>алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-5</sub>гетероциклоалкил), C<sub>1-4</sub>дейтероалкил, C<sub>3-5</sub>циклоалкил, C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, фенил, 5-членный

гетероарил или 6-членный гетероарил;

где C<sub>1-4</sub>алкильная группа необязательно замещена с помощью 1-4 F или необязательно замещена заместителем, выбранным из -OH, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил); и

где группы, представляющие собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3-5</sub>циклоалкил), C<sub>3-4</sub>гетероциклоалкил, фенил, 5-членный гетероарил и 6-членный гетероарил, необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -CN, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкила, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкиламино, диC<sub>1-4</sub>алкиламино и -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>алкил);

при условии, что если X представляет собой H, и R'' не представляет собой 2-триметилсилилэтоксиметил, то R не представляет собой H, C<sub>1-4</sub>алкил или фенил.

92. Соединение по п. 91 или его таутомер, где X представляет собой H.

93. Соединение по п. 91 или его таутомер, где X представляет собой Br.

94. Соединение по любому из пп. 91-93 или его таутомер, где R<sup>1</sup> представляет собой O.

95. Соединение по любому из пп. 93-94 или его таутомер, где R представляет собой H.

96. Соединение по любому из пп. 93-94 или его таутомер, где R представляет собой Cl.

97. Соединение по любому из пп. 93-94 или его таутомер, где R представляет собой гидроксиметил.

98. Соединение по любому из пп. 93-94 или его таутомер, где R представляет собой метил.

99. Соединение по любому из пп. 91-98 или его таутомер, где R'' представляет собой H.

100. Соединение по любому из пп. 91-98 или его таутомер, где R'' представляет собой метил.

101. Соединение по любому из пп. 91-98 или его таутомер, где R'' представляет собой CD<sub>3</sub>.

102. Соединение по любому из пп. 91-98 или его таутомер, где R'' представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

103. Соединение по любому из пп. 91-98 или его таутомер, где R'' представляет собой -CH<sub>2</sub>CN.

104. Соединение, где соединение представляет собой 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол.

По доверенности